

**БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ**  
**Институт по Математика и Информатика**

Ул. "Акад. Г. Бончев", бл. 8, 1113 София  
*Проф. д-мн Петър Ст. Кендеров*  
Тел. 873-26-70, 979-2881, ел. поща: [kenderov@cc.bas.bg](mailto:kenderov@cc.bas.bg)

**РЕЦЕНЗИЯ**

**По конкурс за заемане на академична длъжност „професор”,  
обявен за нуждите на ЮЗУ „Неофит Рилски” в ДВ бр. 33/27.04.2012 г  
по професионално направление  
4.5. Математика (изследване на операциите и  
математическо моделиране в биологични науки)**

**Единствен кандидат: доц. д-р Петър Борисов Миланов**

**I. Кратки биографични данни за кандидата**

Петър Борисов Миланов е роден на 21 юни 1951. Висшето си образование започва през 1969 г. в Софийския университет „Св. Климент Охридски“. През 1971 г. продължава обучението си в Белоруски държавен университет на гр. Минск, където през 1975 г. успешно се дипломира по математика. В същия университет през 1980 г. защитава докторска дисертация по математика. През 1984 г. за три месеца специализира «Теория на графите и приложения» в Дания в Техническия университет в Копенхаген при проф. К. Tomassen. През 1987 специализира по ДААД за три месеца при проф. Б. Корте - „Дискретна оптимизация и изследване“ в университета в Бон. През 1988 г. е избран за ст. н. с. II ст. в Институт по математика и информатика към БАН, гр. София в секцията „Изследване на операциите“. През периода 1991 - 1998 г. е Научен секретар и зам. Директор на Института по Математика и Информатика. През 2000 г. започва работа в Югозападен Университет „Неофит Рилски“ като доцент. През 2006 – 2011 г. е член на Специализирания съвет по Информатика и Математическо Моделиране към ВАК.

От 2008 г. е Експерт и Ръководител на отдел „Европейски проекти“ в ЮЗУ „Неофит Рилски“.

## **II. Характеристика на научната и научно-приложната продукция на кандидата**

Доц. Петър Миланов е ръководител на двама успешно защитили докторанти: Валентин Бримков и Иван Тренчев. В момента е ръководител на двама докторанти: Радослав Мавревски и Фатима Сапунджи. През 01.02-30.05.2010 г. е имал един „пост докторант“ от Франция - Ноел Малод-Догнин.

По конкурса са представени 28 публикации (от които 10 в рецензирани списания и сборници у нас на български и английски език и 18 в международни издания (от които 9 с импакт фактор)). Всички представени трудове са извън използваните при получаване на предишни степени и звания. Представен е и пълен списък с всички публикации на кандидата: 56 заглавия, 1 монография, 1 ръководство и 3 учебни помагала. Кандидатът има над 30 участия с доклади и постери на международни и национални научни форуми.

Броят на представените цитирания е 30.

Доц. Миланов е участвал в четири международни проекта. Ръководител е на два международни проекта по програмата за двустранно сътрудничество между България и Гърция:

- Interregional Cooperation at Scientific Computing in Interdisciplinary Science” (ICoSCIS), European Territorial Cooperation Programme “Greece-Bulgaria 2007-2013”;
- Youth Mobilization - Cultural Heritage and Athletic Valorization (YMC(H)A), European Territorial Cooperation Programme “Greece-Bulgaria 2007-2013.

Участник е в управителния съвет на акцията SM0801 "New drugs for neglected diseases". Ръководител е на два проекта, финансирани от Фонд “Научни изследвания”:

- Фармакологични и биоинформатични изследвания върху съединения с антипаразитна активност, Фонд “научни изследвания” министерство на образованието и науката; 03.2009 -05.2013, по програма КОСТ за сътрудничество в областта на науката и техниката, DOO2-135/31.07.2009 (COST ACTION 0801);
- Биоинформатични изследвания върху структурата и активността на протеини и лекарствено- рецепторни взаимодействия, *ФОНД* “Научни

изследвания” министерство на образованието и науката; 12.2008 -06.2012,  
DVU 01/197/16.12.2008 / DOO2-162.

Петър Миланов членува в три научни организации :

- Съюз на математиците в България;
- Българско пептидно дружество;
- COST, European Cooperation in the field of the Scientific and Technical Research, Information and Communication Technologies Members, European union, Information and Communication Technologies (ICT) Domain Committee Member, Представител на България в ICT Domain Committee.

### **III. Основни приноси в научната, научно-приложната и преподавателска дейност на кандидата**

Научно-изследователската дейност в представените материали може да се обособи тематично в четири основни насоки:

- A. Оптималност на генетичния код;
- B. Математическо моделиране на фармакологичния агонизъм;
- C. Изследване на пространствената структура на протеините;
- D. Оценка на лиганд-рецепторни взаимодействия с докинг.

По точка A:

Посредством математическо моделиране на процеса на кодиране и декодиране на информацията на съвременния генетичен код са разгледани и получени резултати относно устойчивостта на генетичния код по отношение на прости мутации и свързаните с тях проблеми [4, 10, 14].

Предложено е експлицитно описание на множеството на всички теоретични генетични кодове като изпъкнал многостен и върховете му са всички теоретичните генетични кодове. Това дава възможност да се решават широк кръг от оптимизационни задачи с различни целеви функции и да се разкрият по добре свойствата на съвременния генетичния код [5, 14].

По точка В:

Редица ендогенни и екзогенни биологично-активни вещества като медиатори, хормони, витамини и др., взаимодействат с комплементарните биополимерни структури на рецепторите и предизвикват промени в пермеабилитета на биологичните мембрани и редица изменения на клетъчно, молекулно и субмолекулно ниво. Ето защо разпознаването между рецептора и биологично активната молекула е в основата на предаването на химическите сигнали в организмите, което предизвиква специфични изменения в електрическите свойства на биологичните мембрани, в ензимните активности и в други клетъчни функции, което води до генериране на биологични ефекти.

При експериментални постановки са използвани ефекти на агонисти в различни изолирани тъкани при *in vitro* изследвания, позволяващи получаване на количествени данни за ефекта на агониста. Ефектите на агонистите могат да се оценяват по-цялостно с различни параметри, като например: потентност на агониста, селективност към определен тип рецептор, афинитет към рецептора в контекста на дисоциационна константа, ефикасност при взаимодействието.

Предложен е математически модел на фармакологичен агонизъм, който обстойно е изложен в публикация [24] и се прилага отчасти в някои предишни фармакологични изследвания [1, 2, 3, 7]. Този модел има следните съществени преимущества, в сравнение с досега известните модели:

- (1) изграден е аксиоматично, като предположенията залегнали в модела са на базата на обстоен експериментален материал, дългогодишни наблюдения и наблюдения на редица автори върху класа от криви, оптимално „фитващи” експерименталните данни;
- (2) позволява да бъдат дадени строги дефиниции на понятията пълн и парциален агонизъм, максимален ефект на тъканта и др.;
- (3) позволява експлицитното пресмятане на параметрите ефикасност и афинитет, базирайки се на данните за максималния ефект на тъканта;
- (4) Позволява пресмятането на наличието на рецепторен резерв;
- (5) Позволява лесно оценяване на потентността на пълните и парциални агонисти при изследване на големи серии вещества за оценка на структура-активност зависимости.

Базирайки се на елементи от модела в хода на неговото пробиране, са създадени потентни аналгетични средства и селективни лиганди към мю- и делта- опиоидните рецептори, резистентни към пептидазно разграждане [1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 16].

По точка С:

Белтъците са един от основните градивни компоненти на живите клетки, както и на вирусните частици. Предсказването на третичната структура на даден протеин по неговата аминокиселинна последователност е изключително трудна задача и е един от най-важните научни проблеми на настоящото съвремие. Основателно е предположението, че нагъването на протеините се дължи на хидрофобните взаимодействия между аминокиселините остатъци, които предизвикват сгъването на белтъците в тяхното природно състояние.

Математическият модел на „*HP*- нагъването” на протеини в решетка се основава на наблюдението че, в полярна среда, пептидите се нагъват по начин в който има повече хидрофобни аминокиселини в ядро – при контакт между тях – и повече полярни аминокиселини в контакт с полярната среда. Такава форма на сгънатия пептид е с минимална енергия и, следователно, е по-стабилна. Не е изключено да се окаже, че този модел за образуване на 3D структурата се съгласува по-добре с реалните данни, отколкото други модели.

В [17, 18, 25] са представени алгоритми, решаващи по-бързо задачата за *HP*-нагъването на протеина в сравнение с известните алгоритми по същия проблем.

По точка D:

Молекулният докинг (нехимическото взаимодействие между две молекули) може да бъде разгледан като задачата за ключа и ключалката, където се търси правилната ориентация на ключа, който ще отключи ключалката. В докинга ключалката представлява протеин, а ключът може да е даден лиганд. Методът обединява усилията на специалисти от различни области на познанието като: информатици, математици, специалисти по компютърни системи и технологии, биолози и физиолози, лекари, фармаколози и химици и пр.

Резултати свързани с указания подход върху пептиди с опиоидно действие и афинитет към делта-опиоидни рецептори са представени в [19 - 23, 26 – 28]. Те са резултат от колаборацията на автора със сътрудници на Института на молекулярна биология на БАН

#### **IV. Критични бележки и препоръки.**

Нямам критични бележки. Препоръката ми е изследванията в тази област да продължат, защото демонстрират по убедителен начин какво може да се постигне като се съчетаят методите на математическото моделиране с постиженията в областта на биологията и биохимията. Тези изследвания допринасят за обособяването и утвърждаването на новото направление в интердисциплинарната наука, наречено „биоинформатика”.

#### **Заклучение**

Представените по конкурса материали и съдържащите се в тях постижения ми дават основание да препоръчам без каквото и да било колебание Петър Борисов Миланов за научната длъжност професор по професионално направление 4.5. Математика (изследване на операциите и математическо моделиране в биологични науки).

Дата: 11.07.2012 г.

Член на журито:.....

/Акад. проф. дмн Петър Кендеров/