

Становище

От проф. д-р, дбн Параскева Владимирова Михайлова, Институт по биоразнообразие и екосистемни изследвания/ИБЕИ/, Българска Академия на науките

Относно: Дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор”, изготвен в Катедра «Генетика» на Биологическия факултет, СУ „Св. Климент Охридски”

Тема: “Скрининг на гени – интерактори на гена *fragile X mental retardation 1 (dfmr1)* при *Drosophila melanogaster*”

Автор: Димитрина Георгиева Георгиева

Дисертационният труд е посветен на изключително актуален и важен медицински проблем – неврологични заболявания и проследяване на молекулния механизъм, участващ при тяхната изява. Вниманието на докторантката е насочено към синдрома на чупливата X хромозома, имащ отношение към умствената изостаналост у човека. За изясняване молекулната природа на това заболяване докторантката използва добре проучен в генетично отношение вид – *Drosophila melanogaster*. Видът е идеален модел за проведеното изследване, тъй като той лесно се отглежда в лабораторни условия, има голяма численост на поколенията си, с наличие в генома на 80% от човешките хомолози, свързани с наследствени заболявания. Целта на дисертационния труд е ясно формулирана – изолиране и идентифициране на гени в X хромозомата на *Drosophila melanogaster*, чиито продукти взаимодействат с продуктите на гена на X хромозомата: *fragile X mental retardation 1 (dfmr1)*. Представените 6 задачи логично отразяват изпълнението на целта.

Литературният обзор на дисертационния труд е добре структуриран, задъблочен и аналитичен. Оформя се впечатлението, че докторантката е запозната с постиженията в световен аспект на разработения от нея проблем, тя умее да систематизира и критично анализира наличните литературни данни. За реализиране на целта и изпълнение на поставените задачи Д. Георгиева използва редица генетични методи /химичен мутагенез, генетично картиране чрез рекомбинационен анализ, тест за комплементарност и др./, имунохимични подходи, молекулярно-биологични методи и статистически анализ на получените резултати. Добро впечатление прави, че докторантката не само умее да използва този голям набор от методи, но и успешно ги прилага и интерпретира при получените от нея

резултати. Най - важната част от дисертационния труд е разделът “Резултати и обсъждания”. Получените резултати са стегнато представени, добре обсъдени в светлината на литературните данни. Индуциран е мутантен крилов фенотип „изрязани крила“ чрез мутации в X хромозомата на *Drosophila melanogaster*, като пълното проявление на този мутантен фенотип е постигнато при температура 27⁰ С и реализиран чрез химична мутагенеза, при използване на определена концентрация на етил-метансулфонат. Чрез множество експерименти докторантката установява 8 енхансерни и 11 супресорни мутации, локализиращи в X хромозомата, с леталност в рецесивно състояние. Чрез рекомбинационен анализ е проведено картиране и локализиране на тези мутации, като цитологично е доказано, че тези мутации са разположени по цялата X хромозома. Установява се, че 4-ри от доминантните мутации са възникнали в гените *pebbled (peb)*, *rock*, *shaagy (sgg)*, *raspberry (ras)*, които взаимодействат с гена *dfmr1*. Това дава основание на докторантката да заключи, че тези 4-ри гена са функционални партньори на гена *dfmr1*, като посочва биологичното значение на това взаимодействие за нормалното развитие на крилата при *Drosophila*. Чрез множество експерименти на свръхекспресия на тези гени с експресия на гена *dfmr1* се откриват множество крилни дефекти. Но когато се свръхекспресира съответния ген едновременно с половин доза от гена *dfmr1*, тогава докторантката посочва, че се възстановява нормалния крилов фенотип. Въз основа на получени собствени резултати докторантката изказва идеята, че продуктите на тези гени и този на гена *dfmr1* са функционално свързани и оказват влияние върху развитието на крилата на *Drosophila*. Установеното силно генетично взаимодействие между гените вероятно е важен компонент на общ биологичен път. Изследванията на докторантката показват по безпорен начин, че гените *pebbled (peb)*, *rock*, *shaagy (sgg)*, *raspberry (ras)*, участват в растежа и на аксоните и техните разклонения, както и върху формирането на синаптичните връзки на невроните у *Dr. melanogaster*. Чрез подробен биохимичен анализ е проучено и за първи път установено взаимодействие на продуктите на 4-те гена: *Peb*, *Rock*, *Sgg*, *Ras* с този на гена *dfmr1*- *dFMRP* и тяхното съвместно участие върху развитието на нервната система у *Drosophila*.

Представените изводи и приноси съответстват както на поставената цел и задачи, така и на представените резултати и дискусия.

Авторефератът е оформен според изискванията и отразява в резюмиран вид основните резултати, изводи и приноси, представени в дисертационния труд.

Във връзка с дисертационния труд са представени 5 научни публикации: 1 от тях е в списания с импакт фактор (Biotechnology&BiotechnologyEquipment). Две от статиите са доклади от конференции в пълен текст. Резултати са преставени като постери на 4-ри международни и 10 национални конференции.

Заклучение: След подробното запознаване с дисертационния труд и представените резултати и дискусии убедено давам своята положителна оценка на разработения дисертационен труд, като считам, че докторантката отговаря на изискванията за научната и образователна степен “Доктор”: притежава необходимите теоретични знания в областта на генетиката и възможности за самостоятелни научни изследвания. На основата на гореизложеното, предлагам на Уважаемите членове на научното жури да присъдят на Димитрина Георгиева Георгиева образователната и научна степен „Доктор” по научната специалност «Генетика».

03.06.2014 г.

Проф. д-р, дбн П.Михайлова

Институт по Биоразнообразие и Екосистемни Изследвания
/БАН/

