



СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Галина Радева, Институт по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ при БАН (ИМБ-БАН), относно дисертационен труд за присъждане на научната степен „Доктор на науките“ в професионално направление 4.3. Биологически науки (Молекулярна биология)

Тема на дисертацията: „Хроматинът- от структура към функция“

Автор: проф. д-р Стефан Иванов Димитров

Настоящото становище за дисертационния труд на проф. Стефан Димитров, озаглавен „Хроматинът – от структура към функция“, се основава на Заповед № 209-ОБ/06.12.2024 г. на Директора на ИМБ за назначаване на Научно жури. Представените от проф. Димитров материали на електронен носител са в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в БАН и на ИМБ, и включва всички изискващи се за процедурата документи по професионално направление 4.3. Биологически науки (Молекулярна биология).

Проф. Димитров е представил оригинален дисертационен труд, посветен на структурата и функцията на хроматина, както и на ролята на епигенетичните фактори в поддържането на ядрената хомеостаза в еукариотната клетка – основна научна тематика, върху която работи от 40 години. Научният интерес на проф. Димитров към тази тематика започва още по време на работата му в ИМБ. От 1996 г. досега той успешно я развива, първоначално като съръководител на екипа „Структура и функция на хроматина“ в Ecole Normale Supérieure de Lyon, Лион, а по-късно като ръководител на лабораторията „Хроматин и епигенетика“ в Institute Albert Bonniot, Гренобъл, където е заемал позиция на First Class Director of Research в National Center for Scientific Research (CNRS), Франция. Понастоящем проф. Димитров е Emeritus Director of Research, National Center of Scientific Research (CNRS), Франция и ръководител на проект ERA Chair Project AEGIS-IMB в ИМБ-БАН.

Конкретните цели на дисертационния труд са: разкриване на структурата на H1-свързаната нуклеозома, определяне на триизмерната организация на хроматиновата фибрила и анализ на връзката между структурата на нуклеозомите, съдържащи специфичен хистонов вариант, и тяхната функция. Изследванията обхващат значителен период от време-първата посочена статия във връзка с дисертацията е публикувана 1999 г. Разработваният дисертационен труд включва колаборации с колективи от международни изследователски институции.

Дисертационният труд на проф. Димитров е написан на 310 страници и включва следните раздели: Благодарности, Въведение, Литературен обзор, Цели, Списък с публикации, използвани за дисертацията, Резултати, Обобщение и дискусия и Литература. Над 70% от дисертационния труд е посветен на резултатите. Този раздел включва 15 оригинални публикувани научни труда и 1 ръкопис, предложен за публикуване. Изследователската стратегия за получените резултати се основава на мултидисциплинарен подход и включва биохимични, молекулярно-биологични, биофизични, микроскопски -криоелектронна микроскопия, ренгенова кристалография, hydroxyl radical „footprinting“ и методи на клетъчната биология. Като моделни системи в изследванията са използвани нуклеозоми, реконституирани с хистоновите варианти H2A.Z, H2A.Bbd, макроH2A и CENP-A, както и хексануклеозома, свързана с H1, заедно с *in vitro* изследвания на H1-свързани 6, 12 и 24-нуклеозомни масиви. Представените резултати показват, че авторът има задълбочени познания в методическите подходи на проведените изследвания.

Оригиналните приноси, свързани с дисертационни труд могат да се обобщят, както следва: Установена е кристалната структура на нуклеозомата, свързана с H1 и крио-ЕМ структурата на хроматиновата фибрила. Резултатите показват, че свързването с H1 на нуклеозомата, както и с различни H1 мутанти води до нейната по-компактна и ригидна конформация, както и до промени в динамичната гъвкавост на линкерната ДНК.

Установена е 3D структурата на хроматиновата нишка и 3D структурата на митотичните хромозоми на базата на 6-нуклеозома, свързана с H1. Показано е, че нуклеозомите се подреждат чрез еднакви интерфейси и приемат плоска зигзаг структура, с плътност на опаковане, която наполовина от тази за усукване на 30nm фибрила. Тези доказателства дават светлина върху пластичната организация на хроматина, който може да превключва между различни конформации в отговор на набор от специфични епигенетични стратегии и съответно за неговата функция.

Установено е, че организацията на нуклеозомата, свързана с различни хистонові варианти—масроH2A, H2A.Bbd, H2A.Z и CENP-A—и тяхното моделиране, играе ключова роля за правилното функциониране на ядрото. Тези хистонові варианти модулират структурата на хроматина, а настъпилите изменения влияят върху организацията на генома на клетката.

Дисертационният труд на проф. Димитров има фундаментален принос към световната литература в областта на структурата и функцията на хроматина.

Представените резултати от дисертационния труд са включени в 15 научни труда, които са публикувани в международни списания с най-висок ранг (квартил Q1) в областта на молекулярната биология, като Molecular Cell, EMBO Journal, Nucleic Acid Research (NAR), Nature, PNAS и др. Високите наукометрични показатели на публикациите, с общ импакт фактор 198, свидетелстват за високото научно качество на проведените изследвания. В повечето от тях проф. Димитров е кореспондиращ автор, което подчертава водещата му

роля в изследванията на хроматина през годините. Репутацията на проф. Димитров като международно признат учен се потвърждава и от 2335 цитирания (Scopus и WoS) от чуждестранни автори на трудовете, свързани с дисертацията. Наукометричните показатели на проф. Димитров значително надхвърлят минималния изискуем брой точки за степента „доктор на науките“, цитирани в ЗРАСБ за научната област и професионално направление 4.3. Биологически науки.

Авторефератът е написан на 40 страници и вярно отразява съдържанието на дисертацията и приносите от изследванията.

Заклучение

В дисертационния труд на проф. Стефан Димитров са представени оригинални резултати от обширно фундаментално изследване на структурата и функцията на хроматина, получени чрез подходящо прилагане на съчетани най-съвременни методи на клетъчната и структурната биология. Проведени са актуални и значими изследвания, които са получили широк отзвук в цитиранията на международната научна общност и утвърждават автора като водещ международен авторитет в областта на молекулярната биология. Въз основа на гореизложеното изразявам своята положителна оценка за представения дисертационен труд и убедено подкрепям присъждането на научната степен „Доктор на науките“ на проф. д-р Стефан Димитров по професионално направление 4.3. Биологически науки (Молекулярна биология).

09. 02.2025г.

Подпис:

/доц. д-р Галина Радева/