

С Т А Н О В И Щ Е

от доц. д-р Цветелина Сашкова Паунова-Кръстева
Институт по микробиология „Стефан Ангелов“, БАН

Относно: оценка на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, Професионално направление: 4.3. Биологични науки (Микробиология)

Докторска програма: Микробиология към катедра „Обща и промишлена микробиология“

Автор на дисертационния труд: Поля Галинова Мариновска

Заглавие на дисертационния труд: „Състояние на покой при дрожди *Saccharomyces cerevisiae* – модел за изследване на токсикологичен и стресов отговор“

Научен ръководител: доц. д-р Венцислава Петрова

Актуалност и значимост на дисертационния труд

Замърсяването на околната среда с различни видове токсични материали, ксенобиотици, лекарствени вещества, синтетични химикали и други представлява сериозен проблем за човешкото здраве и за екосистемите. Слабо застъпени обаче, са изследванията свързани с токсикологичния отговор на клетъчно и молекулно ниво, вследствие излагането на клетките на токсичен стрес. През последните години интересът в тази посока е насочен към дрождевия модел *S. cerevisiae* за изследвания, проследяващи генотоксичния и цитотоксичен ефект на различни химични съединения и лекарствени препарати. Уникалните генетични и метаболитни характеристики на този еукариотен модел, го правят подходящ за изследване на редица процеси като генна експресия, сигнална трансдукция, клетъчен цикъл и др. От особен интерес представляват разработките свързани с изучаването на клетъчния отговор към стресови въздействия било то химични или физични. Оскъдната информация за клетъчния отговор, като следствие от токсични и стресови въздействия определят актуалността на изследването, а именно да бъде изучена приложимостта на клетки *Saccharomyces cerevisiae* в различни фази от жизнения цикъл, като еукариотен модел за клетъчен отговор към токсични и стресови агенти. От тук следва да се заключи, че разработваната тематика заложена в дисертационния труд е с актуален и значим научен аспект.

Структура и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е конструиран на 229 стандартни страници. Структурата му е съобразена с възприетата подредба за тази категория научни трудове, като съдържа всички необходими раздели: Заглавна страница, Съдържание (5 стр.), Увод (2 стр.), Литературен обзор (45 стр.), Заключение (1 стр.) Цел и задачи (1 стр.), Материали и методи (15 стр.), Резултати и обсъждане (90 стр.), Изводи (2 стр.), Литература (55 стр.), Приноси (1 стр.). Онагледен е с 5 таблици и 61 чернобели и цветни фигури.

Литературният обзор включва подробен анализ за дрождевия модел - клетъчен цикъл, състояние на покой, приложение във фармакологичните изследвания, механизъм на токсично действие, влияние на физичните параметри и стресовият отговор на дрождите, биоинформатични подходи прилагани при клетки в покой. Задълбоченото познаване на състоянието на изследвания проблем, отразява добрата осведоменост и компетентност на докторантката в областта не само на микробиологията. В допълнение, наличните в обзора фигури и схеми обобщават нагледно и структурират цялостният му обем.

Целта и свързаните с нея експериментални задачи са ясно и точно дефинирани, в съответствие със откритите в литературния обзор нерешени проблеми, което говори за обещаваща перспективност и значимост.

Раздел „Материали и методи“ включва богат набор, както класически микробиологични, биохимични, молекулярно-генетични, така и съвременни микроскопски, биоинформатични, секвенционни и др. методи за анализ, съобразно подбрани с оглед изпълнение на поставените задачи. Включена е 1 фигура, приложени са редица формули за прецизни изчисления, което позволява висока точност и възпроизводимост на получените данни.

Частта **„Резултати и Обсъждане“** съответства напълно на поставените задачи. Логично подбраните методики, започват с описание на получените данни от клетъчните параметри на растеж и диференциация на приложеният хаплоиден, моделен щам *Saccharomyces cerevisiae* BY4741. Направен е подробен анализ и оценка на преживяемостта, цитотоксичността и генотоксичността, след третиране с различни химични или лекарствени агенти, проследени са нивата на окислените белтъци, липиди и глутатион. Експерименталната схема е продължена с проследяване на ефекта на различни физични фактори върху растежа и преживяемостта на дрождевата популация. Особено впечатляващ е съвременният подход за *in silico* анализ на гени, регулиращи състоянието на покой и клетъчният отговор при стрес. Представените резултати са

визуализирани със значителен брой фигури и таблици, което позволява възпроизводимост и добро онагледяване на получените резултати. Експерименталните данни от са прецизно и разбираемо интерпретирани. Логично поставените 15 извода, са точни и ясно формулирани, като следствие от проведените експерименти. Отбелязвам като изключително ценни изведените приноси с научен характер - предоставена е нова информация за адаптивния отговор на моделната система *S. cerevisiae*, при различни фази от клетъчния цикъл. Определен е генотоксичния и ДНК увреждащ потенциал на токсични лекарствени препарати, охарактеризирани са вътреклетъчните нива на ROS. Чрез иновативни биоинформатични подходи е отразена хомологията на дрождеви гени и протени със съответни хомолози при човека. За първи път са разработени „функционални профили на стресов отговор“ при щам *S. cerevisiae* BY4741, в различни фази от клетъчния цикъл. Приносите с научно-приложен характер включват мащабен методологичен подход за получаване и изолиране на моделни клетки в покой от щам *S. cerevisiae* BY4741. Предложена е нова тест система за изследване на молекулните механизми за токсично действие и функционално профилиране за химическа толерантност. Предоставена е ценна медико-биологична информация за устойчивостта на дрождевите клетки към действието на зеоцин, което ги прави по-слабо податливи на действието на противотуморни антибиотици. Нещо повече намалената им метаболитна активност в G₀ състояние, обуславя устойчивостта им към физични, химични и токсични агенти, което ги прави удобна моделна система за проучване на механизмите на токсичност и повишава потенциала им за индустриални приложения.

Цитираните в дисертационния труд източници са общо 575, в голямата си част от които са от последните пет години, което показва аналитично отношение към направената литературна справка.

Резултатите от проведеното научно изследване са докладвани на 6 научни конференции. Докторантката участва в общо 4 проекта, два международни и два с национално финансиране.

Въз основа на удостоверение предоставено от Биологически факултет на СУ „Св. Охридски“, става ясно че Поля Мариновска е положила всички изискуеми изпити, което доказва че заложената учебна програма от индивидуалния план за обучение е напълно покрита.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Резултатите от дисертационния труд са оформени в 2 публикации в научното списание *BioRisk*. Всяка от статиите е с импакт фактор 1.167 и квантил Q2. Докторантката е първи автор и в двете публикации, което показва нейния значителен принос към разработката. Към момента на оформяне на становището са открити три цитата от 2023 г.

Оценка на автореферата

Авторефератът към дисертационния труд съдържа 59 стр., оформен е според общоприетите изисквания и отразява основните резултати, постигнати в дисертационния труд.

Изпълнение на минималните национални изисквания

- Група от показатели А – 50 точки при изисквани 50
- Група от показатели Г – 40 точки при изисквани 30

Заклучение

Дисертационният труд на Поля Мариновска, обобщава научни и научно-приложни резултати с оригинален принос и новост в науката, отговарят на всички изисквания за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“, определени в Закона за развитие на Академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане, както и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на Академични длъжности в Софийски Университет „Св. Климент Охридски“. Разработвайки дисертационният труд, докторантката е натрупала теоритични знания и професионален опит в областта на микробиологията, усвоила е практически умения компетентно да анализира данни и да борава със специфична терминология.

Въз основа на направеният по-горе анализ, с убеденост давам своята положителна оценка на предоставените дисертационен труд и автореферат и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на Образователната и научна степен „Доктор“ на Поля Галинова Мариновска в Професионално направление 4.3. Биологични науки (Микробиология).

19.09.2023 г.

Подпис:

София

/доц. д-р Цветелина Паунова-Кръстева/