

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд на тема: „Изследване на лиганд-зависима дисрегулация на PPAR γ : описване на пътища, водещи до нежелан изход и молекулно моделиране”

представен от **Мерилин Мазен Ал Шариф**

за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“, Научна област 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.3. „Биологически науки” (научна специалност „Приложение на принципите и методите на кибернетиката в областта на зависимости структура – активност на биологично активни вещества)

Рецензент: проф. дбн Стефка Германова Танева, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН, София, член на научно жури съгласно заповед № 87/10.02.2016г.

Мерилин Мазен Ал Шариф е бакалавър по Биотехнологии от 2010 г. и магистър по Биохимия, направление Молекулярна биология, от 2012 г., Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски”. От февруари 2013 г. е зачислена като редовен докторант, а от февруари 2015 г. е асистент към секция QSAR и молекулно моделиране, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство-БАН.

Представеният от Мерилин Мазен Ал Шариф дисертационен труд е насочен към разработването на нови алтернативни подходи за идентифицирането и характеризирането на опасностите, свързани с хронична хепатотоксичност, базирани на *in vitro* и *in silico* модели и представят интелигентни стратегии за предсказване на ефекти на съединения с нежелан изход, които заместват *in vivo* тестовете за токсичност.

Изследвана е ролята на лиганд-зависимата дисрегулация на един от рецепторите за развитието на заболяването неалкохолна чернодробна стеатоза – пероксизомния пролифератор-активиран рецептор- γ (PPAR γ), прилагайки *in silico* подходи за характеризиране на различни молекулни събития, инициращи пътища на хепатотоксичност и молекулно моделиране.

Областта е изключително актуална като се има пред вид, че заболяването засяга около 20-30% от населението и освен това включва набор от патологии,

които могат да прогресират до цироза на черния дроб и хепатоцелуларен карцином, а обектът на изследването PPAR γ е терапевтична мишена за третиране на множество заболявания – факти, които обуславят значимостта на тези изследвания.

Дисертационният труд, написан на английски език, съдържа увод, литературен обзор, цели и задачи, методи, резултати и дискусия, обобщение, справка за научните приноси и за оригиналност на представените резултати, списък с използваната литература, списъци с публикации, участия в научни форуми и изследователски проекти; включва 48 фигури и 20 таблици, и е в обем от 208 страници. В 2 приложения са представени 8 таблици с информация от PDB за лигандите на PPAR γ ; класификация на подбрани публикации, свързани с различни експериментални подходи и модели за изследване на рецептора, както и списък на проекти от програма за пътища, водещи до нежелан изход (AOPs); информация за комплекси на PPAR γ -пълни агонисти и други. Представено е и графично резюме на работата. Цитирани са 306 литературни източника и 15 интернет адреса. Авторефератът е написан на български език и коректно отразява резултатите и приносите в дисертацията.

Литературният обзор, илюстриран с 14 фигури и 1 таблица, представя преглед върху концепциите на модерната токсикология–алтернативи на *in vivo* тестове за токсичност с животни; класификация на основните подходи в изчислителната токсикология; подробно са разгледани *in silico* подходите и предимствата им пред *in vitro* и други *in vivo* подходи. Описана е структурата (с детайли за лиганд-свързващото място) и ролята на пероксизомния пролифератор-активиран рецептор- γ в регулацията на липидната хомеостаза, и патологични състояния като следствие от лиганд-зависимата дисрегулация на рецептора. Обзорът е написан стегнато и показва задълбочени научни познания и познаване в детайли на разработваната тема.

Формулираните специфични задачи на дисертацията напълно съответстват на поставения научен проблем – прилагането на концепцията за изследване на действието на ксенобиотици и описването на пътища, водещи

до нежелан изход, по-конкретно изясняване и предсказване ролята на лиганд-зависимата дисрегулация на пероксизомния пролифератор-активиран рецептор- γ (PPAR γ) за развитието на неалкохолна стеатозна болест на черния дроб.

Втората глава на дисертацията представя основните подходи за генериране на структурите, които са изследвани; приложените методи за описване на пътища, водещи до нежелан изход; фармакофорно моделиране, молекулен докинг и 3D QSAR модели за корелация между структурните характеристики на пълни агонисти на PPAR γ и изменението в техните активности.

Основни приноси на дисертационния труд Разработени са два пътя на хепатотоксично действие, инициирани от различни молекулни събития – инхибиране на рецептора PPAR γ от антагонисти в адипоцити и пълното му активиране от агонисти в хепатоцити. Генерирана е най-голямата до момента, свободно достъпна база данни със структурни и биологични данни за агонисти на PPAR γ , съдържаща PDB за повече от 400 пълни и частични агонисти; анализирани са комплексите PPAR γ -пълни агонисти, за които са налични PDB и е създаден фармакофорен модел на пълни PPAR γ агонисти.

Създадени са *in silico* модели, предсказващи лиганд-зависимата дисрегулация на PPAR γ и са определени ключови събития в пътищата на токсичност. Фармакофорният модел на агонисти на PPAR γ , използван за разработването на протокол за виртуален скрининг (VS) е приложен за да се предвиди активността на PPAR γ агонисти и да се предскаже простеатогенната активност на биоактивни съединения и възможните механизми на токсичния им ефект.

Предложеният оригинален двустепенен *in silico* подход, комбиниращ разработения протокол за виртуален скрининг и 3D QSAR модела за скрининг и приоритизиране на потенциални простеатогенни лиганди, има потенциал за приложение в бъдещи разработки.

Приемам напълно научните приноси представени от автора. Работата безспорно съдържа оригинални научни постижения, които за първи път описват тъканно-специфични пътища, свързващи лиганд-зависимата дисрегулация на

PPAR γ с неалкохолната стеатозна болест на черния дроб; представят виртуална библиотека със структурни и биологични данни за агонисти на PPAR γ , фармакофорен модел на пълни агонисти на PPAR γ и 3D QSAR модел, основан на най-големия и структурно разнообразен набор от съединения, който предсказва трансактивационната активност на пълни агонисти на PPAR γ и двустъпков *in silico* подход за скриниране и приоритизация на потенциални простеатогенни лиганди.

Наукометрични показатели По материали от дисертационната работа са публикувани 3 научни статии в реферирани международни списания с импакт фактор, 1 доклад от конференция в пълен текст и 5 резюмета от конференции в списания с импакт фактор. В 3 от статиите Мерилин Ал Шариф е първи автор, което показва личния ѝ принос. Общият IF е 8.992. Забелязани са 6 цитирания на 3 от работите. Резултатите са представени с 23 участия (11 доклади и 12 постерни съобщения), на международни (20) и национални (3) научни форуми, 2 от които са удостоени с награди. Както броят на статиите, така и нивото на чуждестранните списания, в които са публикувани – Toxicology, Int. J. Mol. Sci, PPAR Research, показват значимостта на тематиката и на получените резултати. Докторантката е участвала в разработването на 2 проекта по оперативна програма Human Resources Development и по 7 Рамкова програма. Трябва да отбележа, че наукометричните данни на трудовете на М. Ал Шариф отговарят напълно на критериите на ИБФБМИ за дисертационен труд за придобиване на образователната е напълно изграден и перспективен млад учен с голям потенциал и капацитет и научна степен „доктор”.

Бих искала да подчертая, че правят силно впечатление изключителната прецизност и старание, с което са оформени дисертацията и илюстративния материал, автореферата и всички документи, а също и умението на Мерилин стегнато и разбираемо да презентира резултатите си. Изложените аргументи, както и отличното познаване на литературата по проблема, професионалният стил и доброто владение на английски език, говорят за качествата на докторантката и за това, че за научна работа.

Въпросът ми към докторантката е как планира да продължи изследователската си работа на базата на вече постигнатото по време на докторантурата? Какви други приложения могат да намерят подходите използвани в дисертацията?

Заклучение В заключение считам, че дисертационият труд на Мерилин Мазен Ал Шариф представя оригинално по идея научно изследване, извършено на високо ниво с модерни методи на изчислителната токсикология, и задълбочено интерпретиране на научните резултати. Актуалността на дисертационната тема, получените оригинални резултати и научните приноси, вече получили отзвук в международната научна литература, и наукометричните данни на трудовете надхвърлят препоръчителните критерии на БАН и в частност на ИБФБМИ за придобиване на научната и образователна степен „Доктор”, поради което убедено препоръчвам на Уважаемото Научно Жури да присъди единодушно на Мерилин Мазен Ал Шариф образователната и научна степен „доктор” в професионално направление 4.3. „Биологически науки”.

21.04.2016 г.

София

/проф. дбн Стефка Танева/