

РЕЗЮМЕ НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ

на

гл. ас. д-р Фатима Сапунджи

във връзка с участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „Доцент“ по професионално направление 5.3. *Комуникационна и компютърна техника (Компютърно моделиране с приложение в природните науки)*, обявен от ЮЗУ „Неофит Рилски“ в „Държавен вестник“, бр. 94, от 29.11.2019 г.

I. ХАБИЛИТАЦИОНЕН ТРУД – МОНОГРАФИЯ

Фатима Сапунджи, "Моделиране на взаимовръзката структура – биологична активност", Университетско издателство "Неофит Рилски" Благоевград, 2019, ISBN 978-954-00-0191-3.

Монографичният труд е посветен на количествените зависимости структура-биологична активност и подходи на компютърното и математическото моделиране с цел установяване на връзка между структурата на канабиноидни и опиоидни рецептори със съответните им канабиноидни и опиоидни лиганди и проявявания от тях биологичен ефект. Биоинформатичните изследвания са свързани с моделирането на биологични експерименти, събиране и анализиране на данни от тези експерименти и интерпретиране на получените резултати. Математическото и компютърното моделиране са от ключово значение за тези изследвания, защото биоинформатиката прилага компютърните технологии за съхранение, организиране и анализиране на биологични данни. Чрез компютърното моделиране се постига интегриране на тези данни под формата на математически обекти и виртуални изображения, което позволява изучаване и моделиране на процесите в биологичните системи, а това допринася за развитието на молекулярната биология.

В първа глава на монографичният труд е направено кратко въведение в компютърното моделиране на лиганд-рецепторните взаимодействия. Представени и дискутирани са съществуващите биологични бази данни и алгоритмите за молекулен докинг. Дефинирани са целите и задачите на монографията.

Във втора глава се съдържа описание на методичните подходи, използвани за решаването на поставените задачи. Представена е методологията на изследванията, математическото и компютърното моделиране на лекарствено-рецепторните взаимодействия, и статистическата обработка на експерименталните резултати. За верифициране на моделирането и за разработване на математическите аспекти на лиганд-рецепторните взаимодействия са използвани данни от *in vitro* изследвания на канабиноидни и опиоидни лиганди.

В трета глава са представени и обсъдени получените резултати от моделирането на взаимовръзката структура-биологична активност на изследваните съединения. Създадени са *in silico* модели на канабиноидни и опиоидни рецептори, които могат да се прилагат за идентифициране и оценка на активност и селективност на канабиноидни и опиоидни лиганди. Чрез проведеното моделиране са анализирани връзките между виртуални данни на аналози на изследваните лиганди и експериментални данни за същата активност при тестове върху изолирани тъкани. Предложен е подход за определяне на биологична активност, който може да се прилага при дизайн на нови активни и селективни съединения за канабиноидни

и опиоидни рецептори. Ползата от прилагането на компютърно моделиране и докинг за оценка на лиганд-рецепторните взаимодействия, в сравнение с дългогодишните *in vitro* тестове, е факта, че получаването на данни за структура-активност зависимости на молекулно ниво не изискват средства и човешки ресурс за скъпи и трудоемки органични синтети на големи серии от съединения или скъпи и продължителни фармакологични и физиологични експерименти с изолирани препарати от животни.

II. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ (СЛЕД ПРИДОБИВАНЕ НА ОНС "ДОКТОР")

A. Научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в базите от данни с научна информация – Scopus или Web of Science

1. **Sapundzhi, F.**, Dzimbova, T., Pencheva, N., Milanov, P. (2016) Comparative evaluation of four scoring functions with three models of delta opioid receptor using molecular docking, *Der Pharma Chemica*, Vol.8 (11), p.118-124, ISSN: 0975-413X, (Scopus 2016, SJR =0.187).

Една от главните характеристики на опиоидните пептиди е тяхното противоболково действие. Делта-опиоидният рецептор (ДОР) е привлекателен таргет за лечение на мозъчни разстройства. Делта-селективните лекарства притежават потенциални клинични ефекти при облекчаване на невропатичната болка и са с минимален потенциал за развитието на физическа зависимост в сравнение с мю-селективните лекарства. Компютърно-подпомогнатият дизайн на съединения може да бъде от полза в тази област, ако има добър модел рецептор и подходящ алгоритъм за съответната лиганд-рецепторна система. В тази статия са представени резултати от моделирането с три модели на ДОР: 1) теоретичен модел, ДОР (ePDBid:1ozc), 2) модел с кристална структура, ДОР (PDBid:4ej4) и 3) модел на ДОР, получен чрез подхода хомоложно моделиране, наречен – Модел В. Целта на проведеното изследване е да се намери най-подходящия модел рецептор и най-подходящата оценъчна функция за докинг на ендогенни енкефалини и техните аналози с ДОР. Анализът на получените резултати доказва качествата на генерирания модел в сравнение с теоретичния модел и модела с кристална структура на ДОР чрез използване на делта-опиоидни лиганди. Установено е, че стойностите на ASP функцията корелират в най-висока степен с данните от *in vitro* тестовете и получената корелация има биологичен смисъл. Тази комбинация ще подпомогне създаване и тестване на голям брой потенциални агонисти за ДОР, аналози на енкефалини. Получените резултати отварят големи възможности за дизайн на нови съединения с желан биологичен ефект спрямо ДОР.

2. **Sapundzhi, F.**, Dzimbova, T., Pencheva, N., Milanov, P. (2017) Modeling the relationship between biological activity of delta-selective enkephalin analogues and docking results by polynomials. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol. 49 (4), p.768-774, ISSN: 0324-1130 (Web of Science 2017, IF=0.242).

Една от областите на биоинформатиката е разработването на бързи и надеждни методи за прогнозиране на биологична активност на съединения, което ще улесни дизайна на нови лекарства и ще намали разходите за скъпоструващи експерименти. Процесът на създаване на селективни лиганди за ДОР е насочен към синтеза на енкефалинови аналози. Биологичната им активност се определя чрез използване на *in vivo* и *in vitro* методи, което позволява да се установи връзката структура-активност. Целта на тази статия е да се намери функция, която моделира връзката между количествените параметри от *in vitro*

изследванията и резултатите от докинга за модел на ДОР (PDBid:4ej4) с кристална структура и делта-опиоидни лиганди. Тази зависимост е моделирана чрез полиноми на две променливи от различна степен в Matlab, където стойностите на количествените параметри от *in vitro* тестовете са представени като функции на значението на оценъчните функции от докинга в GOLD и минималната енергия на свързване, изчислена в Molegro за формираните лиганд-рецепторните комплекси. Извършен е анализ на резултатите и е направено сравнение с полиномни модели от различни степени. Установено е, че модел на полином от трета степен показва добро описание на данните и добри възможности за предсказването им. Този модел, може да се приложи за намиране на структура-активност зависимости на нови лиганди, чрез представяне на ефикасността на съединенията като функция от стойностите на ChemScore функцията от докинга и минималната енергия на свързване на лигандите. Предложеният подход ще бъде от полза за съкращаване процеса на създаване на нови активни и селективни лиганди към определен тип рецептор – в случая делта-селективните енкефалинови аналози формират стабилни лиганд-рецепторни комплекси с модела на ДОР с кристална структура.

3. **Sapundzhi, F.**, Dzimbova, T., Pencheva, N., Milanov, P. (2017) QSAR modelling and molecular docking studies of three models of delta opioid receptor. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol.49(E), p.23-30, ISSN: 0324-1130, (Web of Science 2017, IF=0.242).

Делта-опиоидният рецептор (ДОР) участва в контрола на хроничната болка и емоционалните реакции, поради което представлява интересен обект за QSAR моделиране и докинг с делта-опиоидни лиганди. В тази статия са представени резултати от тримерно моделиране с три модела на ДОР: (ePDBid:1ozc), (PDBid:4ej4) и Модел В, получен чрез хомоложно моделиране. За провеждане на компютърното моделиране са използвани данни за делта-селективни енкефалинови аналози, изследвани върху *vas deferens* на мишка в *in vitro* експерименти. Целта е да се намери връзката структура-активност за тестваните съединения, базирайки се на данни за количествените параметри от *in vitro* изследвания (ефикасност, афинитет и потентност) и докинг експерименти за моделите на ДОР. Приложена е нелинейна регресия за представянето на биологичната активност на лигандите като функции от стойностите на оценъчните функции от докинга и стойностите на минималната енергия на свързване за получените междумолекулни комплекси в Matlab. Тествани са полиноми от първа до четвърта степен за моделиране на експерименталните данни, базирано на метода на най-малките квадрати. Установено е, че полином на две променливи от трета степен може успешно да бъде използван за моделиране на структура-активност зависимости за изследваните съединения. Анализът и сравнението на данните от *in vitro* тестовете и докинг експериментите биха могли да помогнат да се разбере по-добре връзката между биологичните ефекти и докинг проучванията и да се отговори дали моделите на биологичните макромолекули (в случая ДОР) съответстват на реалната 3D структура.

4. **Sapundzhi, F.**, Dzimbova, T. (2018) Computer modelling of the CB1 receptor by Molecular Operating Environment. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol.50 (B), p.15-19, ISSN: 0324-1130 (Scopus 2018, SJR=0.137).

Употребата на канабиса за медицински цели се свързва с аналгетични, противовъзпалителни и други ефекти. През последните години в много експериментални изследвания е доказано, че съставката на конопа - канабидиол има анти-раков ефект. Поради това нараства интересът на учените към изследване на канабиноидните рецептори. При провеждането на първоначалните експерименти с тези рецептори липсваха данни за

кристалната им структура. За осъществяване на изследванията е приложен подхода хомоложно моделиране на човешкия канабиноиден рецептор тип 1 (CBR1) с цел да се намери връзка между структурата и активността на изследваните лиганди при взаимодействието им с рецептора. Структурата на CBR1 е получена от биологична база данни UniProt (P21554). В това изследване са представени резултати от моделирането на CBR1 чрез специализиран алгоритъм в софтуера MOE с цел предсказване на 3D структурата на протеина на базата на неговата аминокиселинна последователност. Генерираният модел е използван за докинг експерименти с канабиноидни лиганди с известен биологичен ефект. От анализът на резултатите е усатновено, че лигандите се свързват с висок афинитет към получения модел, като се формират стабилни лиганд-рецепторни комплекси и показват, че приложеният подход за моделиране на CBR1 генерира подходящ 3D модел, който може да бъде използван за изследване на структура-активност завивимости за канабиноидни лиганди.

- 5. Sapundzhi, F., Dzimbova, T., Pencheva, N., Milanov, P. (2018) Molecular docking experiments of cannabinoid receptor. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol. 50 (B), p. 44-48, ISSN:0324-1130 (Scopus 2018, SJR=0.137).**

В хода на изследванията, извършени с моделите на канабиноиден рецептор тип 1, получени чрез хомоложно моделиране, бяха публикувани кристалографски данни за човешкия CBR1 (PDBid:5tgz), което значително облекчава компютърното моделиране. В тази статия е представено изследване между модел на CBR1 с кристална структура и серия от канабиноидни лиганди с известна биологична активност с цел да се определи връзката структура-активност прилагайки биоинформатичния подход-докинг. За оценка стабилността на формираните лиганд-рецепторни комплекси са приложени четири оптимизационни функции в GOLD и корелационен анализ в софтуера GraphPad Prism. Установена е зависимост между докинг експериментите и данните от биологичната активност на изследваните лиганди, от където следва, че прилагането на оптимизационния алгоритъм в GOLD дава надеждни резултати при докинг с тестваните съединения и че те демонстрират висока ефективност при взаимодействието си CBR1.

- 6. Sapundzhi, F., Popstoilov, M. (2018) Optimization algorithms for finding the shortest paths. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol.50 (B), p.115-120, ISSN: 0324-1130 (Scopus 2018, SJR=0.137).**

Алгоритмите за намиране на най-кратки пътища в графи са сред едни от най-интензивно изследваните проблеми. Те намират широко приложение при задачите от динамичното програмиране, компютърните и комуникационните мрежи, моделирането на биологични процеси и други. В тази публикация са представени резултати от C# имплементация на алгоритмите за намиране на най-кратък път на Дийкстра, Флойд-Уоршал, Белман-Форд и Данциг, които могат да се прилагат за решаване на различни задачи от молекулярното моделиране. Направено е сравнение между разгледаните алгоритми спрямо тяхното приложение, релаксация и бързодействие, като те са валидирани при различен брой върхове.

- 7. Sapundzhi, F., Dzimbova, T., Pecheva, N., Milanov, P. (2018) Homology modelling and evaluation of the cannabinoid receptor type 2. *Journal of Peptide Science - 35th European Peptide Symposium, 35EPS, 26-31.08.2018, Dublin, Ireland, Vol.24, Supplement 2, P249, p.262, ISSN:1099-1387 (Web of Science, IF=1.969).***

В тази статия е представен структура-активност анализ на афинитета на серия от канабиноидни лиганди към създаден от нас модел на човешкия канабиноиден рецептор тип

2 чрез специализиран докинг алгоритъм. Установено е, че всички канабиноидни аналози показват висок афинитет към свързващия джоб на рецептора. С приложените докинг подходи за моделиране на лиганд-рецепторните взаимодействия са потвърдени техни свойства, получени в *in vitro* експерименти. Резултатите показват, че създаденият *in silico* модел може да се прилага за идентифициране и оценка на активност и селективност на канабиноидни лиганди.

- 8. Sapundzhi, F.** (2019) Computer modelling and optimization of the structure-activity relationship by using surface fitting methods. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol.51 (4), 569-579, DOI: 10.34049/bcc.51.4.5107, ISSN: 0324-1130 (Scopus 2018, SJR=0.137).

Тази статия представя изследване, свързано с моделиране на структура-активност зависимост между серия от мю-опиоидни лиганди и резултати от компютърно моделиране с мю-опиоиден рецептор (MOR, PDBid:4dkl), както и разработване на надежден подход за проектиране на нови мю-опиоидни аналози. Приложено е тримерно моделиране с полиноми на две променливи от степен $\leq 2k$ в Matlab. Установено е, че потентността (IC_{50}) на изследваните лиганди може да се представи като функция от стойностите на оптимизационната функция GoldScore от проведените докинг експерименти и стойностите на MolDock функцията за формираните лиганд-рецепторни комплекси. Тази комбинация може успешно да бъде използвана за описание на биологичната активност при дизайна на нови мю-опиоидни аналози с желано биологично действие.

- 9. Sapundzhi, F., Dzimbova, T.** (2019) A study of QSAR based on polynomial modeling in Matlab. *International Journal of Online and Biomedical Engineering*, Vol.15(15), 39-56, DOI: <https://doi.org/10.3991/ijoe.v15i15.11566>, eISSN:2626-8493, (Scopus 2018, SJR=0.146).

Опиоидните пептиди са една от приоритетните области за изследвания в невробиологичните и медицинските науки. Те оказват влияние върху контрола на двигателната активност, участват в механизмите на обучението и паметта, играят ключова роля при повлияване на болката. През последните години силно нараства интересът към изследване ролята на меланоцит-стимулиращия фактор (MIF-1) при възникването на морфинова толерантност и физическа зависимост. Туг-MIF-1 действа като опиоиден агонист, който се свързва с висок афинитет към мю-опиоидния рецептор (MOR). В тази статия е моделирана структура-активност зависимостта между стойностите на биологичната активност на предварително синтезирани и биологично тествани аналози на MIF-1 и Туг-MIF-1 и резултати от *in silico* докинг, проведен с кристалната структура на MOR (PDBid:4dkl). Описана е биологичната активност на лигандите чрез подхода за 3D моделиране с полиноми в Matlab, при което ефикасността на съединенията е представена като функция на значението на стойностите на ChemScore функцията от докинга и минималната енергия на свързване на лигандите (MolDock), изчислена за лиганд-рецепторните комплекси. Изследването на ефектите на тези аналози е предпоставка за търсенето на нови фармакологични средства, притежаващи анти-болкови свойства.

- 10. Sapundzhi, F.** (2019) Scoring functions and modeling of structure-activity relationship for cannabinoid receptors. *International Journal of Online and Biomedical Engineering*, Vol. 15(11), p.39-145, <https://doi.org/10.3991/ijoe.v15i11.10893> eISSN:2626-8493, (Scopus 2018, SJR=0.146).

Компютърният дизайн на лекарства може да бъде от голяма полза в областта на биоинформатиката и биомедицинското инженерство при изследване на канабиноидните

рецептори (CBR1 и CBR2), ако има добър модел рецептор и подходящ алгоритъм за получаване на лиганд-рецепторни комплекси. Преди публикуването на кристалните структури на тези протеини в базите данни за протеини, 3D модели на рецепторите бяха изградени чрез прилагане на подхода за хомоложно моделиране. Генерираните модели са използвани в докинг експерименти с канабиноидни лиганди с известна биологична активност. Целта на настоящата статия е да се намери най-подходящата оценъчна функция и модел за докинг между канабиноидни лиганди и канабиноидни рецептори, които корелират добре с данните от *in vitro* тестовете. Анализът на получените резултати показва, че за всички изследвани модели на рецепторите, стойностите на ChemScore функцията корелират с данните от биологичната активност в най-висока степен и получената корелация има биологичен смисъл. Следователно подходът, който се използва в GOLD и ChemScore функцията води до добро свързване на канабиноидните лиганди с разгледаните модели на CBR1 и CBR2 и тази комбинация е подходяща за моделиране на структура-активност зависимости. Този резултат ще ни позволи да тестваме виртуално голям брой потенциални канабиноидни лиганди.

- 11. Sapundzhi F., Prodanova K., Lazarova M. (2019)** Survey of the scoring functions for protein-ligand docking. *AIP Conference Proceedings*, 2172, 100008 1-6, DOI: <https://doi.org/10.1063/1.5133601>, (Scopus 2018, SJR = 0.182).

Алгоритмите за молекулен докинг предсказват свързването на макромолекула (рецептор) и малка молекула (лиганд). Виртуалният скрининг и молекулни докинг са се утвърдили като методи за откриване и оптимизация на нови лекарства. Задачата на докинга включва метод за генериране и метод за оценяване на структурите на получените междумолекулни комплекси. В лекарствения дизайн, докинг означава да се позиционира лиганд върху свързващото място на макромолекулата. В този смисъл молекулен свързване е оптимизационна задача, при която най-подходящото място се определя с добре дефинирана оценъчна (скоринг) функция - до каква степен предсказаната поза на лиганда съответства на експерименталното наблюдение. Всички алгоритми за докинг използват скоринг функция в комбинация с метод за търсене. В тази статия е представено изследване на оценъчните функции за протеин-лиганд докинг и наши резултати от проведени докинг експерименти с опиоидни и канабиноидни рецептори.

- 12. Sapundzhi, F., Dzimbova, T. (2020)** A computational study of cannabinoid receptors and cannabinoid ligands. *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*, (accepted) ISSN 1314-7471 (print), ISSN 1314-7978 (on-line) (Scopus 2018, SJR = 0.259)

В тази публикация са представени резултати от компютърно моделиране с три модела на човешкия канабиноиден рецептор тип 1 (CBR1). Резултатите за моделите на рецепторите, получени чрез подхода хомоложно моделиране на базата на алгоритъма за множествоно подравняване на структури в софтуерите Chimera и MOE са сравнени с резултатите от моделирането на CBR1 с кристална структура (PDBid:5tgz). Оценяването на 3D моделите е направено за различни нива на структурната организация и се основава на *in vitro* изследвания за селективни канабиноидни аналози. За намиране на взаимовръзката структура-биологична активност е проведен корелационен анализ в GraphPad Prism. Установена е зависимост между докинг резултатите и данните от *in vitro* изследванията, която показва, че 3D моделите на CBR1, изградени чрез хомоложно моделиране, са

достатъчно надеждни и приложими в *in silico* експерименти, свързани с докинг проучвания за проектиране на нови селективни и ефективни канабиноидни лиганди.

- 13. Sapundzhi, F.,** Dzimbova, T. (2020) Modelling of the structure-activity relationship of CBR2. *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*, ISSN 1314-7471 (print), ISSN 1314-7978 (on-line), (accepted) (Scopus 2018, SJR = 0.259).

Когато липсват кристалографски данни в биологичните бази данни за определяне на пространствената структурата на протеина може да се приложи биоинформатичния подход хомоложно моделиране. В тази статия е представено изследване на човешкия канабиноиден рецептор тип 2 (CBR2, UniProt (P34972)). Изграден е 3D модел на протеина чрез подхода ХМ в сървъра Swiss Model. С цел проверка надеждността на генерираната 3D структура на модела са проведени докинг експерименти с канабиноидни лиганди с известна биологична активност. За оценка стабилността на формираните лиганд-рецепторни комплекси са приложени четири оптимизационни функции. Установена е значителна корелация между ефикасността на канабиноидните лиганди и резултатите от докинга, оценен чрез ChemScore функцията. Резултатите от проведеното компютърно моделиране показват, че получения 3D модел на CBR2 е реален и може да бъде използван за разкриване на механизмите на свързване на канабиноидните лиганди към рецептора.

- 14. Sapundzhi, F.,** Dzimbova, T. (2020) Modelling and optimization of ligand binding to CBR2. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol.52(A), ISSN:0324-1130, DOI:10.34049/bcc.52. A. 244 (Scopus 2018, SJR = 0.137).

В тази статия е представено изследване на свързването на фитоканабиноидни лиганди към модел на CBR2 с кристална структура. Целта е да се намерят зависимости между структурата на съединенията и афинитетът им на свързване към CBR2, за да се създадат по-селективни и активни агонисти спрямо този рецептор. Проведени са докинг експерименти с тестваната серия аналози с различна структура. Установено е, че ChemScore функцията дава възможност за оценка на свързването на големи молекули на лиганди към съответния рецептор. Получените резултати ще послужат като отправна точка в дизайна на нови селективни лиганди спрямо CBR2.

ДОКЛАДИ И АБСТРАКТИ В СБОРНИЦИ ОТ РЕФЕРИРАНИ МЕЖДУНАРОДНИ КОНФЕРЕНЦИИ

- 15. Sapundzhi F.,** Dzimbova T., Pencheva N., Milanov P. (2015) Determination the relationship between the docking studies and the biological activity of delta selective enkephalin analogues. *Proceedings of International Congress on Mathematics MICOM-2015*, 22-26.09.2015, Athens, Greece, 1, p.46, ISSN: 1105-7955.

В това изследване е представено компютърно моделиране с три модела на делта-опиоиден рецептор и делта-опиоидни лиганди. Проведени са докинг експерименти с тези модели с цел изясняване на връзката структура – биологично действие за тестваната серия лиганди. Докинг резултатите и стойностите на биологичния тест са моделирани с полиноми на две променливи от различни степени. Установени са следните зависимости: ДОР(ePDBid:1ozc) - ефикасността на лигандите може да се представи като функция от стойностите на GoldScore функцията и стойности на MolDock функцията; за ДОР(PDBid:4ej4) - ефикасността на лигандите може да се представи като функция от значението на ChemScore функцията и стойности на MolDock функцията; за Model B -

потентността на лигандите (IC_{50}) може да се представи като функция от значението на ASP функцията и стойностите на MolDock функцията за формираните комплекси. Получените резултати дават възможност за изясняване на лиганд-рецепторните взаимодействия и може да се използват при дизайна на съединения с повишен биологичен ефект спрямо ДОР.

- 16. Milanov P., Pencheva N., Sapundzhi F.** (2016) Quantitative analysis and mathematical models of a partial agonism, *Journal Biomath Communications*. International conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences - BIOMATH2016, 19-25.06.2016, Blagoevgrad, Bulgaria Vol. 3(1), p.47, ISSN 2367-5233.

В тази работа са представени резултати от изследване на количествените зависимости структура-биологична активност, математически и компютърни модели за определяне на връзката между структурата на съединения и произведения от тях измерим биологичен ефект. Ключови моменти на изследването са: 1) механизмите на свързване, 2) докинг задачата, 3) математически модели за частичен агонизъм, 4) параметри, характеризиращи частичния агонизъм. Теоретичните модели и резултатите, представени за всяка от тези задачи са подкрепени от експериментални данни, получени от изследването на мю- и делта-опиоидни лиганди за мю- и делта-опиоидни рецептори. Новите резултати са: а) прилагане на схемата на del Castillo-Katz за лиганд-рецепторни взаимодействия; б) свойствата на лигандите, получени в *in vitro* експерименти, са потвърдени чрез молекулен докинг; в) обобщение на теоретичния хиперболичен модел за частичния агонизъм, чрез прилагане на механизма на del Castillo-Katz; г) извеждане на експлицитни формули за изчисляване на афинитета и ефикасността на частични агонисти.

- 17. Sapundzhi, F., Dzimbova, T., Pencheva, N., Milanov, P.** (2017) Modelling of the structure-activity relationships between the cannabinoid CB1 and CB2 receptors and cannabinoid ligands. *Journal Biomath Communications*. International conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences - BIOMATH2017, 25-30.06.2017, Skukuza Camp, Kruger Park, South Africa, ISSN 2367-5233.

Това изследване представя създаване на 3D модели на човешкия канабиноиден рецептор, изградени чрез алгоритми за множествово подравняване на структури. За валидиране на получените модели е приложен биоинформатичния подход – докинг, проведен със серия от канабиноидни аналози. Установени са връзки между докинг резултатите и биологичната активност на съединенията. Получените резултати са използвани в други експерименти за определяне на количествените зависимости структура-активност и за дизайн на нови потенциални и селективни канабиноидни лиганди.

- 18. Sapundzhi, F., Dzimbova, T., Pencheva, N., Milanov, P.** (2017) Computer modeling of Cannabinoid receptor type 1, *Proceedings of International Conference on Applied Mathematics, Computational Science and Systems Engineering, AMCSE 2017*, 6-8.10.2017, Athens, Greece.

Работата демонстрира прилагането на подхода хомоложно моделиране на протеини за изграждане структурата на канабиноиден рецептор тип 1, проведено в различни програми за молекулярно моделиране - MOE и Modeller. Получените модели са оценени чрез прилагане на докинг подхода. Установено е, че *in silico* подходите в комбинация с *in vitro* изследвания успешно могат да се използват за характеризиране на връзката между структурата и

функциите на биологични макромолекули и химични съединения и за оценка на проявения от тях терапевтичен ефект.

- 19. Sapundzhi F.,** Dzimbova T., Popstoilov M., Slavov V. (2018) RMSD calculations and computer modelling of protein structures. 8-th *Bulgarian Peptide Symposium with international participation*, 08 – 10.06.2018, Stara Zagora, Bulgaria, P26, p.69.

Една от важните теми в структурната биоинформатика е анализът на протеиновите последователности и техните биологични функции, както и оценката на подобие на структурите. Степента на сходство на две 3D структури на протеини обикновено се измерва с RMSD между еквивалентни атомни двойки. Разработена е уеб базирана услуга за изчисляване на RMSD между двойки 3D структури с цел намиране на минималната стойност на RMSD. Инструментът може да бъде използван от изследователи в областта на биоинформатичните изследвания и компютърното моделиране на структури на протеини.

- 20. Sapundzhi F.,** Lazarova M. (2019). Optimization function and modeling of the structure-activity relationships, *Proceedings of International conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences - BIOMATH2019*, 16-24.06.2019, Bedlevo, Poland.

Алгоритмите за молекулен докинг предсказват свързването на малка молекула – кандидат за създаване на ново лекарство с определена таргетна молекула. Молекулярното свързване е оптимизационна задача, при която най-подходящото място за свързване на лиганда към рецептора се определя от добре дефинирана оценъчна функция. В тази работа са представени популярни оптимизационни функции, които се използват в алгоритмите за докинг с цел да се определи афинитета на свързване на даден лиганд към свързващото място на рецептора и да се оцени формирания лиганд-рецепторен комплекс. Докинг процедурата може да помогне да се обяснят *in vitro* резултатите и успешно да се използва в *in silico* дизайн на нови вещества за конкретни рецептори, като се спестяват много средства, време и експериментите с животни.

гл. ас. д-р Фатима Сапунджи

ABSTRACTS

of the

SCIENTIFIC PUBLICATIONS

by

Chief Assistant Professor Fatima Sapundzhi, PhD

submitted in fulfillment of the requirements for entering the competition for the academic position "Associate Professor" in the professional field 5.3 Communication and computer technology (Computer modeling by application in the natural sciences), published in the State Gazette, No. 94, 29 November 2019

I. HABILITATION THESIS

Fatima Sapundzhi, "Modeling of the structure-biological activity relationship", University Publishing House "Neofit Rilski", Blagoevgrad, 2019, ISBN 978-954-00-0191-3.

The monograph is focused on QSAR and approaches of computer and mathematical modeling in order to establish the relationship between the structure of cannabinoid and opioid receptors with their corresponding cannabinoid and opioid ligands and their biological effect. Bioinformatics research is related to modeling biological experiments, collecting and analyzing data from these experiments and interpreting the obtained results. Mathematical and computer modeling are key for these studies because bioinformatics applies the computer technology for storing, organizing and analyzing the biological data. Computer modeling enables the integration of these data in the form of mathematical objects and virtual images, which allows the study and modeling of processes in biological systems which contributes to the development of molecular biology.

Chapter one of the monograph presents a brief introduction to the computational modeling of ligand-receptor interactions. Existing biological databases and molecular docking algorithms are presented and discussed. The goals and objectives of the monograph are defined.

The second chapter describes the methodological approaches used to solve the tasks. The methodology of research, mathematical and computer modeling of drug-receptor interactions and statistical analysis of experimental data are presented. To verify the modeling and development of the mathematical aspects of ligand-receptor interactions data from *in vitro* studies of cannabinoid and opioid ligands are used.

Chapter three presents and discusses the results obtained from modeling of the structure-biological activity of the investigated compounds. *In silico* models of cannabinoid and opioid receptors have been developed that can be applied to identify and evaluate the activity and selectivity of cannabinoid and opioid ligands. By computer modeling between virtual data of analogues on investigated ligands and experimental data for the same activity in tests on isolated tissues were analyzed. An approach for determining biological activity is proposed, which can be applied in the design of novel active and selective compounds for cannabinoid and opioid receptors. The benefit of the application of computer modeling and docking to evaluate ligand-receptor interactions as compared to many years *in vitro* tests, is the fact that obtaining data on structure-activity molecular-level dependencies does not require resources and human resources for expensive and laborious organic synthesis of large series of compounds or expensive and prolonged pharmacological and physiological experiments with isolated preparations of animals.

II. SCIENTIFIC PUBLICATIONS (AFTER PhD)

A. Scientific publications in journals that are referenced and indexed in scientific databases - Scopus or Web of Science

1. **Sapundzhi, F.**, Dzimbova, T., Pencheva, N., Milanov, P. (2016) Comparative evaluation of four scoring functions with three models of delta opioid receptor using molecular docking, *Der Pharma Chemica*, Vol.8(11), p.118-124, ISSN: 0975-413X, (Scopus 2016, SJR = 0.187).

One of the main characteristics of opioid peptides is their anti-pain activity. The δ -opioid receptor (DOR) is an attractive target for the treatment of brain disorders. δ -selective drugs have potential clinical effects in relieving neuropathic pain, reducing respiratory depression, they have minimal potential for the development of physical dependence compared to μ -selective drugs. Computer-aided drug design can be useful in this field if there is a good receptor model and a suitable algorithm for the respective ligand-receptor system. This article presents the results of computer modeling and docking with three DOR models: 1) theoretical model, DOR (ePDBid: 1ozc), 2) model with crystal structure, DOR (PDBid:4ej4); 3) model of DOR obtained by homologous modeling, called Model B. The purpose of the study was to find the most appropriate receptor model and scoring function for docking of endogenous enkephalins and their δ -opioid analogues. The analysis of the obtained results proves the qualities of the generated Model B in comparison with the theoretical model and the model with crystal structure of DOR using δ -opioid ligands. It has been found that the values of ASP function correlate best with data from *in vitro* test and the obtained correlation makes biological sense. This combination will enable us to create and test a large number of potential DOR agonists, analogues of enkephalins. The obtained results open great design opportunities for new compounds with the desired biological effect on DOR.

2. **Sapundzhi, F.**, Dzimbova, T., Pencheva, N., Milanov, P. (2017) Modeling the relationship between biological activity of delta-selective enkephalin analogues and docking results by polynomials. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol. 49 (4), p.768-774, ISSN: 0324-1130 (Web of Science 2017, IF=0.242).

One of the areas of bioinformatics is the development of fast and reliable methods for predicting the biological activity of compounds. This will facilitate the design of new compounds and reduce costs for expensive experiments. The process of creating selective ligands of a δ -opioid receptor (DOR) was directed towards the synthesis of enkephalin analogues. Their biological activity was determined by using *in vivo* and *in vitro* methods, which allows establishing the relationship between structure and biological activity. The aim of the present work was to find an optimal fitting polynomial function modeling the relationship between the quantitative parameters of *in vitro* bioassay and the values of the scoring functions from molecular docking with crystal structure of DOR (PDBid:4ej4) and δ -opioid ligands using the least squares method. The relationship between values of scoring functions from docking procedure in GOLD and the values of the total energy of the ligand-receptor complex in Molegro was modeled with first- to third-degree polynomials and a surface fitted method in Matlab. The polynomial surface of third degree displayed the best fit, assessed by the least squares method. The third-degree polynomial model was successfully used for modeling the relationship between the efficacy of delta-selective enkephalin analogues and docking results. It was described by a polynomial surface of third degree. The proposed approach will be helpful in shortening the process of designing new active and selective ligands for a particular type of receptor - in the case of the delta-selective enkephalin analogues form stable ligand-receptor complexes with the crystal-structure of DOR model.

- 3. Sapundzhi, F.,** Dzimbova, T., Pencheva, N., Milanov, P. (2017) QSAR modelling and molecular docking studies of three models of delta opioid receptor. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol.49(E), p.23-30, ISSN:0324-1130, (Web of Science 2017, IF=0.242).

Delta-opioid receptor (DOR) takes part in the control of chronic pain and emotional responses. Therefore, it is an interesting object for QSAR modelling and molecular docking studies with delta-opioid selective enkephalin analogues. The purpose of this study is to find the structure-activity relationship of a series of delta-opioid selective enkephalin analogues, basing on the quantitative parameters of *in vitro* bioassay (efficacy, affinity and potency) and the results of the molecular docking with three models of DOR: a theoretical model of DOR (PDBe:1ozc), a model of DOR with crystal structure (PDBid:4ej4), a model of DOR obtained by homology modelling (named *Model B*). The relationship of the quantitative parameters of *in vitro* bioassay with the results from the molecular docking was modelled with first to third degree polynomials and surface fitted method. We suggest that the polynomial surface fitting of the third order has the best fit, assessed by the least squares method for model of DOR obtained by homology modelling. Hence, the third order of polynomial could be used for determining the relationship structure-biological activity between the three models of DOR and a series of delta-opioid selective enkephalin analogues. The analysis and comparison of *in vitro* test data and docking experiments could help to better understand the relationship between biological effects and docking studies and to answer to the question whether the models of biological macromolecules (in this case DOR) correspond to the real 3D structure.

- 4. Sapundzhi, F.,** Dzimbova, T. (2018) Computer modelling of the CB1 receptor by Molecular Operating Environment. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol.50 (B), p.15-19, ISSN: 0324-1130 (Scopus 2018, SJR=0.137).

The use of cannabis for medical purposes has been associated with analgesic, sedative, anti-inflammatory, antispasmodic and anticonvulsant effects. In recent years, many experimental studies have shown that the ingredient cannabidiol has an anti-cancer effect. Therefore, the interest of scientists in the study of cannabinoid receptors is increasing. In initial experiments with these receptors their crystal structure was missing. The homologous modeling (HM) approach was applied to the human cannabinoid receptor type 1 (CBR1) in order to find the structure-activity relationship of the investigated ligands in their interaction with the receptor. The structure of the receptor is derived from the data base UniProt (P21554). This study presents the results of CBR1 modeling by specialized algorithm in Molecular Operating Environment (MOE) in order to predict the 3D structure of the receptor based on its amino acid sequence. The obtained results gave us reason to use the generated model for docking with cannabinoid ligands with known biological effect. The analysis of the results shows that the ligands bind with high affinity with generated model, by forming stable ligand-receptor complexes and the applied modeling approach generates a suitable 3D model of CBR1 that can be used to investigate the structure-activity relationships for the tested series of cannabinoid ligands.

- 5. Sapundzhi, F.,** Dzimbova, T., Pencheva, N., Milanov, P. (2018) Molecular docking experiments of cannabinoid receptor. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol. 50 (B), p. 44-48, ISSN:0324-1130 (Scopus 2018, SJR = 0.137).

During the studies performed with cannabinoid receptor type 1 (CBR1) models, obtained by HM, the crystallographic data of the human CBR1 (PDBid: 5tgz) were published which greatly aids the computer modeling. This article examines the relationship between the model of CBR1 with

crystal structure and cannabinoid ligands with known biological activity in order to determine the structure-activity relationship by computer modeling and docking approaches. Four optimization functions in GOLD and correlation analysis in GraphPad Prism software were applied to evaluate the stability of the formed ligand-receptor complexes. From the analysis of the obtained results, a significant correlation between the values of the optimization functions of docking and the values of the biological activity of the tested ligands was found. The conclusion is that the implementation of the optimization algorithm in GOLD gives reliable results in docking of the tested cannabinoid ligands and that they demonstrate high efficiency in its interaction with the CBR1(PDBid: 5tgz).

- 6. Sapundzhi, F.,** Popstoilov, M. (2018) Optimization algorithms for finding the shortest paths. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol.50 (B), p.115-120, ISSN: 0324-1130 (Scopus 2018, SJR=0.137).

The shortest path algorithms are intensively studied problems, which have a lot of applications such as: many problems of dynamic programming with discrete state and discrete time; network optimization problem-networks of roads and telecommunication networks, etc. At the present time the graphs provide simple but often useful formal representation of biological networks capturing one-to-one relationships between biological units. The aim of the present work is to evaluate the Dijkstra's algorithm, Floyd-Warshall algorithm, Bellman-Ford algorithm, and Dantzig's algorithm in solving the shortest path problem, that can be applied to very different biological systems and problems for biological system modelling. A brief overview of the different types of algorithms for finding the shortest paths is given. C# implementation of the considered algorithms are presented to show how each of them works. The results of evaluating the algorithms along with their time complexity are shown.

- 7. Sapundzhi, F.,** Dzimbova, T., Pecheva, N., Milanov, P. (2018) Homology modelling and evaluation of the cannabinoid receptor type 2. *Journal of Peptide Science - 35th European Peptide Symposium, 35EPS, 26-31.08.2018*, Dublin, Ireland, Vol.24, Supplement 2, P249, p.262, ISSN:1099-1387 (Web of Science, IF=1.969).

This article presents the structure-activity analysis of the affinity of series of cannabinoid ligands to the created by us model of the human cannabinoid receptor type 2 by through a specialized docking algorithm. It was found that all cannabinoid analogues show high affinity for the receptor binding pocket. By applied docking approaches for modeling ligand-receptor interactions their properties obtained in *in vitro* experiments were confirmed. The results show that the created *in silico* model can be used for identifying and evaluating the activity and selectivity of cannabinoid ligands.

- 8. Sapundzhi, F.** (2019) Computer modelling and optimization of the structure-activity relationship by using surface fitting methods. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol.51 (4), ISSN: 0324-1130 (Scopus 2019, SJR=0.137).

This article presents a study related to the structure-activity relationship (SAR) modeling of a series of μ -opioid ligands and the results of computer modeling with a μ -opioid receptor (MOR, PDBid:4dkl). The purpose of the computer modeling is to find the SAR and to develop a reliable approach for the design of new active μ -opioid analogues. Three-dimensional modeling with two polynomials of degree $\leq 2k$ in Matlab is applied. It has been found that the potency (IC_{50}) of the investigated ligands can be represented as a function of the values of GoldScore optimization function of docking experiments and the values of MolDock function for the formed ligand-receptor

complexes. This combination can be used to describe the biological activity in the design of novel μ -opioid analogues with desired biological action.

- 9. Sapundzhi, F.,** Dzimbova, T. (2019) A study of QSAR based on polynomial modeling in Matlab. *International Journal of Online and Biomedical Engineering*, Vol.15(15), 39-56, DOI: <https://doi.org/10.3991/ijoe.v15i15.11566>, eISSN: 2626-8493, (Scopus 2018, SJR=0.146).

Opioid peptides are one of the priority areas for research in the neurobiological and medical sciences. They influence the control of motor activity, participate in the mechanisms of learning and memory, play a key role in the response to pain. In recent years, there has been an increasing interest in investigating the role of melanocyte-stimulating factor (MIF-1) in the emergence of morphine tolerance and physical dependence. Tyr-MIF-1 acts as an opioid agonist that binds with high affinity to the μ -opioid receptor (MOR). This study modeled the structure-activity relationship between the values of biological activity of the previously synthesized and biologically tested analogues of MIF-1 and Tyr-MIF-1 and the results of *in silico* docking performed with the crystalline structure of MOR (PDBid: 4dkl). The biological activity of the ligands is described by applying the 3D modeling approach with polynomials in Matlab, where the efficacy of the compounds is represented as a function of the significance of values of ChemScore from docking and the values of minimum ligand binding energy (MolDock) calculated for the ligand-receptor complexes.

- 10. Sapundzhi, F.** (2019) Scoring functions and modeling of structure-activity relationship for cannabinoid receptors. *International Journal of Online and Biomedical Engineering*, Vol. 15(11), p.39-145, eISSN:2626-8493, DOI:<https://doi.org/10.3991/ijoe.v15i11.10893> (Scopus 2018, SJR=0.146).

Computer-aided drug design can be useful in bioinformatics and biomedical engineering in the study of cannabinoid receptors (CBR1 и CBR2), if there is a good model of receptors and a suitable algorithm for the obtaining ligand-receptor complexes. Before publishing the crystal structures of these proteins in protein databases, 3D models of these receptors were constructed by applying the homologous modeling approach. The generated models were used in docking experiments with cannabinoid ligands with known biological activity. The purpose of this article is to find the most appropriate scoring function and model for docking between cannabinoid ligands and cannabinoid receptors that correlate well with the data from biological activity of the compounds. The analysis of the obtained results indicates that the values of ChemScore function correlate with the biological activity data at the highest degree and the obtained correlation has a biological sense. Therefore, the approach used in GOLD and ChemScore function leads to a good binding of the cannabinoid ligands to the investigated CBR1 и CBR2 models, and this combination is suitable for modeling the structure-biological relationship. This combination will allow us to test virtually a large number of potential cannabinoid ligands.

- 11. Sapundzhi F.,** Prodanova K., Lazarova M. (2019) Survey of the scoring functions for protein-ligand docking. *AIP Conference Proceedings*, 2172, 100008 1-6, (Scopus 2018, SJR=0.182), DOI: <https://doi.org/10.1063/1.5133601>.

Molecular docking algorithms predict the binding of a macromolecule (receptor) and a small molecule (ligand). Virtual screening by molecular docking has become established as a method for drug lead discovery and optimization. All docking algorithms make use of a scoring function in combination with a method of search. Presuming adequate search strategies, a scoring function's

location performance will dominate the behavior with respect to docking accuracy: the degree to which a predicted pose of a ligand matches experimental observation. Approaches to the development of scoring functions have varied widely, with a number of functions yielding similarly high levels of performance relating to the location issue. In this paper a survey of scoring functions for protein-ligand docking is presented.

- 12. Sapundzhi, F.,** Dzimbova, T. (2020) A computational study of cannabinoid receptors and cannabinoid ligands. *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*, ISSN 1314-7471 (print), ISSN 1314-7978 (on-line) (accepted) (Scopus 2018, SJR = 0.259)

This article presents the results of the computer modeling and docking experiments performed with three models of human CB1 receptor. The results for the receptor models obtained by the homology modeling based on the multiple structure alignment algorithm in Chimera and MOE software are compared with the results of the model of CRB1 with crystal structure (PDBid: 5tgz). The 3D models have been evaluated for the different levels of structural organization, based on *in vitro* studies for selective cannabinoid analogues. A correlation analysis was performed in GraphPad Prism to find the relationship between the values of biological activity of ligands and the docking results. A significant correlation was found between the docking results and the values of *in vitro bioassay* which shows that 3D models of CBR1 built by homology modeling are sufficiently reliable and relevant in the *in silico* experiments related to docking studies to design novel selective and effective cannabinoid ligands.

- 13. Sapundzhi, F.,** Dzimbova, T. (2020) Modelling of the structure-activity relationship of CBR2. *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*, ISSN 1314-7471 (print), ISSN 1314-7978 (on-line) (accepted) (Scopus 2018, SJR= 0.259)

When crystallographic data are not available in the protein data bank, a bioinformatics approach homology modeling can be applied to determine the 3D structure of the protein. This article presents a study of the human cannabinoid receptor type 2 (CBR2, UniProt (P34972)). A 3D model of the protein was constructed based on the HM approach performed by Swiss Model server. In order to verify the reliability of the generated 3D structure of the model, docking experiments with cannabinoid ligands with known biological activity were carried out in GOLD, and all optimization functions were applied to evaluate the stability of the formed ligand-receptor complexes. A significant correlation was found between the efficacy of ligands and the docking results assessed by ChemScore function. The results of the computer modeling show that the obtained 3D model of the CRB2 is real and can be used to detect the binding mechanisms of cannabinoid ligands to the receptor.

- 14. Sapundzhi, F.,** Dzimbova, T. (2020) Modelling and optimization of ligand binding to CBR2. *Bulgarian Chemical Communications*, Vol. 52 (A), ISSN:0324-1130, DOI: 10.34049/bcc.52.A.244 (Scopus 2018, SJR = 0.137).

This article presents an investigation of the binding of phytocannabinoid ligands to model of crystal structure of cannabinoid receptor type 2 (CBR2). The aim of the current study is to find relationships between the structure of the compounds and their binding affinity for CBR2, in order to produce more selective and active agonist to this receptor. In the test series of phytocannabinoid analogues with a different structure docking, experiments were carried out. It was found that ChemScore function from GOLD makes it possible to evaluate the binding of large ligand

molecules to the corresponding receptor. The obtained results will be useful in the design of novel selective ligands relative to CBR2.

REPORTS AND ABSTRACTS IN INTERNATIONAL CONFERENCE PROCEEDINGS

- 15. Sapundzhi F.**, Dzimbova T., Pencheva N., Milanov P. (2015) Determination the relationship between the docking studies and the biological activity of delta selective enkephalin analogues. *Proceedings of International Congress on Mathematics MICOM-2015*, 22-26.09.2015, Athens, Greece, 1, p.46, ISSN: 1105-7955.

This study presents computer modeling with three models of the delta-opioid receptor and delta-opioid ligands. In order to find the structure-activity relationship, docking experiments were performed with the tested compounds. The docking results and the values of biological test are modeled by polynomials of two variables of different degrees. The following dependencies have been established: DOR (ePDBid:1ozc) - ligand efficiency can be represented as a function of GoldScore function values and MolDock function values; DOR (PDBid:4ej4)-ligand efficiency can be represented as a function of ChemScore function values and MolDock function values; Model B, ligand potency (IC₅₀) can be represented as a function of ASP function values and MolDock function values for the complexes formed. The results obtained make it possible to elucidate the ligand-receptor interactions and can be used in the design of compounds with enhanced biological effect on DOR. The obtained results allow to explain the ligand-receptor interactions and can be used in the design of new compounds with an increased biological effect on DOR.

- 16. Milanov P.**, Pencheva N., **Sapundzhi F.** (2016) Quantitative analysis and mathematical models of a partial agonism, *Journal Biomath Communications*, International conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences (BIOMATH2016), 19-25.06.2016, Blagoevgrad, Bulgaria Vol. 3(1), p.47, ISSN 2367-5233.

The purpose of this research paper is to show the results of a study on Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR), mathematical and computer models for determination of the relation between the structure of the compounds and the measurable biological effect induced by them. The key points of the research paper are: 1) binding mechanisms, 2) docking problem, 3) models of partial agonism, 4) parameters characterizing the partial agonism. The theoretical models and results presented for each of the key points are supported by experimental data obtained by studies of mu- and delta- opioid ligands for mu- and delta- opioid receptors. The new results from this research are: (a) applying the Castillo-Katz scheme for ligand-receptor interactions; (b) the properties of the ligands, obtained from *in vitro* experiments were confirmed by molecular docking of mu- and delta- opioid receptors with mu- and delta- opioid ligands; (c) a generalization of the Theoretical Hyperbolic Model about the partial agonism, through applying the Castillo-Katz scheme; (d) explicit formulas for affinity and Stephenson`s efficacy of partial agonists.

- 17. Sapundzhi, F.**, Dzimbova, T., Pencheva, N., Milanov, P. (2017) Modelling of the structure-activity relationships between the cannabinoid CB1 and CB2 receptors and cannabinoid ligands. *Journal Biomath Communications*, (International conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences, BIOMATH2017), 25-30.06.2017, Skukuza Camp, Kruger Park, South Africa, ISSN 2367-5233.

This study presents the development of 3D models of human cannabinoid receptors built by multiple structure alignment algorithms. To validate the obtained models the bioinformatics approach docking has been used with a series of cannabinoid analogues. Relations between docking

results and the biological activity of the compounds have been established. These results could be used in further experiments in quantitative structure-activity relationship and to design new potential and selective cannabinoid ligands.

- 18. Sapundzhi F.,** Dzimbova T., Pencheva N., Milanov P. (2017) Computer modeling of Cannabinoid receptor type 1, *Proceedings of International Conference on Applied Mathematics, Computational Science and Systems Engineering, AMCSE 2017, 6-8.10.2017, Athens, Greece.*

This study demonstrates the application of the homology modeling approach of protein to construct the structure of cannabinoid receptor type 1, performed in different molecular modeling programs - MOE and Modeller. The obtained models were evaluated by applying the docking approach. It has been found that *in silico* approaches in combination with *in vitro* studies can be successfully used to characterize the relationship between the structure and function of biological macromolecules and compounds and to evaluate their therapeutic effect.

- 19. Sapundzhi F.,** Dzimbova T., Popstoilov M., Slavov V. (2018) RMSD calculations and computer modelling of protein structures. 8-th *Bulgarian Peptide Symposium with international participation*, 08 – 10.06.2018, Stara Zagora, Bulgaria, P26, p.69.

One of the important topics in structural bioinformatics is the analysis of protein sequences and their biological functions, and also the assessment of protein structural similarities. The degree of similarity of two 3D protein structures is usually measured by root-mean-square distance (RMSD) between equivalent atomic pairs. A web-based service has been developed to calculate RMSD between pairs of 3D structures in order to find the minimum value of RMSD. The tool can be used by researchers in the field of bioinformatics studies and computer modeling of protein structures.

- 20. Sapundzhi F.,** Lazarova M. (2019). Optimization function and modeling of the structure-activity relationships, *Proceedings of International conference on Mathematical Methods and Models in Biosciences - BIOMATH2019*, 16 – 24.06.2019, Bedlevo, Poland.

Molecular docking algorithms predict the binding of a small molecule candidate to create a new drug with a specific target molecule. Molecular binding is an optimization problem where the most appropriate location is determined by a well defined evaluation function. In this investigation we examine some various optimization functions which can be used in the docking algorithms in order to determine the binding strength of a given ligand to a receptor in the formation of a ligand-receptor complex. The docking procedure can help to explain *in vitro* results and be successfully used in the *in silico* design of new substances for specific receptors, to save a lot of money, time and animal experiments.

Assist. Prof. Fatima Sapundzhi, PhD