

## СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Мариела Оджакова, Биологически факултет, СУ „Св. Кл. Охридски”

**Върху дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен “доктор” по професионално направление 4.3. Биологични науки (Приложение на принципите и методите в кибернетиката в областта на зависимости структура – активност на биологично активни вещества)**

**Автор на дисертационния труд:** Мерилин Мазен Ал Шариф, докторант в Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН; научни ръководители: доц. Иванка Цаковска и чл.кор. проф. д-бн Илза Пъжева

**Тема на дисертационния труд:** Изследване на лиганд-зависимата дисрегулация на PPAR<sub>γ</sub>: Описване на пътища, водещи до нежелан изход и молекулно моделиране.

Дисертационният труд е посветен на разработването на алтернативни *in silico* подходи, подкрепящи идентифицирането и характеризирането на опасности, свързани с хроничната хепатотоксичност и по-специално неалкохолната стеатозна болест на черния дроб. Проучването характеризира в качествен и количествен аспект взаимодействието на пероксизомния пролифератор-активиран рецептор гама (PPAR<sub>γ</sub>) с неговите пълни агонисти, както и организиране и анализ на наличните експериментални данни за избраната патология. Темата е изключително актуална и поради пълната забрана наложена от Европейската комисия през 2013 г за тестване за токсичност върху животни на козметични инградиенти.

Дисертационният труд следва общо приетия за този вид научни трудове модел. Дисертацията е написана с отличен научен стил на 146 страници. Резултатите са онагледени с 44 фигури и 9 таблици. Цитираната литература обхваща 291 литературни източника и 15 интернет адреса, повечето от последните 5 години. Подредбата на материала е балансирана и дава превес на собствените резултати и интерпретации.

Литературният обзор е изчерпателен, последователен и целенасочен, написан стегнато и с професионализъм. Заключениевата част на обзора е логична и от нея пряко следват целта и задачите на изследването. Целта на дисертацията е формулирана ясно и за постигането ѝ са поставени пет конкретни задачи.

Подходите и методите са избрани целенасочено според поставените задачи. Събрани са, обобщени и анализирани множество данни за активирането на PPAR<sub>γ</sub>, данните за лигандите му и техните активности. Разработен е фармакофорен модел и протокол за виртуален скрининг, както и триизмерен модел отразяващ количествено връзката структура-активност. Считаю, че докторантката притежава отлична теоретична и методична подготовка.

Разделът „Резултати и Дискусия” прави отлично впечатление с добре обмисленото и организирано научно изследване. Проведени са разнообразни и комплексни изследвания и са получени много и съществени резултати. Изложението е стегнато и ясно. Представените обсъждания са задълбочени и адекватни на получените резултати. На базата на събраните и

обобщени експериментални доказателства са описани два тъканно специфични пътя, фокусирани върху връзката между дисрегулацията на PPAR $\gamma$  и неалкохолната стеатозна болест на черния дроб и очертаващи тъканно-специфични каскади от събития, инициирани от лиганд-индуцираното активиране (черен дроб) или инхибиране (мастна тъкан) на рецептора. На базата на събраните структурни и биологични данни за пълни и парциални агонисти на PPAR $\gamma$ , е съставена виртуална библиотека за лиганди на PPAR $\gamma$

В тази част на дисертацията Мерилин Ал Шариф се представя като прецизен и аналитичен изследовател, който на базата на умелото боравене с база данни, сравняването с литературните данни, познанията в областта на молекулярната и клетъчна биология, компютърното моделиране и логическите разсъждения, стига до съществени и значими заключения.

Приемам формулировките на приносите и смятам, че те правилно интерпретират получените резултати.

Авторефератът е изготвен по модела, по който е изработена дисертацията като в съкратен вид са представени най-важните моменти от всички раздели (без литературния обзор).

По темата на дисертацията са публикувани 3 статии с ИФ (общ ИФ 8.992); 1 доклад публикуван в пълен текст; 3 резюмета от конференции публикувани в списания с ИФ (общ ИФ 11.991). Научни резултати от дисертационната работа са представени на и на 20 международни научни форуми (11 постерни съобщения и 9 доклада) и 3 участия в национални форуми. Забелязани са 6 цитата от чужди автори в престижни реферирани списания. Мерилин Ал Шариф е участвала и в разработването на 2 научни проекта.

Дисертацията е написана ясно и стегнато. Обемът на извършената работа е внушителен, направени са много анализи, а резултатите са оформени по много добър начин. Получени са интересни резултати, които са предпоставка за бъдещи разработки. Изработването и оформянето на дисертационния труд, включващо представянето на резултатите, тяхното дискутиране, илюстративният материал ми дават основание да смятам, че в процеса на докторантурата Мерилин Мазен Ал Шариф е придобила теоретични знания и практически умения напълно съответстващи на третата степен на обучение.

Въз основа на гореизложеното, убедено считам, че настоящият труд отговаря на всички изисквания на Закона за присъждане на научни звания и степени и Правилника за приложението му и по наукометрични показатели надхвърля изискванията за докторска дисертация, оценявам го положително и препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди образователната и научна степен “Доктор” на Мерилин Мазен Ал Шариф.

25 април 2016 г

София

/проф. д-р Мариела Оджакова/