

РЕЦЕНЗИЯ

По конкурс за академичната длъжност "професор"

В област на висшето образование 4. „Природни науки, математика и информатика“,
професионално направление 4.6. „Информатика и компютърни науки“, научна специалност
„Приложение на принципите и методите на кибернетиката в различни области на науката (in
silico изследване на биоактивни молекули и моделиране на биологични процеси)“ с кандидат
доц. д-р Таня Колева Пенчева

Рецензент: проф. д-р Сотир Николаев Сотиров

Обявата за академичната длъжност "професор", е публикувана от Институт по
Биофизика и Биомедицинско Инженерство - БАН в Държавен вестник, бр. 64/08.08.2017 г. със
срок два месеца. Документите са подадени в срок.

1.Общо описание на представените материали.

Единствената кандидатка в конкурса е представила списък от 33 заглавия, които е
групирала по следния начин:

- 15 статии в списания с импакт фактор
- 8 статии в списания с импакт ранг (SJR)
- 3 статии, реферирани в Scopus, от които 1 глава от книга
- 5 статии в рецензирани международни списания без импакт фактор и импакт ранг
- 1 статия в тематичен сборник
- 1 монография

Представен е и пълен списък от публикации на кандидатката, който съдържа 177
заглавия.

Представени са и документи за участие в

- 3 проекта по 7РП на ЕК
- 1 по COST Action
- 2 международни проекта, финансирани от DFG, съвместно с Institute of Technical Chemistry, Hannover, Germany
- 9 договора към Фонд „Научни изследвания“
- договори за двустранно сътрудничество с Германия, Италия, Полша, Словакия.
- Ръководител на договори, финансирани от Фонд „Научни изследвания“
 - Договор за двустранно сътрудничество с Франция
 - Договор в тематичен конкурс
 - Договор за млади учени

Приемам за рецензиране всички представени материали.

При рецензирането вземам под внимание участието на кандидатката в научно-изследователски проекти и договори.

2. Обща характеристика на научната, научно-приложната дейност на кандидатката.

Основната изследователска, преподавателска и научно-приложна дейност доц. Пенчева е съсредоточена в следните в значителна степен свързани направления:

- Компютърно-подпомогнат лекарствен дизайн чрез приложение на подходи на молекулното моделиране;
- Методологични приноси в областта на приложение на изкуствения интелект при параметрична идентификация на биотехнологични процеси;
- Моделиране и оптимизация на биотехнологични процеси.

3. Учебна дейност на кандидатката.

Кандидатката провежда в Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас лекции на магистърски курс по „Системи с интелигентно поведение“.

4. Характер на научните приноси на кандидата.

Приносите на кандидатката с научен и научноприложен характер представляват разработки в областта на Компютърно-подпомогнат лекарствен дизайн чрез приложение на подходи на молекулното моделиране, Моделиране на основата на обобщени мрежи на биохимични процеси, Методологични приноси в областта на приложение на изкуствения интелект при параметрична идентификация на биотехнологични процеси

Приносите на кандидатката може да се опишат както следва

I. Научни и научно-приложни приноси в областта на компютърно-подпомогнат лекарствен дизайн чрез приложение на подходи на молекулното моделиране

1. *Научен и научно-приложен принос:* Разработена е програмна платформа *AMMOS* (Automated Molecular Mechanics Optimization tool for *in silico* Screening) за оптимизация на структури на малки молекули и на протеин-лигандни комплекси за целите на виртуален скрининг на биологично активни съединения. На нейна база са разработени три програмни пакета – *DG_AMMOS*, *AMMOS_SmallMol* и *AMMOS_ProtLig*. Платформата е разработена като *open source* и може да бъде използвана от специалисти, работещи в областта на създаване на нови лекарствени препарати.

1.1. Програмните пакети *DG_AMMOS* и *AMMOS_SmallMol* са разработени за целите на оптимизация на малки молекули в процедурите за виртуален скрининг на биологично активни съединения и реализират съответно: автоматизирана процедура за генериране на 3D конформации на малки молекули и тяхната оптимизация с цел бърза и ефективна структурна оптимизация на малки молекули (*DG_AMMOS*) и автоматизирана процедура за оптимизиране на структурите на малки молекули посредством различни методи за минимизиране на енергията на молекулите (*AMMOS_SmallMol*). И двата програмни пакета са валидизирани върху бази данни от малки молекули с голямо структурно разнообразие.

1.2. Програмният пакет *AMMOS_ProtLig* реализира автоматизирана процедура за минимизиране на енергиите на взаимодействие в протеин-лигандни комплекси.

AMMOS_ProtLig е разработен като ефективна и бърза процедура за минимизация и може да бъде прилагана върху големи бази от протеин-лигандни комплекси – както преди докинг, така и като пост-докинг процедура. Разработено е и *web-приложение* на *AMMOS_ProtLig*.

AMMOS_ProtLig комбинира следните методологични и интерактивни функционалности:

- 1.2.1. *AMMOS_ProtLig* позволява избор от потребителя измежду 5 нива на флексибилност – от ригидна до напълно флексибилна структура на протеина, докато лигандът е винаги флексибилен. Предимство на *AMMOS_ProtLig* е комбинирането на толкова голям брой нива на флексибилност на структурите в един програмен пакет, при това разработен като *open source*. Приложението на *AMMOS_ProtLig* води до значително подобряване на параметрите на кривите на обогатяване при виртуален скрининг. Анализът на взаимодействията в протеин-лигандните комплекси показва, че оптимизацията с *AMMOS_ProtLig* води до частично възстановяване на специфичните взаимодействия в комплексите, както и до индикация на потенциални нови такива, особено в случаите на отчитане на флексибилността на протеина.
- 1.2.2. *AMMOS_ProtLig* позволява отчитане на водни молекули, което е по-скоро изключение, отколкото правило в докинг протоколите. Тази функционалност прави *AMMOS_ProtLig* уникален в процедурите за виртуален скрининг и позволява по-обективна оценка на енергиите на взаимодействие в протеин-лигандните комплекси.
- 1.2.3. Разработен е модул за извличане на данни (*Data extraction module*), който позволява ефективен анализа на резултатите, получени от приложението на *AMMOS_ProtLig*.

Програмният пакет *AMMOS_ProtLig* е валидизиран върху протеин-лигандни комплекси с разнообразна топология и физико-химични свойства.

2. *Научен и научно-приложен принос*: С метода на молекулен докинг са изследвани 11 новосинтезирани съединения с доказана *in vitro* антимикубактериална активност, както и 7 новосинтезирани съединения с доказана *in vitro* антиконвулсна активност и невротоксичност. *In silico* анализът на протеин-лигандните взаимодействия показва наличие на едно или повече специфични взаимодействия при всички новосинтезирани съединения. Резултатите насочват към последващо оптимизиране и подобряване ефикасността и селективността към изследваните протеини.
3. *Научен и научно-приложен принос*: Изведен е структура-базиран фармакофорен модел на агонисти на човешки естрогенов рецептор, базиран на комплекси на силни агонисти и валидизиран със симулации на молекулната динамика. Фармакофорът на съединения с агонистична активност спрямо ER α е разширен с допълнителен елемент, който заема свободната хидрофобна област в лиганд-свързващия домейн на рецептора.

II. Научни, научно-приложни и приложни приноси в областта на приложение на изкуствения интелект при параметрична идентификация на биотехнологични процеси

1. *Научен принос:* Разработена е процедура за целенасочен параметричен генезис при параметрична идентификация на биотехнологичен процес с цел определяне на нови, „по-тесни“ интервали на изменение на параметрите на модела на базата на усреднените стойности на фитнес-функцията и оценяваните параметри. Приложението на разработената процедура води до намаляване на времето за сходимост на алгоритъма. Предложената процедура може да бъде приложена както при параметрична идентификация на различни обекти, така и за други алгоритми за оптимизация.
2. *Научно-приложен принос:* Приложението на процедурата за целенасочен параметричен генезис при параметрична идентификация на култивация на дрожди води до значително намаляване на времето за сходимост на приложените генетични алгоритми (ГА) – с малко над 12% при стандартни многопопулационни алгоритми (МППГА) и с до 40% при стандартни еднопопулационни алгоритми (ЕГА), без това да се отрази върху точността на модела.
3. *Научен принос:* Разработена е процедура за оценка качеството на представяне на различни видове ГА чрез приложение на интуиционистки размита логика (ИРЛ). Оценката на качеството на представяне се базира на усреднените стойности на фитнес-функцията, времето за сходимост на алгоритъма и стойностите на оценяваните параметри и се реализира чрез оценки, формирани чрез приложение на ИРЛ. Предложената процедура може да бъде приложена както при параметрична идентификация на различни обекти, така и за други алгоритми за оптимизация.
4. *Научно-приложен принос:* Процедурата за оценка качеството на представяне на различни видове ГА е успешно приложена при параметрична идентификация на култивация на дрожди. Чрез приложението ѝ е оценено представянето на различни видове ЕГА чрез сравнение по тройки, на различни видове МППГА чрез сравнение по двойки, както и сравнение на ЕГА и МППГА.
5. *Научно-приложен принос:* Универсалността на разработената процедура за оценка качеството на представяне е доказана чрез приложението ѝ за оценка на влиянието на генетичните оператори селекция, кръстосване и мутация върху представянето на различните видове ГА. Чрез приложение на разработената процедура е оценено представянето на ЕГА и МППГА при различни стойности на параметрите на ГА *степен на прехвърляне* и *вероятности за кръстосване и мутация*, както и на ЕГА при 3 различни стойности на параметъра *степен на прехвърляне*.
6. *Научно-приложен принос:* За първи път за целите на параметрична идентификация на култивационни процеси и оценка качеството на изпълнение на ГА е приложен иновативният подход за интеркритериален анализ (ИКА), базиращ се на апаратите на индексирани матрици и ИРЛ. Приложението на ИКА позволява да се установят връзки и зависимости между някои от основните параметри на ГА, от една страна, и времето за сходимост на алгоритъма, оценките на параметрите на модела и неговата точност, от друга страна. Получените резултати водят до изясняване на

взаимовръзките на параметрите на моделите на култивационни процеси на дрожди и бактерии и дават възможност за подобряване качеството на представяне на ГА.

7. *Научно-приложен принос:* Програмно реализирани са четири алгоритъма за изчисляване на степените на принадлежност и непринадлежност в случаите на равенство между два критерия, а именно: с причисляване на двойката критерии съответно: към степента на принадлежност (μ -biased), към степента на непринадлежност (ν -biased), по равно между степените на принадлежност и непринадлежност (balanced) и към степента на неопределеност (unbiased). При приложението и изследването на четирите алгоритъма за целите на параметрична идентификация на култивация на бактерии, най-надежден се оказва алгоритъмът μ -biased.
8. *Научно-приложен принос:* Ефективността на ИКА за оценка качеството на представяне на ГА е доказана чрез приложението му както за оценка на различни видове ГА, така и за оценка влиянието на генетичните оператори селекция, кръстосване и мутация върху представянето на различните видове ГА.
9. *Приложен принос:* Подходът на ИКА е приложен за оценка качеството на процесите на пречистване на води в типична пречиствателна станция за отпадъчни води. Приложението на ИКА доведе до допълнителни знания за процесите на пречистване на води и показва някои нови взаимовръзки между разглежданите критерии, особено по отношение на сезонни зависимости.

III. Научни, научно-приложни и приложни приноси в областта на моделиране и оптимизация на биологични процеси

1. *Научен принос:* Подходът за моделиране на функционалните състояния (ФС), оригинално разработен за култивации на дрожди, е аргументирано и успешно приложен за полупериодичен процес на култивация на бактерии. На база на доказаното сходство на метаболитните пътища в процесите на култивация на бактерии и дрожди са разработени оригинални модели с многомоделна структура на полупериодични култивации на два различни щама бактерии.
2. *Научен принос:* Разпознато е ново ФС, наречено *състояние при недостиг на кислород*. На базата на експериментални данни е извършена както структурна, така и параметрична идентификация на новоразпознатото ФС, както при култивация на дрожди, така и при култивация на бактерии.
3. *Научно-приложен принос:* Доказана е ефективността на подхода за моделиране на ФС при култивация на дрожди и бактерии. При приложението на този подход се постига еквивалентна декомпозиция на глобалния модел до n на брой по-елементарни и „прозрачни“ локални модели, описващи отделните ФС на разглежданите процеси.
4. *Приложен принос:* Подходът за моделиране на ФС е приложен за периодични и полупериодични култивации на дрожди, както и за полупериодични култивации на бактерии. По този начин е постигната полимоделна структура на глобалния модел, която дава възможност за надеждна параметрична идентификация като предпоставка за последващо висококачествено управление.
5. *Научен принос:* Разработени са 11 модификации на стандартните ГА, различаващи се по реда на изпълнение на основните генетични оператори селекция, кръстосване

и мутация, а именно: 5 модификации на стандартен ЕГА и 6 модификации на стандартен МПГА. Поради доказаната универсалност на ГА за решаване на сложни оптимизационни задачи, новоразработените модификации могат да намерят приложение в най-различни области на изследване.

6. *Научно-приложен принос:* Всички 5 новопредложени модификации на ЕГА са приложени за целите на параметрична идентификация на култивация на дрожди и са сравнени със стандартния ЕГА. Три от модификациите водят до по-добра сходимост при параметрична идентификация на култивация на дрожди, без това да влияе на точността на намереното решение.
3. *Научно-приложен принос:* Всички 6 новопредложени модификации на МПГА са приложени за целите на параметрична идентификация на култивация на дрожди и са сравнени със стандартния МПГА. Два от модификациите водят до по-добра сходимост при параметрична идентификация на процес на култивация на дрожди, без това да влияе на точността на намереното решение.
4. *Приложен принос:* Извършена е оптимална настройка на параметрите на едно- и многопопулационни ГА след изследване на влиянието на параметрите на ГА върху времето за сходимост и точността на намереното решение. И при двата вида ГА (едно- и многопопулационен) най-чувствителен по отношение на бързодействието на алгоритмите е параметърът *степен на прехвърляне*. С близо 40% може да бъде подоброено времето за сходимост на ЕГА и МПГА, без това да се отрази върху точността на намереното решение.

5. Отражение на публикациите на кандидата в нашата и чуждестранната литература.

Според подадените документи кандидатката има 177 научни труда, сред които:

- 6 монографии;
- 1 учебник;
- 111 статии в рецензирани международни и национални списания, от които 25 с импакт фактор и 21 с SJR;
- 58 доклади от международни и национални конференции.

Кандидатката има 53 публикации отразени в Scopus и h-индекс: 9 (с изключени самоцитирания), 27 публикации отразени в Web of Science и h-индекс 10, както и 93 публикации отразени в Google Scholar и h-индекс 13.

Кандидатката е представил списък с 392 цитата, голяма част от които са от чужди автори.

6. Критични бележки

Нямам критичните бележки към представянето на кандидатката в конкурса. Приемам че по-големият брой съавтори в някои от публикациите е наложен от международните колективи в които кандидатката участва.

7. Лични впечатления.

Познавам кандидатката от около 10 години като един отговорен учен и университетски преподавател. Заемането на длъжността „професор“ според мен е един закономерен резултат в нейното развитие.

8. Заключение.

Като имам предвид:

- посочените в рецензията приноси в представените за конкурса трудове,
- разнообразната и богата научна дейност на кандидатката,
- участието ѝ в научно-изследователски проекти,
- цялостната ѝ дейност като доцент и организатор в Института по биофизика и биомедицинско инженерство и извън него,

считам, че кандидатката покрива категорично изискванията на ЗРАС за заемане научната длъжност "професор", както и условията от правилника за Условията и реда за придобиване на научни степени за заемане на академични длъжности в Института по биофизика и биомедицинско инженерство при Българската академия на науките в частта таблица 7. „Изисквания за развитие и израстване на учените от Института по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН“.

Препоръчвам на Почитаемото научно жури да избере доц. д-р Таня Колева Пенчева за академичната длъжност "професор" в област на висшето образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.6. „Информатика и компютърни науки“, научна специалност „Приложение на принципите и методите на кибернетиката в различни области на науката (in silico изследване на биоактивни молекули и моделиране на биологични процеси)“

24.11.2017.

Подпис:

/проф. д-р Сотир Николов Сотиров/