

СТАНОВИЩЕ

от дн **Илза Константинова Пъжева**,

професор в Института по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН

по материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ в Института по Органична химия с Център по Фитохимия – БАН в област на висше образование *Природни науки, математика и информатика*, професионално направление 4.2. *Химически науки*

В конкурса за „доцент“, обявен в Държавен вестник, бр. 43 от 31.05.2019 г. и на интернет-страница на Института по органична химия с център по фитохимия (ИОХЦФ) – БАН като единствен кандидат участва гл. ас. д-р **Мирослав Ангелов Рангелов** от същия институт.

1. Общо представяне на процедурата и кандидата

Представените от гл. ас. д-р М. Рангелов материали са в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ-БАН и отговарят на изискванията на института за заемане на академичната длъжност „доцент“.

Кандидатът е приложил 17 научни труда извън дисертацията си за „доктор“, които са по проблематиката на конкурса и се приемат за рецензиране. От тях 9 са публикувани в списания с категория Q1, 4 – с Q2 и 3 – с Q4. По показател В са посочени 5 статии (3 с Q1, 2 с Q2), а по показател Г - 11 статии (6 с Q1, 2 с Q2, 3 с Q4). В списъка е включена и глава от книга на издателство Elsevier. Представена е и информация за: 52 цитирания; 46 участия в национални и международни научни форуми (от тях 3 са по темата на докторската дисертация); 23 национални и международни научни проекти (от тях в справка са посочени: участие в 5 международни проекта, ръководство на 1 национален и на екип на 1 международен научен проект). Представени са и данни за привлечени средства по проектите, ръководени от кандидата. По показатели В, Г, Д и Е кандидатът надхвърля необходимия брой точки, определени от ИОХЦФ-БАН.

Биографичната справка на д-р Рангелов показва, че висшето му образование и последващото му академично развитие са в областта и професионалното направление на конкурса. Професионалният опит на кандидата е свързан изцяло с работата му в ИОХЦФ-БАН, в който той придобива научната и образователна степен „доктор“ и работи неизменно от 2002 г. насам. Тези факти предполагат обвързаност на досегашните изследвания на д-р Рангелов с научната тематика на института, както и бъдещи ползи за колектива на института от хабилитирането му.

2. Обща характеристика на дейността на кандидата

Приноси. Основните приноси на д-р Рангелов се отнасят до теоретични моделни изследвания на функционирането на рибозомата и по-специално на каталитичния механизъм на образуване на пептидна връзка. Във фокуса на изследванията е реакцията на аминоклиза, използвана като моделна система за изясняване на този механизъм. Най-общо тези приноси се свеждат до разработването и прилагането на систематичен подход към изследване на аминоклизата чрез подбор на адекватни методи и съдържателен анализ на получените резултати, свързани с: намиране на енергетично най-изгодния път на реакцията; оценка на ефекта на вициналната хидроксилна група (2'-ОН) в различни моделни системи; оценка на капацитета на формиране на водородна връзка на различни функционални групи с оглед на потенциалното им взаимодействие с вициналната

хидроксилна група. В тези изследвания кандидатът има оригинални разработки, имплементрани в програмния пакет MolRan, в т.ч. високо информативните и нагледни каталитични карти за анализ на ефектите на протонодонорни или протоноакцепторни групи в съответствие с позицията им спрямо реакционния център. За провеждането на успешни моделни изследвания д-р Рангелов конструира цялостна рибозомна структура (на *E. coli*) въз основа на налични в PDB структури и предлага подход за молекулно-динамични симулации на модел на рибозомата в среда, близка до физиологичната, чрез добавяне на метални йони за неутрализация на зарядите на фосфатните групи на РНК-структурата.

С „рибозомната“ тематика са свързани 9 от публикациите по конкурса, като 4 от тях са включени в показател В и 5 – в показател Г. В разширената хабилитационна справка липсва позоваване на публикациите на Vaygarnov et al. в *JACS Communications* от 2007 г. и *Protein and Peptide Letters* от 2009 г..

Друга част от приносите на кандидата се отнася до прилагането на структура-базирания метод на лекарствен дизайн, известен като докинг, за изследване на различни класове биологично активни съединения, като за целта е използван специализиран модул в софтуерния пакет МОЕ на CCG Ltd.. По тази тематика са представени 4 публикации (1 - по показател В и 3 - по показател Г), които са описани в разширената хабилитационна справка в т. 2 „Други дейности, свързани с установяване на механизмите, използвани от рибозомата при работата ѝ и прилагане на разработените методологии върху други системи“. На практика, тези трудове нямат отношение към „прилагане на разработените методологии“ и представляват различен и самостоятелен раздел в приносите на кандидата.

Един от представените трудове се отнася до *in silico* изследване на верижни антители от типа scFv - с него кандидатът заявява принос в изграждането на 3D хомоложен модел на инхибиторното антиядло scFv A1, който е използван за намиране на конформационно и електростатично подобие с естествената молекула C1q. Моделът е полезен за разбиране на механизма на разпознаване на естествената молекула.

Останалите 3 труда от представените по конкурса са свързани с химически анализи на археологически обекти и изследване на Черно море. Тези трудове не са описани в разширената хабилитационната справка.

Определям приносите на кандидата като научни и научно-приложни. Научните приноси се отнасят главно до моделните изследвания на рибозомния каталитичен механизъм. Тези приноси са описани в разширената хабилитационна справка и с тях са свързани повече от половината публикации по конкурса. С преобладаваща научна стойност са и приносите на кандидата, свързани с докинг-изследванията и хомоложното моделиране на антителя, а тези, отнасящи се до изследванията на археологически обекти и Черно море отнасям към групата на научно-приложните приноси.

Наукометрични показатели. Голямата част от трудовете си по конкурса д-р Рангелов публикува в реномирани научни списания с висок импакт-фактор (IF), като *ACS Communications* (IF=7.885), *ACS Chemical Biology* (IF=5.331), *Journal of Organic Chemistry* (IF=4.002), *Food and Chemical Toxicology* (IF=3.977) и др. Фактически, 16 от 17-те публикации по конкурса са в списания с IF, от тях 9 са в категорията Q1, което е показател за качеството им. Списъкът с цитирания включва 8 публикации на кандидата, излезли в периода 2005-2011 г., които са цитирани 52 пъти в периода 2008-2012 г. Д-р Рангелов има повече цитирания, но подаденият от него списък по конкурса му дава достатъчно точки по показател Д. Справката в Web of Science (м. 9, 2019) за него показва 22 публикации, цитирани над 200 пъти и h-индекс 9. Наукометричните показатели на кандидата

свидетелстват за международна разпознаваемост и признание на резултатите в неговите трудове.

Оценка на личния принос. Оценявам личния принос на кандидата въз основа на позицията му в списъка с авторите на представените по конкурса публикации; резултатите, докладвани в публикациите в съответствие с неговата компетентност, и приносите, описани в разширената хабилитационна справка. В публикациите по изучаване на молекулните аспекти на рибозомния каталитичен механизъм, д-р Рангелов е 1-ви автор в 4 публикации, като основните му научни приноси в тях са свързани с реализацията и интерпретацията на квантово-химичните и изчисления. В 4-те публикации, свързани с изследвания на биологично-активни съединения, които са интердисциплинарни и комбинират експериментални (wet lab) и моделни задачи (докинг), считам, че приносът на кандидата е в моделните изследвания. Имайки предвид, че всеки един от трите елемента на такива изследвания (синтез, тестване и моделиране) има своето значение за крайния резултат, оценявам приноса на д-р Рангелов като равностоеен на тези на останалите автори. В публикацията, свързана с изследване на конформационните промени на верижни антители, кандидатът е 1-ви автор и е с основен принос в представеното изследване. Затруднявам се да определя личния му принос в публикациите, свързани с химически анализи на археологически обекти, като считам, че те се отнасят до аналитично-експерименталните умения на кандидата. В главата за Черно море от книгата „World Seas: An Environmental Evaluation“ на Elsevier е отбелязано, че всички автори с изключение на 1-вия имат равен принос, в този смисъл оценявам приноса на кандидата като равностоеен на останалите автори.

3. Критични забележки и препоръки

Имам забележка по формулировката на т. 2 в разширената хабилитационна справка, отнасяща се до тематичното обособяване на приносите, за която споменах по-горе. Също така в разширената хабилитационна справка се споменава за „молекулно динамична симулация на цялостен атомен модел на рибозома на *E. coli*, на базата на която е разработен модел, използваем при дизайна на лекарства“ (цитатът е с номер 130 на резюме от 2014 г.). Подобна констатация би следвало да бъде проверена и бих препоръчала в бъдещите си изследвания кандидатът да направи това.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Документите и материалите, представени от д-р Мирослав Рангелов, отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН и Правилника на ИОХЦФ-БАН.

Кандидатът в конкурса е представил достатъчен брой научни трудове, публикувани след материалите, използвани при защитата на ОНС „доктор“ като по основните показатели той събира точки над минимално изискуемите съгласно критериите на ИОХЦФ. По такъв начин постигнатите от д-р Рангелов резултати в научно-изследователската дейност напълно съответстват на изискванията за заемане на академичната длъжност „доцент“ на Правилника на ИОХЦФ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

Д-р Рангелов има оригинални научни и научно-приложни приноси като част от тях са публикувани в реноминирани научни списания с висок импакт фактор, с което са получили

международна разпознаваемост. В голяма част от публикациите той има водеща позиция и очертан личен принос към представените резултати, което го определя като учен с индивидуален академичен профил.

Гореизложеното ми дава основание да дам положителна оценка на неговата кандидатура и да препоръчам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Научния съвет на ИОХЦФ-БАН за избор на д-р Мирослав Ангелов Рангелов на академичната длъжност „доцент“ в ИОХЦФ-БАН по професионално направление 4.2. Химически науки (научна специалност “Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества”).

15.09. 2019 г.

.....

Проф. дн Илза Пъжева

Report

on the materials presented for participation in the competition for the academic post of *Associate Professor* at the Institute of Organic Chemistry with Center of Phytochemistry - Bulgarian Academy of Sciences (BAS) in *Natural sciences, mathematics and informatics*, professional field 4.2. *Chemical Sciences*

Reviewer: Prof. Ilza Konstantinova Pajeva, DSci, PhD
Institute of Biophysics and Biomedical Engineering – Bulgarian Academy of Sciences

The only candidate in the competition for "Associate Professor" announced in the *State Gazette*, issue 43/31 May 2019 and on the website of the Institute of Organic Chemistry with Center of Phytochemistry (IOCCF) – BAS, is **Senior Assistant Dr. Miroslav Angelov Rangelov** from the same institute.

1. General presentation of the procedure and of the applicant

The materials presented by Dr. M. Rangelov are in accordance with the Regulations for the Development of the Academic Staff of IOCCF-BAS and meet the requirements of the Institute for the academic post "Associate Professor".

In the competition the candidate has presented 17 scientific publications (excluding those used in the PhD thesis), which are related to the subject of the competition and are accepted for review. Of these, 9 are published in journals of category Q1, 4 - of Q2 and 3 - of Q4. Indicator V lists 5 articles (3 of Q1, 2 of Q2) and indicator D - 11 articles (6 of Q1, 2 of Q2, 3 of Q4). In the list an Elsevier's book chapter is also included. Information is provided on: 52 citations; 46 participations in national and international scientific forums (3 of which are on the topic of the doctoral thesis); 23 national and international scientific projects (of which the indicator E includes: participation in 5 international projects, leadership of 1 national and of a team of 1 international scientific project). Funds of projects managed by the applicant are also presented. In terms of indicators V, D, G and E, the applicant exceeds the required number of points set by IOCCF-BAS.

Dr. Rangelov's biographical record shows that his higher education and his subsequent academic development are in the professional field of the competition. The applicant's professional experience is entirely related to his work at IOCCF, in which he has been awarded a PhD degree and has been working steadily since 2002. These facts suggest that Dr. Rangelov's research is related to the scientific topics of the Institute and suggests as well future benefits to the Institute's research staff from his habilitation.

2. General characteristics of the applicant's activities

Contributions. Dr. Rangelov's main contributions relate to theoretical modeling studies of the ribosome functioning, and in particular to the catalytic mechanism of the peptide bond formation. The focus of research is the aminolysis reaction used as a model system to elucidate this mechanism. In general, these contributions relate to the development and implementation of a systematic approach to study aminolysis by selecting adequate methods and by a meaningful analysis of the obtained results as follows: finding the energetically most favorable reaction route; evaluation of the effect of the vicinal hydroxyl group (2'-OH) in different model systems; assessment of the hydrogen bonding capacity of different functional groups in respect to their potential interaction with the vicinal hydroxyl group. In these studies, the applicant has original elaborations implemented in the MolRan software package, incl. the highly informative and

illustrative catalytic maps for analyzing the effects of proton-donor or proton-acceptor groups according to their position relative to the reaction center. To perform successful modeling studies, Dr. Rangelov has constructed a complete ribosomal structure (of *E. coli*) based on available PDB structures and has proposed an approach to molecular dynamics simulations of the ribosome in a physiologically relevant environment by addition of metal ions to neutralize the charges of the phosphate groups in the RNA structure.

The "ribosomal" topic is presented by 9 articles, 4 of which are listed in section V and 5 – in section G. The Extended Habilitation Report does not refer to the publications of Bayryamov et al. in *JACS Communications* (2007) and *Protein and Peptide Letters* (2009).

Other contributions of the candidate relate to the application of the structure-based drug design method known as docking for studying various classes of biologically active compounds by means of the specialized module in MOE software package of CCG Ltd. Four publications (1 in V and 3 in G) on this topic are described in the Extended Habilitation Report under item 2 "Other activities concerning revelation of ribosomal action and applying developed methodology on other systems". In fact, these studies are not related to application of "the developed methodology" and represent a different and independent part in his contributions.

One of the presented papers relates to *in silico* modeling of single-chain variable fragment antibodies (scFv), by which the applicant contributes to the construction of a 3D homology model of the inhibitory antibody scFv A1 that is used to find conformational and electrostatic similarity to the native molecule C1q. The model is useful for understanding the recognition mechanism of the native molecule.

The last 3 publications relate to chemical analyzes of archaeological sites and exploration of the Black Sea. These works are not described in the Extended Habilitation Report.

The applicant's contributions can be classified as scientific and applied. The scientific contributions relate mainly to the modeling studies of the ribosomal catalytic mechanism. These contributions are described in the Extended Habilitation Report and include more than half of the publications used in the competition. The applicant's contributions related to docking and homology modeling of antibodies are of predominant scientific value, while those related to the research of archaeological sites and the Black Sea belong to the group of applied scientific contributions.

Scientific metrics. Dr. Rangelov has published his research results mostly in renowned scientific journals with high impact factor (IF), such as *ACS Communications* (IF = 7.885), *ACS Chemical Biology* (IF = 5.331), *Journal of Organic Chemistry* (IF = 4.002), *Food and Chemical Toxicology* (IF = 3.977), etc.. Actually, 16 out of 17 publications are in IF journals, of them 9 are in category Q1, what is an indicator for their quality. The list of citations includes 8 publications of the candidate, published in the period 2005-2011, which have been cited 52 times in the period 2008-2012. Dr. Rangelov has more citations, but the list provided by him for this competition gives enough points for indicator D. The Web of Science author search results in 22 publications, cited over 200 times and h-index of 9. The scientific metrics of the candidate certify international recognition of his results.

Assessment of the personal contribution. I evaluate the personal contribution of the candidate on the basis of his position in the list of authors, the results reported in the publications in accordance with his competence and the contributions described in the Extended Habilitation Report. In the publications on molecular aspects of the ribosomal catalytic mechanism, Dr. Rangelov is the 1st author in 4 publications, his main contributions being related to realization and interpretation of the quantum-chemical calculations. In 4 publications related to studies of

bioactive compounds that are interdisciplinary and combine wet lab and modeling investigations (docking), I estimate the candidate's contribution to modeling research. Considering that each of the three elements of such research (synthesis, testing and modeling) has its own significance for the end results, I recognize Dr. Rangelov's contribution as equivalent to that of the other authors. In the study on conformational changes in modeling of single-chain variable fragment antibodies, the candidate is the first author and has made a major contribution to the study. I cannot estimate the personal contribution of Dr. Rangelov in the publications on the chemical analyzes of archaeological sites and I suggest that they relate to the applicant's analytical and experimental skills. In "The Black Sea" chapter of Elsevier's book "World Seas: An Environmental Evaluation" there is a note that all authors except the 1st have an equal contribution, in this sense I regard the applicant's contribution again as equivalent to that of the other authors.

3. Critical comments and recommendations

I have a note on the formulation of item 2 in the Extended Habilitation Report related to the thematic differentiation of the candidates' contributions, which I mentioned above. The same report also mentions about "molecular dynamics simulation on all atom model of the whole *E. coli* ribosome was done and its model for drug design was prepared" (quoting number 130 for an abstract of 2014). Such a statement should be verified and I would recommend that the candidate do so in his future studies.

CONCLUSION

The documents and materials presented by Dr. Miroslav Rangelov meet the requirements of the Act for the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ADASRB), the Regulations for the Implementation of ADASRB, the Regulations for the Implementation of ADASRB of BAS and the specific Regulations of IOCCF-BAS.

The candidate has submitted a sufficient number of scientific papers published after the defense of his PhD thesis. According to the main indicators he collects points above the minimum required by the IOCCF criteria. In this way, the results achieved by Dr. Rangelov fully comply with the specific requirements of the IOCCF-BAS Regulations for the implementation of ADASRB.

Dr. Rangelov has original scientific and applied contributions, some of which have been published in renowned scientific journals with a high impact factor gaining in this way international recognition. In most publications he has a leading position and a distinguished personal contribution to the presented results, which defines him as a scientist with an individual academic profile.

The above gives me a reason to assess positively his candidature and to recommend to the Scientific Jury to prepare a report proposal to the Scientific Board of IOCCF-BAS for the election of **Dr. Miroslav Angelov Rangelov as Associate Professor** in the professional field 4.2. Chemical Sciences (scientific specialty "Bioorganic Chemistry, Chemistry of Natural and Physiologically Active Substances").

15.09. 2019 г.

.....
Prof. Ilza Pajeva