

## РЕЦЕНЗИЯ

на материалите по конкурса за “Доцент“ по професионално направление 4.2 Химически науки (Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества), обявен в ДВ, бр. 43 от 31.05.2019 г.

с единствен кандидат: **гл. ас. д-р Мирослав Ангелов Рангелов**

Рецензент: професор д-р Николай Георгиев Василев, Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия, БАН

### **1. Биографични данни и допустимост**

Гл. ас. д-р Мирослав Рангелов в момента работи в лаборатория „Химия и биофизика на протеини и ензими“ на Института по Органична Химия с Център по Фитохимия (ИОХЦФ) към БАН, където протича и цялата му досегашна кариера. Той е завършил висше образование по химия в СУ „Св. Кл. Охридски“ през 1997 г. като магистър по химия, специалност „Органична и аналитична химия. През 2008 г. защитава докторска дисертация на тема „Участие на вицинална хидроксилна група в биосинтеза на пептидна връзка в рибозомата – моделни изследвания“ в ИОХЦФ-БАН с научен ръководител проф. д-р Димитър Петков.

Документите за участие в конкурса на кандидата отговарят на изискванията на Правилника на ИОХЦФ-БАН за приложение на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), а неговия научен и образователен профил са в съответствие с изискванията за доцент по професионално направление 4.2. Химически науки (Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества).

### **2. Обща характеристика на дейността на кандидата**

Гл. ас. д-р Мирослав Рангелов покрива минимални изисквани точки на ИОХЦФ-БАН по групи показатели за академичната длъжност „доцент“ както се вижда от приложената справка. Кандидатът участва в конкурса с 16 научни труда и 1 публикувана глава от книга. От тях 5 научни публикации са приравнени на хабилитационен труд (група показатели „В“, показател „4“), а останалите научни публикации са в група показатели „Г“, показател „7“. Всички публикации са по тематиката на конкурса, като всички са отпечатани в специализирани международни списания, реферирани в ISI Web

of Knowledge и/или SCOPUS и са с импакт фактор (IF). Разпределението на 5-те научни публикации приравнени на хабилитационен труд според категорията на научните списания е следното: три са в научни издания с Q1, две са в научни издания с Q2. Разпределението на останалите научни публикации с които кандидата участва в конкурса за академичната длъжност „Доцент“ според категорията на научните списания е следното: шест са в научни издания с Q1, две са в научни издания с Q2, три са в научни издания с Q4 и една е глава от книга. Съгласно приложената справка общият брой на цитатите е 54. Съгласно базата данни Scopus h-индексът на кандидата е 8. Тази стойност е показателна за висока научна продуктивност съчетана с широк отзвук в литературата и покрива изискуемия минимум ( $\geq 5$ ) на правилника на ИОХЦФ-БАН.

Гл. ас. д-р Мирослав Рангелов е представил в документите си разширена хабилитационна справка, в която на 28 страници са обобщени собствените научни изследвания в следните четири направления:

- Изследвания върху молекулните аспекти на рибозомния каталитичен механизъм.
- Моделиране на рибозомалната каталитична активност чрез амонолиза на диоли.
- Функционално изследване на механизма на миграция на ацилна група между вицинални ОН групи в моноформилиран цис-тетрахидрофуран-3,4-диол като моделна система за миграцията на ацилна група в аминок-ацилираната тРНК.
- Други моделни изследвания върху рибозомалната каталитична активност и прилагане на разработените методологии върху други системи.

Хабилитационна справка завършва с планове за бъдещето, където научните планове са в областта на изчислителната химия и лекарствения дизайн; конструиране на цялостен работещ молекулен модел на прокариотна и човешка рибозома; приложение на HPLC и в областта на археологията и фитохимията; продължаване на развиването на нов софтуер за разрешаване на трудни химични задачи.

Хабилитационна справка цитира 65 литературни източника като 5 от тях са научните публикации приравнени на хабилитационен труд, а 7 от тях са част от научните публикации с които кандидата участва в конкурса за академичната длъжност „Доцент“.

### **3. Публикации, представени за участие в настоящия конкурс**

Научните изследвания на гл. ас. д-р Мирослав Рангелов са в областта на биоорганичната химия и са силно повлияни от работата му в лаб. „Биокализ“ под ръководството на проф. дхн Д. Петков. Под негово ръководство е и дисертационния труд на кандидата. Гл. ас. д-р Мирослав Рангелов използва и разработва различни

изчислителни подходи и модели за *in silico* изследвания върху механизма на реакции, катализирани от рибозомата.

**Научните приноси** на гл. ас. д-р Мирослав Рангелов могат да се групират в следните направления:

А. Разработване на методологии в областта на теоретичното изследване на системи с конформационно разнообразни реакционни пътища;

Б. Разработване на софтуерният пакет MolRap за визуализация и генериране на молекулни геометрии, както и за анализ на химичните свойства и електронната структура на структури;

В. Моделиране на рибозомалната каталитична активност;

Г. Приложение на развитите методологии към други системи.

Бих искал да разгледам научните приноси на гл. ас. д-р Мирослав Рангелов като развитие на неговите знания, умения и компетенции за *in silico* изследвания в областта на Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества:

А. Първа стъпка в изчислителното моделиране е изборът на изчислителен метод и базисен набор, които са подходящи за изследваната химична система. Като пример е моделирана структурата на мравчената киселина и нейния димер, както и амонолизата на мравчената киселина на различни теоретични нива. Статистическият анализ на получените структурни и енергетични резултати води до извода, че B3LYP/6-31G\*\* е най-бързия, но все още надежден метод за правилно описание на геометрията на моделираните структури и енергиите на реакцията (публ. 1 от показател В). Следваща стъпка е разработването на автоматизирана процедура за конформационно търсене на структурите на преходните състояния и стабилни структури от дадено конформационно семейство (публ. 1 от показател В). Тази автоматизирана процедура включва:

- генериране на различните структури се осъществява чрез разработен алгоритъм, основан на представяне на молекулите чрез теория на графите;

- частична релаксация на структурите от големи групи от генерирани структури като по време на геометричната оптимизация на структурите на ниво MM атомите, участващи в късане и формиране на връзки, се запазват автоматично фиксирани едни спрямо други;

- откриване и елиминиране на конформационно еквивалентни структури като геометричната прилика на структурите се оценява чрез числено оптимизиране на позицията на едната молекула, по отношение на другата;

- логическо свързване на структури от различни конформационни басейни на основа на геометричната им прилика като всяка двойка междинни и преходни структури се

позиционират една върху друга, като структурата на междинния продукт се позиционира в центъра на координационната система, а позицията на преходната структура се минимизира чрез трансляция и ротация;

- генериране на неизвестна геометрия на преходни структури, основана на предварително определена свързаност на атомите, участващи в реакцията и като резултат се идентифицира точката с най-ниска енергия, съответстваща на глобалния минимум, при евентуално спазване на наложени от потребителя ограничения.

Следващ етап е развитието на методология за анализ на възможностите за катализ от протонно-донорна или протонно-акцепторна група, според нейното положение спрямо реакционния център (публ. 3 от показател В). Алгоритъмът води до построяването на графични карти, представящи каталитичния ефект на молекула-сонда, при различните ѝ положения около атомите, върху които са разположени основните компоненти на преходния вектор. Методологията е демонстрирана при проследяване влиянието на протонно донорна група, съседна на реакционния център по време на естерна амонолиза на ацилиран диол, като модел на реакцията на образуване на пептидна връзка в рибозомата.

Б. Всички посочени в точка А методологии са имплементирани в разработеният от д-р Мирослав Рангелов софтуерен пакет MolRan (публ. 1 и 3 от показател В), който е предназначен за визуализация и генериране на молекулни геометрии, както и за анализ на химичните свойства и електронната структура на структури, получени чрез квантово-химични изчисления. Програмният пакет разпознава различни входни файлови формати, поддържа различни инструменти за графично представяне, включва набор от инструменти за генериране, зареждане и визуализиране на мрежи, включва серия от инструменти за конструиране на входни файлове за задачи от конформационния анализ, както и за анализ на получените резултати.

В. За моделирането на рибозомалната каталитична активност чрез амонолиза на диоли [публ. 1 и 2 от показател В] е използвана моделна реакция - амонолиза на 1-О-формил 1,2-етандиол като избора на реагентите се определя от присъствието във формилетандиоловата молекула на вицинална хидроксилна група до реакционния център, аналогично на рибозния пръстен в тРНК. Основният резултат е каталитично ускоряване на естерната амонолиза чрез водородна връзка от вицинална хидроксилна група при тетрагонални преходни състояния. При изследване на механизма на миграция на ацилна група между вицинални ОН групи в моноформилиран цис-тетрахидрофуран-3,4-диол като моделна система за миграцията на ацилна група в аминок- ацилираната тРНК [публ. 4 от показател В] резултатите от изчисленията показват, че стадийният механизъм през

ортоестерен междинен продукт е предпочитан в сравнение със синхронния механизъм.

Г. Гл. ас. д-р Мирослав Рангелов е приложил разработените методологии и върху други системи като:

- моделиране с DFT на различни, свързани с водородни връзки, комплекси на метанол, с различни протон акцепторни и протон-донорни молекули, съдържащи Cl, F, NH<sub>2</sub>, OH, OR и COOH [публ. 1 от показател Г];
- изследване с помощта на *ab initio* Born Oppenheimer молекулна динамика на взаимодействията между натриеви или магнезиеви йони и фосфатните групи на РНК скелета, моделирани като динуклеотидни фрагменти във воден разтвор [публ. 2 от показател Г];
- тестване на набор от лиганди спрямо вътрешният джоб, образуван от активирация сегмент и Р-веригата на V599E мутантът на B-Raf и установяване на лиганди, които при свързването си с V599E B-Raf стабилизират неактивна конформация на ензима и са обещаващи кандидати в борбата с B-Raf зависимите карциноми [публ. 3 от показател Г];
- докинг проучване, с цел изясняване на взаимодействията между лекарство-подобни лиганди и ксантин оксидаза (ХО). Изследваните морфолиндионови производни притежават инхибиращи свойства спрямо ХО и са обещаващи кандидати при лечение на подагра и други състояния, свързани с прекомерно производство на пикочна киселина, както и като противовъзпалителни лекарства [публ. 4 от показател Г];
- докинг проучване показва, че свързването на С-амидни аналози, базирани на структурата на VV-Хеморфин-5, към каппа опиоидните рецептори може да е механизмът на тяхната антиконвулсивна активност [публ. 5 от показател Г];
- проведено е *in silico* моделиране, за да се характеризират региони от С1q глобуларните "глави", които са с ключово значение за нейното разпознаване и свързване [публ. 6 от показател Г].

В тези изследвания се забелязва в голяма степен преход от фундаментални към по-практични приложения на разработените методологии. В този смисъл научните изследвания на кандидата имат не само научни, но и научно-приложни приноси.

#### **4. Проектна дейност и разпространение на резултатите**

Гл. ас. д-р Мирослав Рангелов е ръководил един национален проект, бил е ръководител на екип в един международен проект и е работил по изпълнението на 16 национални и 5 международни проекти. Това показва, че е търсен партньор поради

уменията и компетенции му за *in silico* изследвания в областта на Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества

Резултатите от неговата научна дейност са представени като 17 лекции и 29 постера на различни национални и международни конференции

#### **5. Оценка на личния принос на кандидата**

Познавам лично кандидата от назначаването му на работа в ИОХЦФ-БАН, дискутирали сме различни аспекти на молекулярното моделиране и съм свидетел на неговото научно развитие. Поради това личният му принос в представените научни изследвания за мен е безспорен.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Гл. ас. д-р Мирослав Рангелов отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда за придобиване на академичната длъжност „доцент“ в Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия, БАН. Представената за участие в конкурса стойностна научна продукция е достатъчна по обем, публикувана е в реномирани научни списания с висок IF и е намерила широк отзвук в литературата.

Въз основа на гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка и предлагам гл. ас. д-р Мирослав Рангелов да бъде избран за „Доцент“ по професионално направление 4.2. Химически науки (Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества) в Института по Органична Химия с Център по Фитохимия, БАН.

16.09.2019 г.

Рецензент:

(проф. д-р Николай Василев)