

## 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 протоно 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 активацията на 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 C1q 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)

## REVIEW

of the materials submitted for the competition for the academic position "Associate Professor" in the professional field 4.2 Chemical Sciences (Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances), announced in State Gazette, issue. 43 of May 31, 2019

The only candidate is **Senior Assistant Dr. Miroslav Angelov Rangelov**

Reviewer: Professor Dr. Nikolay Georgiev Vassilev, Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry, BAS

### **1. Biographical information and eligibility**

Senior Assistant Dr. Miroslav Rangelov is currently working in the Laboratory "Chemistry and Biophysics of Proteins and Enzymes" of the Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry (IOCCP) at the Bulgarian Academy of Sciences, where his entire career has been ongoing. He graduated as a Master of Science in Organic and Analytical Chemistry at the Faculty of Chemistry, Sofia University "St. Kl. Ohridski" in 1997. In 2008, he defended his doctoral thesis on "Participation of a Vicinal Hydroxyl Group in the Peptide Bond Biosynthesis in the Ribosome - Model Studies" at IOCCP-BAS under the supervision of Prof. DSc Dimitar Petkov.

The documents for participation in the competition of the applicant fulfill the requirements of the IOCCP-BAS Regulations for the implementation of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, and the scientific and educational profile of the applicant is in accordance with the requirements for associate professor in the professional field 4.2. Chemical Sciences (Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances).

### **2. General characteristics of the applicant's activities**

Senior Assistant Dr. Miroslav Rangelov fulfills the minimum required points of IOCCP-BAS by groups of indicators for the academic position "Associate Professor", as can be seen from the attached information. The applicant participates in the competition with a list of 16 scientific papers and 1 published book chapter. In this list, 5 scientific publications are equated to habilitation thesis (group of indicators "B", indicator "4") and the other scientific publications

are in group of indicators "D", indicator "7". All publications are related to the competition, all of them are published in specialized international journals referenced in the ISI Web of Knowledge and/or SCOPUS and with Impact Factor (IF). The distribution of the 5 scientific publications equated to habilitation thesis according to the rank of scientific journals is as follows: three are in scientific publications with Q1, two are in scientific publications with Q2. The distribution of the other scientific publications with which the applicant participates in the competition for the academic position of Associate Professor according to the rank of scientific journals is as follows: six are in scientific publications with Q1, two are in scientific publications with Q2, three are in scientific publications with Q4 and one is a book chapter. According to the attached information, the total number of citations is 54. According to the Scopus database, the applicant's h-index is 8. This value is indicative of high scientific productivity combined with a wide response in the literature and covers the required minimum ( $\geq 5$ ) of the regulations of IOCCP-BAS.

Senior Assistant Dr. Miroslav Rangelov has included in his documents an extended habilitation report, summarizing on 28 pages his own scientific research in the following four directions:

- Studies on the molecular aspects of the ribosome catalytic mechanism.
- Modelling ribosome catalytic activity on ammonolysis of diols.
- Functional study of the mechanism of acyl group migration between vicinal OH groups in monoformylated cis-tetrahydrofuran-3,4-diol as a model system for acyl group migration in amino acylated tRNA.
- Other model studies on ribosomal catalytic activity and application of developed methodologies to other systems.

The habilitation report includes also plans for the future, where scientific plans are in the fields of computational chemistry and drug design; development of a complete working molecular model of the prokaryotic and human ribosomes; application of HPLC in archeology and phytochemistry; continuing development of new software for solving difficult chemical tasks.

The habilitation report cites 65 literature sources, with 5 of them being scientific publications equated to habilitation thesis, and 7 of them being part of the scientific publications with which the candidate participates in the competition for the academic position of Associate Professor.

### **3. Publications submitted for participation in this competition**

The scientific studies of Senior Assistant Dr. Miroslav Rangelov are in the field of bioorganic chemistry and is strongly influenced by his work in the laboratory "Biocalysis" under the leadership of Prof. D. D. Petkov. Under his supervision is the candidate's PhD thesis. Senior Assistant Dr. Miroslav Rangelov applies and develops various computational approaches and models for *in silico* studies on the mechanism of ribosome-catalyzed reactions.

The scientific contributions of Senior Assistant Dr. Miroslav Rangelov can be grouped in the following areas:

A. Elaboration of methodologies in the theoretical study of systems with conformationally diverse reaction pathways;

B. Development of MolRan software package for visualization and generation of molecular geometries, as well as for analysis of chemical properties and electronic structure of structures;

C. Modeling of ribosomal catalytic activity;

D. Application of developed methodologies to other systems.

I would like to review the scientific contributions of Senior Assistant Dr. Miroslav Rangelov as development of his knowledge, skills and competences for *in silico* research in the field of Bioorganic chemistry, chemistry of natural and physiologically active substances:

A. The first step in computational modeling is to choose a computational method and a basic set that are appropriate for the chemical system under study. As an example, Dr. Miroslav Rangelov modeled the structure of formic acid and its dimer, as well as the ammonolysis of formic acid at different theoretical levels. The statistical analysis of the obtained structural and energy results leads to the conclusion that B3LYP/6-31G\*\* is the fastest, but still reliable method for correctly describing the geometry of the modeled structures and reaction energies (Publication 1 of Indicator B). The next step is the development of automated procedure for conformational search for transition state structures and stable structures of a given conformational family (Publication 1 of Indicator B). The automated procedure developed by Dr. Miroslav Rangelov includes:

- Generation of different structures through a developed algorithm based on the representation of molecules through graph theory;

- partial relaxation of the structures of large pools of generated structures such that during the geometric optimization of structures at the MM level, the atoms from the cleaving/forming bonds are automatically kept fixed with respect to each other;

- determining and eliminating conformationally equivalent structures, the geometric similarity of the structures being evaluated by numerically optimizing the position of one molecule with respect to the other;

- logical connection of structures from different conformational pools according to their geometry similarities, with each couple of intermediate and transition state structures are positioned over each other as the structure of the intermediate is translated into the centre of the coordination system and the position of the transition state structure is set via translation and rotation;

- generation of unknown geometry of the transition states, based on pre-defined connectivity of the atoms involved in the reaction and, as a result, the lowest energy point corresponding to the global minimum is identified, subject to user-imposed constraints.

The next step is the development of a methodology for analyzing the catalysis capabilities of a proton-donor or proton-acceptor group according to its position relative to the reaction center (Publication 3 of Indicator B). The algorithm leads to the construction of graphic maps representing the catalytic effect of the probe molecule in its different positions around atoms at which the main components of the transition vector are placed. The methodology was demonstrated on the influence of proton donor group adjacent to the reaction center during ester ammonolysis of an acylated diol as a model reaction for peptide bond formation in the ribosome.

B. All methodologies listed in point A have been implemented in the MolRan software package developed by Dr. Miroslav Rangel (publ. 1 and 3 of indicator B), which is designed for visualization and generation of molecular geometries, as well as for the analysis of the chemical properties and electronic structure of structures obtained by quantum-chemical calculations. The software package supports various input file formats. Various graphical representation tools are implemented. The program also includes a set of tools for generating, loading, and displaying meshes generated on the base of different data. A system of tools is available for constructing job files for conformational analysis and for analysis of the results obtained.

B. On the Modeling of Ribosomal Catalytic Activity by Ammonolysis of Diols [publ. 1 and 2 of Indicator B] a model reaction is used - the ammonolysis of 1-O-formyl 1,2-ethanediol, the choice of reagents is determined by the presence in the formylethanediol molecule of a vicinal hydroxyl next to the reaction center analogously to the ribose ring in tRNA. The main result is a catalytic acceleration of ester ammonolysis by hydrogen bonding of the vicinal hydroxyl group in tetragonal transition states. In investigating the mechanism of acyl group migration between vincinal OH groups in monoformylated cis-tetrahydrofuran-3,4-diol as a model system for acyl group migration into amino-acylated tRNA [publ. 4 of indicator B], the

results of the calculations suggest that the stepwise mechanism via an orthoester intermediate is preferred over the concerted mechanism.

G. Senior Assistant Dr. Miroslav Rangelov has applied the developed methodologies to other systems such as:

- DFT modeling of different hydrogen bonded, methanol complexes, with different proton acceptor and proton donor molecules containing Cl, F, NH<sub>2</sub>, OH, OR and COOH [publ. 1 of indicator D];
- Molecular dynamics study of the interactions between sodium or magnesium ions and phosphate groups of RNA backbone modeled as dinucleotide fragments in aqueous solution using *ab initio* Born Oppenheimer [pub. 2 of indicator D];
- Testing of a set of ligands against the inner pocket formed by the activating segment and the P-loop of the V599E mutant of B-Raf and identifying ligands that, when binding to the V599E B-Raf, promotes an inactive conformation of the enzyme and are promising candidates in the fight with B-Raf-dependent carcinomas [publ. 3 of indicator D];
- Molecular docking study to clarify the interactions between drug-like ligands and xanthine oxidase (XO). The morpholinedione derivatives studied exerting XO inhibitory properties and are promising candidates in the treatment of gout and other conditions related to excessive uric acid production as well as anti-inflammatory drugs [publ. 4 of indicator D];
- Molecular docking study shows that binding of C-amide analogs based on the structure of VV-Hemorphin-5 to kappa opioid receptors could be the mechanism of their anticonvulsant activity [publ. 5 of indicator D];
- *in silico* modeling was performed to characterize the regions of the C1q globular “heads” that are crucial to its recognition and binding [pub. 6 of indicator D].

In these studies, there is a significant shift from fundamental to more practical applications of the methodologies developed. In this sense, the applicant's scientific research has not only scientific but also applied scientific contributions.

#### **4. Project activity and dissemination of results**

Senior Assistant Dr. Miroslav Rangelov has managed a national project, has been a team leader in an international project and has worked on the implementation of 16 national and 5 international projects. This shows that he is a sought-after partner because of his skills and competences for *in silico* research in the field of Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances.

The results of his scientific work are presented as 17 lectures and 29 posters at various national and international conferences.

#### **5. Assessment of the applicant's personal contribution**

I personally know the candidate since his appointment to the IOCCPI-BAS, we have discussed various aspects of molecular modeling and I have witnessed his scientific development. Therefore, his personal contribution to the research presented to me is indisputable.

**CONCLUSION:** Senior Assistant Dr. Miroslav Rangelov fulfills all the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Rules for the Conditions and Procedures for Acquiring the Academic Position "Associate Professor" at the Institute of Organic Chemistry with the Center of Phytochemistry, BAS. The valuable scientific production presented for participation in the competition is sufficient in volume, has been published in renowned scientific journals with high IF and has found wide echo in the literature.

Based on the above, I am convinced of my positive assessment and suggest Senior Assistant Dr. Miroslav Rangelov to be elected to the academic position of "Associate Professor" in the professional field 4.2. Chemical Sciences (Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances) at the Institute of Organic Chemistry with the Center of Phytochemistry, BAS.

16.09.2019

Reviewer: .....

Prof. Dr. Nikolay Vassilev