

СТАНОВИЩЕ

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

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

Тема: Изучаване на някои механизми, чрез които Fragile X Mental Retardation Protein 1 контролира невронното развитие при *Drosophila melanogaster*

Автор: Мария Христова Петрова

Дисертационният труд е посветен на изучаване на определени процеси в неврогенезата и по-конкретно регулаторни фактори, влияещи върху тези процеси. Вниманието на докторантката е насочено към изясняване ролята на консервативен, РНК свързващ белтък /dFMRP/, кодиран от гена *dfmr1*, ген имащ отношение към неврогенеративно заболяване, свързано със синдрома на чупливата X хромозома. Появата на този синдром е основна причина за умствената изостаналост при човека и поява на морфологични дефекти в невронните разклонения. За да проследи механизмите, чрез които този белтък контролира неврогенезата, докторантката използва моделен вид насекомо *Drosophila melanogaster*, генетично добре проучен обект, лесно отглеждащ се в лабораторни условия, с наличие в генома на 80% от човешките хомолози, свързани с наследствени заболявания.

Проследяването на ролята на dFMRP в невронното развитие има от една страна важно теоретично значение за разкриване на редица механизми, включени в този процес, а от друга - могат да се предложат важни решения за медицинската практика. Имайки предвид значимостта на изследването, докторантката формулира ясна цел на изследване: контролната роля на dFMRP върху експресията на гени, участващи в невронното развитие на *Drosophila melanogaster*. Представените задачи отразяват конкретното изпълнение на поставената цел. Литературният обзор е подробен, аналитичен и прави много добро впечатление за отличната литературна осведоменост на докторантката по разработения от нея проблем. За изследването са използвани линии *Drosophila melanogaster*, с определени мутации, като са приложени и усвоени множество съвременни генетични, молекулярно-генетични методи и подходи, и сканираща конфокална микроскопия. Използван е

и голям арсенал от статистически анализи, като в определени случаи е извършван и биоинформатичен анализ.

Получени са множество оригинални резултати с научно-приложна значимост. Чрез насочен скрининг е анализирано взаимодействието на гена *dfmr1c* определена група от гени с важна роля в невrogenезата на *Drosophila melanogaster*. Проучени са гени ехансери и супресори на гена *dfmr1*, като са получени мутантни фенотипове с крилни и очни изменения, проявяващи се при двата пола при определена температура. Изказва се хипотезата, че кодиращите белтъци от избраните гени могат да участват в общи комплекси с изследвания белтък /dFMRP/ и по този начин да влияят върху определени биологични процеси. Установено е, че взаимодействието на гена *dfmr1* с два гена *dlg1* и *scib*, имащи отношение към синаптогенезата, се отразява върху морфологията на крайните разклонения на избрани неврони от ганглийната система на *Drosophila*. Чрез множество експерименти с голям набор от гени, в чийто транскрипти са открити секвенции с G – квартетни структури и без такива структури, се установява че нивото на РНК свързващия белтък dFMRP е изключително важно за необходимото ниво транскрипти на голяма част от анализиранияте гени. Значима стойност за изясняване механизма на невrogenезата имат получените оригинални резултати, сочещи че нивото на експресия на две изоформи на невронния ген *dlg1* зависи от експресията на dFMRP. При анализиране експресията на гените *cap1* и *dlg1* са намерени допълнителни регулаторни елементи, с определени секвенции, влияещи върху алтернативния сплайсинг. Анализирана е и ролята на dFMRP върху транслационния контрол на изоформи на гена *dlg1*, като е посочено че контрола на тези форми е преди транслацията.

Представените изводи и приноси отразяват постиженията на докторантката, подробно разгледани в глава «Резултати и обсъждане».

По дисертационния труд са изготвени в съавторство три научни разработки: една в списание с IF (Int.J.Bioautomation – in press) и две в реферирани международни списания без импакт фактор. В две от научните статии докторантката е първи автор. Представен е и доклад в пълен текст, изнесен на

международна конференция. Докторантката има участия и с постери на 3 международни и 10 национални конференции.

Ще си позволя да направя една забележка на докторантката: на много места в дисертационния труд и автореферата се използва термина „мозъци”. Бе необходимо да се посочи, че това е условен термин, взет от литературата, тъй като при насекомите нервната с-ма е от ганглиен тип. Проучени са нивата на експресия на редица гени (*ena, cib, capr, cpa* и др.) в отделни фази от онтогенезата. Има ли установена специфичност в зависимост от пола?

Заключение

Дисертационният труд съдържа научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България. Получени са оригинални резултати относно механизмите, участващи в регулацията на неврогенезата при *Drosophila*. Дисертационният труд показва, че докторантката Мария Петрова притежава задълбочени теоретични знания и методични умения по научната специалност «Генетика», като тя демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания. Тя е изграден специалист - генетик, усвоила е съвременни молекулярно-генетични методи и подходи, които не само владее, но и успешно използва и интерпретира. Високо оценявам получените от докторантката научни приноси и напълно убедено препоръчвам на уважаемото Научно Жури да присъди на Мария Петрова образователната и научна степен „Доктор” по Професионално направление 4.3. Биологични науки, специалност „Генетика”.

20.11.2014

Проф. д-р дбн П. Михайлова,
/ИБЕИ/, БАН