УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ
Бр. 437/4
10.07. 20 19. год.
Београд, Студентски трг 16
Тел. 20 27 801, Факс: 26 30 151

проф. др Владимир Филиповић
проф. др Драган Матић
доц. др Александар Картељ

Научно – наставном већу Математичког факултета

На седници Научно-наставног већа Математичког факултета од 28.6.2019. године, одлука бр. 437/2 од 1.7.2019. године, именовани смо у Комисију за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под називом „Рачунарске методе партиционисања и груписања у биолошким мрежама“ докторанда Милане Грбић.
Докторанд Милана Грбић је 4. јула текуће године, на Семинару Катедре за рачунарство и информатику, пред члановима Комисије презентовала тему дисертације. Након одржане презентације теме докторске дисертације, подносимо следећи

Извештај

о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под називом „Рачунарске методе партиционисања и груписања у биолошким мрежама“ докторанда Милане Грбић

Подаци о кандидату

Милана (Милан) Грбић је рођена у Бањој Луци 1989. године, где је завршила основну школу и Гимназију. Основне студије је завршила на Природно-математичком факултету Универзитета у Бањој Луци 2012. године са просечном оценом 9.24, стекавши звање Дипломирани математичар и информатичар - 240 ЕСПБ. Мастер студије студијског програма Рачунарство и информатика Математичког факултета Универзитета у Београду завршила је 2016. године са просечном оцјеном 10.00, одбранивши мастер рад под називом „Груписање организама помоћу различитих метода класификације у зависности од генотипских и фенотипских карактеристика“ под руководством проф. др Ненада

Митића. Докторске студије студијског програма Информатика на Математичком факултету је уписала 2016. године. Положила је све испите предвиђене планом и програмом докторских студија са просечном оценом 10.00, остваривши свих 90 ЕСПБ.
Милана Грбић је од 2013. године запослена на Природно-математичком факултету Универзитета у Бањој Луци, прво на позицији асистента, а од 2017. године на позицији вишег асистента. До сада је изводила вежбе из више информатичких предмета:
Увод у програмирање, Основе рачунарских система 1, Основе рачунарских система 2, Основе рачунарских система 3, Основе рачунарских система 4, Оперативни системи, Биоинформатика и др. Учесник је више домаћих и међународних истраживачких пројеката. У току студирања на докторским студијама боравила је на више летњих и зимских школа, као што су: летња школа ICGEB Course "Bioinformatics: Computer Methods in Molecular and Systems Biology", Трст, Италија, студијски боравак у Лабараторији за биоинформатику и рачунарску хемију, Институт за нуклеарне науке Винча, зимска школа „2nd NGP-net Winter School on computational methods for non-globular proteins", Никозија, Кипар и зимска школа „NGP-net Winter School on experimental methods for protein disorder and aggregation", Марсеј, Француска. Учесник је више међународних конференција из области биоинформатике.

Издвојени научни радови докторанда Милане Грбић

Радови у међународним часописима са SCI листе

[1] Grbić, M., Kartelj, A., Janković, S., Matić, D., Filipović, V. **Variable neighborhood search for partitioning sparse biological networks into the maximum edge-weighted k - plexes**. IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, DOI 10.1109/TCBB.2019.2898189,2019. (M21, IF2019 = 2.428)

Радови у међународним часописима

[2] Grbić, M. **Conditional Random Fields-based Aproach to Classification: Application to Life Sciences**, IPSI BgD Transactions on Internet Research (TIR), Special issue - "ICT Research at the University of Belgrade and at its Foreign Guests", Vol. 15, No. 1, pp. -, 2019, ISSN 1820 - 4511.

[3] Grbić, M. **A three-phase mapreduce-based algorithm for searching biomedical document databases,** *прихваћен за објављивање у часопису* "International Journal of Electrical Engineering and Computing", e-ISSN: 2566-3682

Радови у зборницима радова са међународних научних скупова објављени у цјелини

[4] Grbić, M., Kartelj, A., Matić, D., Filipović, V. **Improving 1NN strategy for classification of some prokaryotic organisms**, Belgrade Bioinformatics Conference (BelBI) 2016,

Proceedings Belgrade BioInformatics Conference 2016, ISBN: 978-86-7589-124-6, pp: 43-54.

Саопштења на научним скуповима

- Grbić, M., Kartelj, A., Matić, D., Janković, S., Filipović, V. **A heuristic approach for clustering metabolic networks into highly connected components**, 4th NGP-NET symposium, Druskininkai, Litvanija, septembar 2018.
- Grbić, M., Janković, S., Matić, D., Pavlović-Lažetić, G. **Conditional Random Fields based approach for classification of the reactants in some metabolic reactions**, Belgrade BioInformatics Conference 2018, Beograd, Srbija, jun 2018.
- Grbić, M., Kartelj, A., Matić, D., Filipović, V. **A local search based heuristic for clustering large biological networks into highly connected components**, First Congress of Molecular Biologists of Serbia, Beograd, Srbija, septembar 2017.
- Grbić, M., Kartelj, A., Matić, D., Filipović, V. **Partitioning biological networks in k-plex subnetworks with maximum edge weights**, 3rd NGP-NET symposium, Košice, Slovačka, septembar 2017.

У наведеним радовима докторанд Милана Грбић, самостално или заједно са коауторима, приступа решавању неколико актуелних проблема из области биоинформатике, који се односе на партиционисање великих биолошких мрежа и груписање биолошких података, у циљу добијања додатних информација које би могле бити од користи за даља истраживања у домену биологије и биохемије. У радовима се развијају и прилагођавају оптимизационе и статистичке методе које су конкурентне "state-of-the-art" методама из литературе из датих области и чијом се применом омогућава нови приступ у анализи, објашњавању и разумевању важних биолошких процеса.

Предлог теме дисертације

Наслов теме

Рачунарске методе партиционисања и груписања у биолошким мрежама

Научна област из које је тема

Предложена тема припада научној области Рачунарство и информатика, а ужој научној области Биоинформатика.

Предмет и циљ докторске дисертације

У овој докторској дисертацији се разматрају неки проблеми дефинисани над биолошким мрежама и при томе се решавају статистичким или оптимизационим техникама. Конкретније, предмет ове дисертације је анализа и решавање следећих проблема:

- Партиционисање ретких биолошких мрежа на *k-plex* подмреже
- Предвиђање улоге метаболита у метаболичким реакцијама
- Партиционисање биолошких мрежа на високо повезане компоненте
- Идентификација значајних група протеина додавањем нових грана у тежинску PPI мрежу

Циљ ове докторске дисертације је да се за поменуте проблеме партиционисања и груписања у биолошким мрежама унапреде постојећи и развију нови модели, који би омогућили примену различитих статистичких и оптимизационих техника за њихово решавање. Планиран је развој хеуристичких оптимизационих метода заснованих на методама променљивих околина и локалног претраживања, као и статистичких метода заснованих на условним случајним пољима.

Основне хипотезе од којих се полази у истраживању

Проблем партиционисања ретких биолошких мрежа на *k-plex* подмреже је NP тежак проблем и у литератури постоји развијен модел целобројног линеарног програмирања за решавање овог проблема. Развојем хеуристичких оптимизационих метода би се омогућило добијање *k-plex* подмрежа биолошких мрежа великих димензија, што може бити корисно за добијање нових биолошких информација на основу резултата добијених развијеним алгоритмима.

Други проблем који се истражује у овој дисертацији је проблем предвиђања улоге метаболита у метаболичким реакцијама. Дефинише се хипотеза да се идентификацијом улоге метаболита у реакцији може доћи до нових сазнања о вези између метаболита на основу њиховог учешћа у заједничкој реакцији, а добијени резултати се могу користити за детаљнију анализу метаболизма појединачних организама.
Досадашња истраживања указују на то да је примена решења овог проблема партиционисања биолошких мрежа у рачунарској биологији значајна. На пример, високо повезане компоненте представљају протеинске комплексе или протеини из исте високо повезане компоненте имају сличне GO (енгл. Gene Ontology) ознаке. Стога се претпоставка да би се применом метода за решавање овог проблема могле добити биолошки корисне структуре чини оправданом. Посебно, када је реч о значајно повезаним групама протеина, добијени резултати могу бити основ за развој нових или унапређење постојећих алата за биолошку, функционалну и молекулску анотацију протеина.

Научни методи који ће бити примењени у истраживању

За решавање проблема у овој дисертацији који су NP тешки (проблем партиционисања ретких биолошких мрежа на *k-plex* подмреже, проблем партиционисања биолошких

мрежа на високо повезане компоненте и проблем додавања нових грана у биолошку мрежу) користиће се хеуристичке оптимизационе методе комбинаторне оптимизације које су засноване на методи променљивих околина. За решавање проблема предвиђања улоге метаболита у метаболичким реакцијама користиће се метода условних случајних поља. За тумачење добијених биолошких структура и процеса користе се методе и алати развијени за ту намјену, као што су алати за графичко представљање и анализу биолошких мрежа, као и алати за обогаћивање информацијама за различите биолошке податке као што су протеини, гени и метаболити.

Очекивани резултати и научни допринос

Очекивани доприноси докторске дисертације су:

- Развој оптимизационог хеуристичког приступа за рјешавање NP тешког проблема партиционисања графа у *k-plex*-е, који је примјењен на партиционисање биолошких мрежа. Приступ је заснован на методи промјенљивих. У предложеном VNS-у креирана је нова функција циља, која узима у обзир степен сваког чвора у сваком *k-plex*-у и која фаворизује допустива решења, уз дозвољавање постепеног пораста вредности саме функције у случају благо недопустивих рјешења. Предложена метода је примењена на метаболичке биолошке мреже и представља нови приступ у откривању нових информација у биолошким структурама.
- Развој методе за предвиђање улоге метаболита у метаболичким реакцијама. Метода је заснована на условним случајним пољима и представља нови приступ за решавање проблема предвиђања у области биолошких наука.
- Развој оптимизационе методе за рјешавање NP тешког проблема брисања грана уз очување високе повезаности. Предложена метода је примењена на протеинске и метаболичке мреже и представља нови приступ у анализи односа у биолошким структурама.
- Развој новог приступа за идентификовање значајних група протеина у PPI (енгл. Protein-Protein Interaction) мрежи. Проучавани проблем је еквивалентан математичком NP тешком проблему реконструкције мреже. Приступ укључује додавање нових протеин-протеин интеракција у постојећу мрежу и груписање протеина комбиновањем биолошких информација из различитих извора (PPI мреже, генска ко-експресија и алати за обогаћење инфромацијама). Идентификовање група протеина на описани начин представља нови приступ у разумијевању унутрашњих структура и функција биолошких података.

Подаци о предложеном ментору

Име и презиме: Гордана Павловић – Лажетић
Звање: редовни професор
Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

[1] Nenad S. Mitic, Sasa N. Malkov, Jovana J. Kovacevic, Gordana Pavlovic-Lazetic, Milos V. Beljanski: Structural disorder of plasmid-encoded proteins in Bacteria and Archaea. BMC Bioinformatics 19(1): 158:1-158:18 (2018)

[2] Jelena Graovac, Jovana J. Kovacevic, Gordana Pavlovic-Lazetic:
Hierarchical vs. flat n-gram-based text categorization: Can we do better? Comput. Sci. Inf. Syst. 14(1): 103-121 (2017)

[3] Vesna Pajic, Dusko Vitas, Gordana Pavlovic-Lazetic, Milos Pajic:
WebMonitoring software system: Finite state machines for monitoring the web. Comput. Sci. Inf. Syst. 10(1): 1-23 (2013)

[4] Vesna Pajic, Gordana Pavlovic-Lazetic, Milos V. Beljanski, Bernd W. Brandt, Milos Pajic: Towards a database for genotype-phenotype association research: mining data from encyclopaedia. IJDMB 7(2): 196-213 (2013), IF 0.50

[5] Gordana Pavlovic-Lazetic, Nenad S. Mitic, Jovana J. Kovacevic, Zoran Obradovic, Sasa N. Malkov, Milos V. Beljanski: Bioinformatics analysis of disordered proteins in prokaryotes. BMC Bioinformatics 12: 66 (2011), IF 2.75

Закључак

Докторанд Милана Грбић је у претходном периоду студирања докторских студија учествовала у низу озбиљних истраживања из области биоинформатике, показавши велики научно-истраживачки потенцијал остваривањем значајних резултата који су признати у међународним научним часописима из области биоинформатике. Докторанд Милана Грбић је на презентацији своје пријаве теме докторске дисертације показала изузетно висок ниво познавања проблематике која је предмет истраживања, укључујући и ужи и шири контекст у оквиру ког се обављају основна истраживања планирана у дисертацији. Поред тога, у досадашњем раду Милана Грбић је показала и висок ниво других компетенција и вјештина, као што су организованост, стручност, одговорност, спремност за рад у истраживачком тиму, али и самосталност у истраживању.
Тема и садржај докторске дисертације припадају веома актуелној научној области биоинформатике, конкретно областима које се односе на рад са великим биолошким мрежама и њиховом партиционисању и груписању. Хипотезе које ће се разматрати у дисертацији су оправдане и постављене су на разумним полазним претпоставкама, а избор предложених метода за њихово решавање је исправан и указује на то да ће се њиховом применом доћи до жељених резултата.

На основу изнесеног, Комисија констатује да је тема докторске дисертације „Рачунарске методе партиционисања и груписања у биолошким мрежама" докторанда Милане Грбић научно заснована и Научно-наставном већу Математичког факултета даје позитивно мишљење о предложеној теми и кандидату.

Београд, Бања Лука, 10. јула 2019.

др Владимир Филиповић, председник Комисије
ванредни професор Математичког факултета Универзитета у Београду

др Драган Матић,
ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Бањој Луци

др Алекаснадар Картељ, доцент Математичког факултета, Универзитета у Београду