

СТАНОВИЩЕ

от

акад. Атанас Иванов Атанасов, ръководител на Съвместен Геномен
Център ООД към СУ „Св. Кл. Охридски“

Относно дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ на Катя Бисерова Попова, професионално направление 4.3. Биологически науки, специалност „Генетика –биоинформатика“ шифър 01.06.06 на тема:“ ДИЗАЙН и приложения на функционални нуклеинови киселини за контрол на гена експресия и създаване на нови ТЕРАПЕВТИЧНИ агенти“ **с научен ръководител доц. д-р Роберт Димитров Пенчовски, Биологически факултет, Софийски Университет «Св. Кл.Охридски».**

1. Информация за кандидата

Катя Попова е родена през 1991г. в гр. София.

Поастоящем тя е отчислен докторант по „Генетика- Биоинформатика“ към катедра „Генетика и геномика“ в Биологически факултет към Софийски университет „Св.Климент Охридски“ и асистент в Института за ядрени изследвания и ядрена енергетика (ИЯИЯЕ), БАН. Катя е защитила магистърска степен по “Генетика и геномика” през 2016 г. По време на своето обучение в магистърската програма по “Генетика и геномика”, тя завършва с пълно отличие. Катя успешно полага държавни изпити и се дипломира като Бакалавър по „Биология“ през 2014г. По време на своето обучение в бакалавърската програма по „Биология“, тя е стажувала в продължение на 6 месеца в Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей – БАН по Проект BG051PO001 – 3.3.07-0002- “Студентски практики” в направление „Експериментална клетъчна морфология и патология“ при проф. д-р Радостина Александрова.

2. Публикационна дейност

За своята възраст Катя Попова **се отличава със завиден брой качествени** научни публикации и участие в конференции:

1. K. B. Popova, A.Valsamatzi-Panagiotou, R. Penchovsky “New drug discovery strategies for targeting drug-resistant bacteria: a review”, Environmental Chemistry Letters, in press.
2. K. B. Popova and Robert Penchovsky “Current Activators of the glmS Riboswitch”, Biomed J Sci & Tech Res, DOI: 10.26717/BJSTR.2021.33.005348 ISSN: 2574-1241, 2021.
3. A.Valsamatzi-Panagiotou, K. B. Popova, R. Penchovsky „Chapter 1 Strategies for prevention and containment of antimicrobial resistance“, Sustainable Agriculture Reviews 49 : Mitigation of Antimicrobial Resistance Vol 2. Natural and Synthetic Approaches, ISBN10 3030582582, 2020.
4. Valsamatzi-Panagiotou A., K. B. Popova., R. Penchovsky Drug Discovery for Targeting Drug Resistant Bacteria. In: Panwar H., Sharma C., Lichtfouse E. (eds) Sustainable Agriculture Reviews 46. Sustainable Agriculture Reviews, vol 46. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-53024-2_9, 2020.
5. K. B. Popova and Robert Penchovsky. “Why Some Functional RNAs Such as Bacterial Riboswitches are Versatile Targets for Antibacterial Drug Discovery?”. EC Microbiology 16.11 (2020): 54-55.
6. L. A. Otcheva, N. Pavlova, K. B Popova, M. Traykovska and Robert Penchovsky. “Why Some

Riboswitches are Suitable Targets for Antibacterial Drug Discovery?”, *EC Microbiology* 16.11 (2020): 48-57.

7. K. B. Popova, L. A. Otcheva, M. Traykovska, R. Penchovsky “RNA as a Potent Target for Antibacterial Drug Discovery”, *Biomedical Journal of Scientific and Technological Research*, 16, 942-953, 2019.

8. K. B. Popova, L. A. Otcheva, M. Traykovska, R. Penchovsky “Probing general toxicity of antisense oligonucleotides to bacterial and mammalian cells”, 14th Congress of Microbiologists in Bulgaria with International Participation, 2018

9. L. A. Otcheva, K. B. Popova, M. Traykovska, R. Penchovsky “Control of gene expression by bacterial riboswitches and their application as drug targets”, 14th Congress of Microbiologists in Bulgaria with International Participation, 2018

Дисертацията и е изградена на публикации с номер 1,2 и 5

Катя Попова участва активно в редица проекти, два от които са директно свързани с осъществяване на настоящия дисертационен труд.

- Проект № КП-06-Н31/18 на тема: Дизайн на функционални нуклеинови киселини за синтетична регулация на генната при прокариоти и еукариоти, ФНИ-МОН
- Проект №ДН/13/14/20.12.2017 на тема: Дизайн и експериментално тестване на химерни антисенс олигонуклеотиди като антибактериални агенти, ФНИ-МОН
- Проект №2621 на тема: Антисенс олигонуклеотиди, които специфично се свързват с ФМН и САМ рибопревключватели при човешки патогенни бактерии, Научен фонд „Изследвания“ към СУ „Св.Кл.Охридски“
- Проект №80-10-100/20.04.2017 на тема: Нови методи за създаване на антибиотици срещу резистентни щамове на *Escherichia coli*, чрез използване на антисенс олигонуклеотиди, които инхибират биохимични пътища, контролирани от рибопревключватели, Научен фонд

3. Научно-изследователска дейност

Още в самото начало бих желал да подчертая, че настоящата дисертация е написан на много ясен, точен и разбираем език

Дисертационния труд е изграден на интердисциплинарен подход и обхваща области като биоинформатика, синтетична биология, молекулярна биология, генетика, геномика и биохимия.

С особена важност са обновяващите се софтуерни програми и бази данни, които предоставят удобен начин за анализиране и интерпретиране на биологични данни от цял свят.

Затрудненото създаване на нови антибактериални препарати, поради високата скорост, с която възниква антибиотичната резистентност, налагат прилагането на нови стратегии и търсенето на нови мишени от бактериалните клетки. Настоящия дисертационен труд е сериозно научно изследване за разработването на нови антисенс олигонуклеотиди, които могат да се насочат към човешкия бактериален патоген **Staphylococcus aureus**, заразяващ хора от различни ареали и отговорен за редица кожни инфекции и инфекции при човека. **Проблема, както изтъкнах и в предишните становища на дисертации, защитени по същия проблем, освен здравословен се превръща и в икономически, засягащ целя свят.**

Синтетичната биология, с която е свързана настоящата дисертационна работа е естествено продължение на постиженията на съвременните биотехнологии, омикс-технологиите (известни като системна биология), нанотехнологиите и биоинформатиката

В настоящата дисертационен труд е използвана антисенс олигонуклеотидната технология, представляваща клон от синтетичната биология, чрез който може да се инхибират точно и специфично определените мишени с цел създаване на нови терапевтични агенти. При нея се използват антисенс олигонуклеотиди (АСО-и), чиито последователности и дизайн са внимателно подбрани, така че да могат да проникнат в клетката и да хибридизират с иРНК мишена. Настоящата работа съвсем основателно и навреме се явява продължение на предидущи изследвания и се насочва към търсенето и използването на оригинални химерни антисенсолигонуклеотиди (АСОи), които биха могли да бъдат използвани като антибактериални агенти. По този начин се откриват широки възможности за създаване на нови такива, които биха могли да бъдат използвани като алтернатива на сега употребяваните антибиотици, към които бактериите вече демонстрират широка устойчивост..

3.1. Цел и задачи

В този смисъл настоящата работа, която според моите познания е уместно продължение на предхождащи докторски работи, си поставя съвсем аргументирано основната цел и задачите, които са свързани с създаването на нови химерни антисенс олигонуклеотиди с антибактериална активност при патогенни бактерии, които се свързват специфично с glmS рибопревключвателя или с бактериалните иРНК-и, кодиращи ензимите N-ацетилглюкозамин-6-фосфат деацетилаза и гуанилат киназа, както и тестване за цитотоксичност в човешки клетъчни линии, които специфично да се свързва с него в патогенната бактерия *S. aureus*.

3.2. Материал и методи

За осъществяване на целта и задачите, авторката е използвала възможно най-правилно широк спектър от проектирани база данни и програми, подходящите за целта бактериални и човешки клетъчни култури и техники за тяхното култивиране, които и дават възможност да се справи с горепоставените задачи. Това показва, че докторантката притежава задълбочени познания и широка култура по интердисциплинарната тематика на

дисертацията. Това я прави търсен партньор за различни изследвания, ако се съди по излязлите от печат публикации и участие в конференции и конгреси. Това вероятно ще я постави в редиците на едни търсените изследователи в биологическите дисциплини.

3.3. Приноси на дисертационния труд

В резултат на пълноценната изследователска работа, докторантката достига до резултати, които и дават възможността да формулира редица изводи и приноси, за които тя има основателните претенции за оригиналност. По-важните от тях са свързани с използването на:

1. Проведен е комплексен биоинформатичен анализ на човешки патогенни бактерии и техни жизнено важни биохимични пътища за оценка на потенциала им като мишени за създаването на нови антибактериални агенти.
2. За първи път в света са използвани функционално значимите бактериални мишени *glmS*, *pagA* и *gmk* за създаването на 4 новосинтезирани химерни антисенс олигонуклеотиди, които доказано водят до *in vitro* инхибиране на растежа на патогенната бактерия *S. aureus*.

Заклучение

Настоящата докторска дисертация има редица приноси, по отношение на предлагането на нови стратегии и терапевтични агенти, които да бъдат приложени с цел противопоставяне и преустановяване на разпространението на бактериалната антибиотична и множествено-антибиотична резистентност.

Имайки в предвид, че някои от описаните приноси, които носи настоящата докторска дисертация са оригинални, широкия спектър от методи и биоинформатични програми, овладени от докторантката, интензивната и трудова дейност ми дават пълно основание да дам своята подкрепа и препоръчвам на членовете на уважаемото научно жури да присъди на **Катя Бисерова Попова** образователната и научна степен „ДОКТОР“ в **професионално направление 4.3. Биологически науки „Генетика –биоинформатика“** на тема „шифър 01.06.06 на тема „ДИЗАЙН и приложения на функционални нуклеинови киселини за контрол на генна експресия и създаване на нови ТЕРАПЕВТИЧНИ агенти „ с научен ръководител доц. д-р Роберт Димитров Пенчовски, Биологически факултет, Софийски Университет «Св. Кл.Охридски».

22..03.2021

Изготвил становището: акад. Атанас Атанасов