

# БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ

## Институт по Математика и Информатика

Ул. "Акад. Г. Бончев", бл. 8, 1113 София

Проф. д-мн Петър Ст. Кендеров

Тел. (02) 873-26-70, (02) 979-2881, ел. поща: kenderovp@cc.bas.bg

### СТ А Н О В И Щ Е

**За:** Материалите, представени във връзка с получаване на образователната и научна степен „Доктор”.

**Автор на материалите:** асистент Методи Георгиев Трайков.

**Тема на дисертационния труд:** „Математически модели и алгоритми за предсказване на пространствената структура на протеини”.

**Област на висше образование:** 4. Природни науки, математика и информатика.

**Професионално направление:** 4.6. Информатика и компютърни науки.

**Научен ръководител:** проф. д-р Петър Миланов

Представям това СТАНОВИЩЕ във връзка със заповед № 1501/29.06.20017 г. на ректора на ЮЗУ „Неофит Рилски”, доц. д-р Борислав Юруков. С тази заповед съм назначен за външен член на журито за провеждане на процедурата за получаване на образователната и научна степен „Доктор“ от Методи Георгиев Трайков, докторант към същия университет.

#### 1. Общо описание на представените материали по конкурса.

Във връзка с тази процедура ми бяха предоставени:

а) Автореферат на дисертация, съдържащ 41 страници, от които 3 са отделени за библиография. Авторефератът отразява правилно и цялостно получените в дисертационния труд резултати.

б) Дисертационен труд, съдържащ 159 страници текст, фигури и таблици. Библиографията заема 12 страници.

Дисертационният труд е добре структуриран. Почти една трета от него (глава 1) е литературен обзор на известните математически модели и алгоритми по темата на изследването. Представени са и основните факти от молекулярната биология, които аргументират необходимостта от изследването и улесняват разбирането на поставените задачи и получените резултати. Втора и трета глава представят различни подходи за решаване на поставените задачи. Разгледани са някои от известните алгоритми за предсказване на третичната структура на белтъците (на Харт и Истраил, на Нюман, Генетични алгоритми, Монте-Карло алгоритми и др). Сравнени са резултатите за нагъване на белтъчни молекули, получени с тези алгоритми, с резултатите от разработените в дисертационния труд алгоритми. Глава 4 съдържа основните резултати на докторанта.

Сред предоставените ми материали не намерих информация за „образователната компонента“ на докторантурата, но удовлетворителни сведения в тази посока бяха получени по време на предзащитата, както и в частен разговор с ръководителя на докторанта проф. д-р Петър Миланов. Освен стандартното докторантско образование докторантът е имал възможността да специализира в Института по математика и информатика на БАН (ИМИ-БАН), както и в чужбина. Бил е на едномесечна

специализация в ИМИ-БАН по линия на проект, финансиран от немската служба за академичен обмен (DAAD) и на двумесечна специализация в Университета в Рен 1, Франция, по линия на европейската програма Еразъм+.

## **2. Актуалност на тематиката.**

Дисертационния труд представя резултатите от едно интердисциплинарно изследване, имащо отношение към молекулярната биология, физико-химията, изчислителната химия, важни раздели от физиката, биоинформатиката, биологията и математиката. В центъра на вниманието е фундаменталният въпрос за механизма на формиране на третичната структура на белтъците, от която структура в най-голяма степен зависят биологичните свойства на тези белтъци. Всеки напредък в тази област се цени високо от изследователите, защото допринася за по-доброто разбиране на принципите за функциониране на живата материя. По тази причина, актуалността на изследването, представено в дисертационния труд не може да бъде подлагана на съмнение.

## **3. Цел на изследването.**

Дисертационният труд е фокусиран върху създаването на математически и дигитални модели-средства за симулиране на нагъването на белтъчните молекули в двумерна и тримерна структура, след като те вече съществуват като линейни (и следователно едномерни) последователности от аминокиселини.

## **4. Методика на изследването и основни резултати.**

Известно е, че природата прави всичко по оптимален начин (обикновено с най-малко усилия, т.е с минимизиране на някакъв показател за енергийно състояние). Може да се очаква, че и при нагъването на белтъчните молекули важна роля играе някакъв вид минимизация на енергийното състояние. Проблемът идва от това, че поради сложността на обекта (многобройни компоненти на белтъчната молекула, разнородни взаимодействия между тях, влияние на околната среда) прякото боравене с обичайните енергийни показатели е невъзможно. Поради това се разглеждат опростени модели, в които се вземат предвид само определен вид взаимодействия. В дисертационния труд основополагащ е моделът за нагъване на белтъците, предложен от Dill през 1985. При този модел аминокиселините от първичната последователност се разделят на само две категории - хидрофобни (H) и полярни (P). Не се вземат предвид други техни свойства и се постулира, че нагъването се определя само от взаимодействието на тези два типа аминокиселини. По този начин сложността на проблема се намалява съществено. Всеки контакт между две непоследователни H-аминокиселини намалява свободната енергия на цялата молекула. По тази причина моделът на Дил приема, че третичната структура на белтъчната молекула е състояние, в което броят на контактите между непоследователните H-аминокиселини е възможно най-голям. За целите на математическото моделиране и симулиране, в дисертационният труд се приема още едно опростяване, което на пръв поглед е твърде неприемливо, но е съвсем естествено: предполага се, че съседните аминокиселини от белтъчната верига са разположени в съседни върхове на целочислената правоъгълна решетка в равнината (2D модел) или в целочислената кубична решетка в пространството (3D модел). Целта е да се намери такова разполагане на аминокиселините във върховете на решетката, че възможно максимален брой несъседни H-аминокиселини в белтъчната верига да се окажат съседни в решетката (за да възникне между тях контакт и да се намали енергията). За атакуването на тази задача е разработен унифициран (по отношение на разглежданията в равнината и пространството) подход, базиращ се на теория на графите. Формулирани

са математически модели, които представляват оптимизационни задачи от дискретното оптимизиране. Това дава възможност „проблемът да се представи компютърно“ (като задача на дискретното оптимизиране) и с този модел да се провеждат експерименти за намиране на възможни добри нагъвания на белтъчните молекули. Считам, че разработването на този подход и формулирането на адекватни математически и дигитални модели е едно от важните постижения в дисертационния труд.

Независимо от описаните по-горе опростявания на задачата, математическите модели се оказват трудни за числено решаване. Поради това, както е обичайно в такива случаи, освен относително бавните методи за намиране на точно решение, докторантът използва редица приближени методи и разработени от него евристични процедури, които дават задоволително приблизително решение. Разнообразието на тези методи и процедури, както и сравняването на получените по този начин резултати с нагъването на белтъчните молекули, за които третичната структура е известна, също прави много добро впечатление и издава едно сериозно и отговорно отношение към изследователския процес. Споменатото сравнение показва, че предложените математически модели, алгоритми и процедури не отстъпват на известните, а в много случаи дават по-добри резултати от публикуваните до сега в научната литература.

## **5. Публикации по дисертацията.**

През 2016 и 2017 години докторантът е публикувал по една статия в престижното за областта списание *Journal of Computational Biology*, което излиза редовно от 1994 г. и има импакт фактор над 1.5 . Тези статии са включени в библиографията към дисертационния труд под номера 163 и 176, а в библиографията към автореферата под номера 58 и 63. И двете статии са написани в съавторство, но в едната Трайков е първи автор. Даден е, освен това, „СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИ ПО ДИСЕРТАЦИЯТА В СБОРНИЦИ ОТ НАУЧНИ КОНФЕРЕНЦИИ“. Той съдържа шест статии, публикувани в трудове на конференции между 2014 и 2016 година. Една от конференциите е балкански математически конгрес (проведен в Гърция), а останалите са се състояли в България. За пет от тези шест статии няма съмнение, че са в областта на изследването, а за шестата не съм сигурен, че е свързана с дисертацията. Тя е по-скоро от областта на финансовата математика. Всички публикации са на английски език. Считам, че и по този показател (публикационна активност) докторантурата на Методи Трайков е много успешна.

## **6. Критични бележки.**

На фона на интересната и значима проблематика, получените добри научни и научно-приложни резултати, доброто излагане на идеите и подходите, твърде неприятно впечатление оставят многобройните правописни грешки, неспазването на правилата за пълния член в българския език и несъгласуването (по род и число) в цяла поредица от изречения. Усещането е, че на всяка страница може да се намери на какъвто недоглеждане от такъв характер. В текста на латиница също има доста пропуски. Мога да си обясня възникването на изписването *Vlaqoevgrad*, което се среща често в последните страници на дисертационния труд, но не мога да го приема, без да се подразня. Считам, че *Vlaqoevgrad* би било по-уместно.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Дисертационният труд „Математически модели и алгоритми за предсказване на пространствената структура на протеини“ представя едно съдържателно и задълбочено изследване в областта на Биоинформатиката. Той съдържа оригинални научни, научно-

приложни и методични приноси и показва, че кандидатът притежава задълбочени теоретични знания и способности за самостоятелни научни изследвания. Оценявам положително този труд и считам, че той напълно отговаря на изискванията за придобиване на образователната и научна степен „доктор”, предвидени от Закона за развитие на академичния състав в Република България и от Правилника за развитие на Академичния състав на ЮЗУ „Неофит Рилски”. Поради това считам, че авторът на този труд асистент Методи Георгиев Трайков следва да придобие образователната и научната степен “доктор”.

Член на научното жури:

/акад. проф. д.м.н. Петър Кендеров/

гр. София, 26.07.2017 г.