

НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР
ПО ЗАРАЗНИ И
ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ

Изм. № 20..... г.

Вх. № 2129/10.08.18/..... 20..... г.

бул. "Янко Сакъзов" № 26

София 1504, тел: 9446999

представена пред научно жури,

РЕЦЕНЗИЯ

сформирано със заповед № 264/21.06.2018 г. на Директора на Национален Център по Заразни и Паразитни Болести (НЦЗПБ), София

Относно: Конкурс за заемане на академичната длъжност "ДОЦЕНТ" по професионално направление 4.3. Биологически науки, специалност „Микробиология“, обявен за нуждите на Отдел „Микробиология“ на НЦЗПБ

Рецензент: проф. Мария Богомилова Ангелова, д.б.н., Институт по микробиология „Стефан Ангелов“, БАН

На 27.04.2018 г в Държавен вестник бр. 36 е обявен конкурс за "доцент" по професионално направление 4.3. Биологически науки, специалност „Микробиология“, обявен за нуждите на НЦЗПБ, Отдел „Микробиология“. На този конкурс се явява единствен кандидат гл. ас. д-р **РУМЕН АТАНАСОВ ДИМИТРОВ**, физик в Катедра по теоретична физика към Физически факултет при Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

ПЕРСОНАЛНИ ДАННИ ЗА КАНДИДАТА

Румен Атанасов Димитров е получил образователна степен магистър по Физика със специализация „Физика на кондензираната материя“ през 1985 г. От тогава и до днес той е преподавател в Катедра по теоретична физика към Физически факултет на СУ. Едновременно с това, Димитров работи 5 години като физик в Института по органична химия при БАН, където придобива опит относно електростатичните взаимодействия в белтъчните молекули. Това поставя началото на неговата след-дипломна специализация в Института по физика на белтъците в Пуцино, Русия и е отправна точка за разработването на докторантската му теза в областта биоинформатиката и изчислителната биология. През 1999 г Димитров защитава дисертационен труд в Департамента по биохимия към Университета във Вагенинген, Холандия на тема: Метод на съгласуваното поле – структура и стабилност на белтъчните молекули. В периода 2000 – 2004 г кандидатът провежда след-докторска специализация в Политехнически институт в Ню Йорк, САЩ и добавя нова квалификация към научната си биография – разработването на теоретични методи за изчисляване на статистическата сума на РНК и ДНК молекули. От 01.06.2018 г д-р Димитров има втори трудов договор и заема академичната длъжност „главен асистент“ в Института по неврология при БАН.

МАТЕРИАЛИ, ПРЕДСТАВЕНИ ЗА РЕЦЕНЗИРАНЕ

За настоящия конкурс гл. ас. д-р Румен Димитров представя списък с 19 журнални научни статии, 2 статии, отпечатани в сборници, 1 статия, отпечатана в книга,

1 книга, автореферат на дисертацията, 5 доклада и 13 постерни представяния от научни форуми. Включената в списъка книга е в областта на дисертацията на Димитров, но е самостоятелно издание с ISBN, публикувано от специализирано научно издателство (Grafisch Service Centrum, Wageningen, The Netherlands), поради което я приемам за рецензиране.

1.	Общ брой научни трудове	-	23 (на английски език)
1.1.	Журнални статии в	-	19
	списания с ИФ	-	17 (на английски език)
	реферирани списания	-	2 (на английски език)
1.2.	Статии в сборници	-	2
1.3.	Книги	-	1
1.4.	Глави от книги	-	1
2.	Публикувани резюмета в научни форуми	-	18 (на английски език)
2.1	Доклади	-	5
	международни форуми	-	4 (3 като поканен лектор)
	форуми в България	-	1
2.2.	Постери	-	13
	международни форуми	-	6
	форуми в България	-	7
3.	Общ импакт фактор	-	38.821
4.	Цитирания	-	345

Научната продукция на д-р Димитров почти изцяло е публикувана в реномирани научни журнали с ИФ, като напр. *Persoonia*, *Fungal Biology Biophysical*, *Journal Proteins: Structure, Function and Genetics*, *Journal of Biomolecular NMR*, *International Journal of Biological Macromolecules* и др. Прави впечатление общият ИФ (38.821), който доказва, че изследванията на кандидата са получили висока оценка от международната научна общност. Общият брой цитати е 345, представените научни трудове са цитирани основно в чуждестранни високо реномирани списания.

Освен това, д-р Димитров е водещ автор в 9 научни статии, а в 7 (11, ако се има предвид особеностите на публикациите в журнала *Persoonia*) – втори. Това доказва лидерската му роля в провеждане на изследванията – от идеята до публикуване на резултатите. Тази е тенденцията се наблюдава и в участията му научни форуми – общо 18, от които 5 доклада и 13 постера. Димитров е представил доклади като поканен лектор

на 3 международни прояви по въпросите на геномиката и протеомиката и е първи автор в 7 постерни съобщения.

Много важно е да се отбележи, че със своята квалификация в областта на биоинформатиката и изчислителната биология, с опита си при работа с биологични молекули (белтъци и НК), д-р Димитров добавя ново ниво в изследванията на биолозите. В редица от представените трудове се вижда, че той внася мултидисциплинарен ефект, който дава възможност за по-детайлно проучване на поставения проблем.

ХАРАКТЕРИСТИКА НА НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ НА КАНДИДАТАТА

Цялата творческа дейност на гл. ас. д-р Димитров е насочена към използването на неговия изследователски опит за навлизане по-дълбоко в живата клетка, в частност микробната. Като се има предвид бързият напредък на молекулярно-биологичните техники в микробиологията, вкл. и секвенционните техники, включването в изследванията на нови методологии от биоинформатиката дава възможност за обработка и анализ на огромен масив от данни и по-задълбочено познаване на микробите и техните местообитания. Използването на новите знания за молекулите на белтъците и нуклеиновите киселини позволява по-детайлно разбиране на микроорганизмите и тяхното място в микробиома. Всичко това определя актуалността и съвременното ниво на разработките с участието на д-р Димитров. Трябва да се отбележи и факта, че той е един от малкото учени от областта на физиката у нас, които успешно сътрудничат с микробиолози.

Научните трудове на кандидата, които са представени за този конкурс могат да се групират и анализират в следните раздели:

1. Електростатични взаимодействия в белтъци. Резултати са отразени в публикации №№ 20 и 21. Изследвана е природата на електростатическите взаимодействия и техният принос в термодинамическата стабилност на белтъчната молекула. Фокусът е върху зависимостта на белтъчните молекули от опаковката на йонизируемите групи и върху хидрофобните взаимодействия при нагъване на белтъчната верига. Разработките на Димитров дават възможност за уточняване на пространствената структура на конкретни белтъчни молекули и установяване на разлики в структурата в свободно състояние в разтвор и опакован в кристална решетка. Тази специализация на кандидата може успешно да се използва за по-детайлни проучвания относно хидрофобността на клетъчната повърхност при бактериите.

2. Кинетика на белтъчното нагъване (статии №№ 22, 23). Изследвано е влиянието на топологическите ограничения върху опаковката на белтъчната верижка при образуването на бариерния зародиш на биологически активната третична структура. Анализирани са подробно въпросът за приложението на самосъгласованото поле за пресмятане на свободната енергия на зародиша. Самосъгласованото поле се използва при оценката на взаимодействието между страничните вериги на аминокиселинните групи, които от една страна са разположени близко в пространството, а от друга страна, разстоянието между тях по дължината на белтъчната верижка е голямо. Взаимодействието между съседни по дължината на белтъчната верижка аминокиселинни групи се разглежда на основата експериментално определени параметри. Като част от структурната биология, подобен род изследвания могат да дадат нова информация за механизма на нагъване на белтъчните молекули в клетките на микроорганизмите.

3. Хибридизация между нуклеинови киселини (статии №№ 5, 16 и 18). Този раздел е инициран от необходимостта да се анализира изобилие от експериментални данни като геномните ДНК последователности от различни организми, експресията на РНК и белтъчни молекули, идентификацията на белтък-белтък и РНК/ДНК-белтък взаимодействията, както и картографиране на генетичните вариации в дадена популация. Проучено е взаимодействието между нуклеинови верижки при тяхната хибридизация, което е дава възможност да се контролира чувствителността и селективността при моделиране на различните аспекти на механизма на микроРНК и CRISPR технологиите и да се идентифицират уникалните за "водача" последователности.

4. Биоразнообразие и филогенетика. В серия от статии са проведени целенасочени научни изследвания чрез ДНК баркод анализ относно биоразнообразието на дрожди в избрани български екосистеми: насекоми (2-6, 14, 19), растения (7, 19), различни български хранителни продукти (3, 9) (саламурени сирена, бози, кисели млека) и проби от различни бозайници от зоологическата градина в София (10). От всички проучени екосистеми са изолирани и идентифицирани щамове дрожди, установени са нови представители, които са включени в съвременната класификация на дрождите. Проучени са фенотипните характеристики на някои от изолираните щамове и са получени данни за тяхното скокообразно изменение и образуването на т. нар. гепове.

5. Молекулярна еволюция. Разделът (статии №№ 1-14, 8, 11, 17, 19) включва проучвания от областта на сравнителната геномика и еволюцията на биологическите молекули, алайнмента на група от нуклеинови верижки, а също така и построяване на филогенетично дърво. Резултатите от тези изследвания (анализът на данни от секвениране на цели геноми, дизайн на ДНК и РНК праймери) могат да намерят приложение при бързата диагностика на микроорганизми, причиняващи инфекциозни заболявания. Във връзка с това е необходимо точното отчитане на влиянието на

вторичните структури на нуклеиновите верижки върху техния алайнмент и еволюция. В този раздел са отразени резултатите от успешния опит да се реши задачата на Sankoff за едновременното нагъване и алайнмент на група от нуклеотидни верижки.

НАУЧНО-ПРИЛОЖНА ДЕЙНОСТ НА КАНДИДАТА

Гл. ас. д-р Румен Димитров участва активно в проектна дейност. Той е ръководил международен проект по двустранно българо-германско сътрудничество: "Emerging complexity in protein folding", финансиран от Университета в Лайпциг, Германия. Участвал е като партньор в проект "Биоразнообразие на дрожди в избрани български екосистеми" (2008-2012), финансиран от ФНИ при МОН. В момента д-р Димитров е в колектива, разработващ проект "Микробиомът на почвата като индикатор за биоразнообразие и еволюция на микробни съобщества при трайно замърсяване с тежки метали" (2017-2020), също към ФНИ при МОН.

С активното участие на д-р Димитров са регистрирани 180 нуклеотидни секвенции в база данни NCBI.

ОЦЕНКА НА НАУЧНИТЕ И НАУЧНО-ПРИЛОЖНИТЕ ПРИНОСИ

1. Разработен е нов метод за предсказване на електростатическите свойства на белтъчните молекули на базата на метода на самосъгласованото поле. Установен е приносът на хидрофобните взаимодействия и водородните връзки за нагъване на белтъчната молекула.

2. За първи път успешно и с голяма точност е пресметната свободната енергия на електростатичните взаимодействия между две белтъчни молекули.

3. За първи път е предложен конкретен решетъчен модел на бариерния зародиш, който позволява да се правят числени оценки, сравнение и предсказване на физически и структурни характеристики на зародиша от кинетични експерименти по нагъване. Формулирани са задължителните стъпки и тяхната последователност, които моделът предполага относно кинетиката на нагъване.

4. Доказано е, че бариерното състояние на белтъчни молекули с къси верижки е представено от ансамбъл от конформации, които имат общ структурен зародиш.

5. Представен е решетъчен модел за определяне на енергетичния спектър на бариерното състояние, който за първи път постави въпроса за ролята на нативната топология при образуване на бариерния зародиш.

6. За първи път в литературата са решени две най-обща задача за пресмятане на свободната енергия на нуклеинова верижка и на две взаимодействащи нуклеинови верижки.

- Разработен е нов подход, който отчита всички възможни конформационни състояния.
- Разработен е физически модел на взаимодействие между две нуклеинови верижки.

7. Получени са нови данни за биоразнообразието на дрожди в избрани български екосистеми.

8. За първи път са идентифицирани и описани нов род и нови видове дрожди:

- нов род *Nematodospora*
- нови видове дрожди – *Nematodospora valgi* и *Candida cetonia* от клад *Lodderomyces*: *Priceomyces vitoshaensis*, *Yarrowia parophonii*, *Kazachstania chrysolinae* и *Metschnikowia colchici*.

9. С използването на иновативни методи са получени нови знания относно класификацията на дрождите. Доказано е наличието на уникална комбинация от фенотипни характеристики, които заедно с разделителната способност на комбинираните LSU и ITS баркод маркери могат отличат нов род от тези на неговите най-близки съседи върху филогенетичното дърво.

10. Новоизолираните щамове проявяват добра протеолитична, амилολитична и липолитична ензимна активност, което ги прави перспективни за биотехнологично приложение.

11. За първи път в литературата е предприет успешен опит за решаване на задачата на Sankoff за едновременното нагъване и алайнмент на група от нуклеотидни верижки. Този принос в еволюцията на молекулите може да намери приложение в диагностиката на инфекциозните заболявания.

ХАРАКТЕРИСТИКА НА УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ НА КАНИДАТКАТА

Учебно-преподавателската дейност на кандидата е изцяло в Катедрата по теоретична физика към Физически факултет при Софийски университет „Св. Климент Охридски“, където той работи и понастоящем (има 18 г и 6 м стаж). Чете лекции и води упражнения по следните дисциплини:

- Електростатични взаимодействия в белтъци
- Физика на йерархичната организация на белтъчната молекула
- Теоретични методи за изчисляване на статистическата сума на РНК-и
- Едновременна оптимизация на алайнмента и вторичната структура на РНК и ДНК молекули. Приложение в: анотация на геноми, функционална и сравнителна геномика, молекулярна еволюция и филогенетика
- Кинетика и термодинамика на взаимодействията на некодиращи РНК-и

- Определяне на драйверните мутации в ДНК, кодиращи и некодиращи РНК-и при диагностика на различни заболявания.

КРИТИЧНИ ЗАБЕЛЕЖКИ И ПРЕПОРЪКИ

Представените документи отговарят на темата на конкурса, но препоръчвам на кандидата по-внимателно да подготвя такива материали. В известна степен се наблюдава несъответствие между съдържанието на хартиения носител и това на електронния. Освен това, списъкът на включените в конкурса научни трудове не е изготвен коректно.

ЛИЧНИ ВПЕЧАТЛЕНИЯ

Не познавам лично гл. ас. д-р Румен Димитров. Запознах се внимателно с представените за конкурса материали и оставам с разбирането, че неговата квалификация и опит в областта на биоинформатиката и изчислителната биология са допринесли за повишаване нивото на микробиологичните изследвания, в които е участвал. Убедена съм, че и в бъдеще, сътрудничеството с микробиолози в рамките на НЦЗПБ ще бъде много полезно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гл. ас. д-р Румен Димитров е утвърден учен и преподавател в областта на теоретичната физика, биоинформатиката и изчислителната биология. Научните му разработки са публикувани в реномирани научни списания и в редица случаи касаят неизследвани проблеми. Те съдържат съществени научни и научно-приложни приноси, много от които са оригинални, а други - отправна точка за следващи разработки. Представените за конкурса материали отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и правилника на НЦЗПБ за присъждане на академичната длъжност "доцент".

Въз основа на направения анализ, препоръчвам на членовете на почитаемото научно жури, сформирано със заповед № 264/21.06.2018 г. на Директора на Национален Център по Заразни и Паразитни Болести да гласува положително и да предложи на Научния съвет да избере д-р **РУМЕН АТАНАСОВ ДИМИТРОВ** на академичната длъжност „доцент“ по научна специалност „Микробиология“ за нуждите на отдел „Микробиология“ при НЦЗПБ.

10. 08. 2018

София

Рецензент:.....

/проф. Мария Ангелова, д.б.н./