

РЕЦЕНЗИЯ

от **акад. проф. Иван Георгиев Иванов, дбн**

относно конкурса за **“Професор”** по професионално направление 4.5. Математика, научна специалност „Математическо моделиране и приложение на математиката (Приложения в изчислителната физика и биологията)“ обявен за нуждите на секция „Научни пресмятания“ на ИИКТ при БАН

1. Обща част

Конкурсът за “Професор” в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.5. Математика, научна специалност „Математическо моделиране и приложение на математиката (Приложения в изчислителната физика и биологията)“ е обявен в ДВ, бр. 41/21. 05. 2019 г. Единствен кандидат в конкурса е доц. д-р Невена П. Илиева-Литова от същата секция. Прегледът на документите показва, че процедурата по разкриване и обявяване на конкурса е спазена, а документите са изготвени съгласно ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и вътрешните правилници на ИИКТ и БАН.

2. Кратки биографични данни

Доц. д-р Невена Илиева-Литова е родена на 27.12.1957 г. Тя е възпитаник на Физическия факултет на СУ „Св. Кл. Охридски“, който завършва с магистърска степен по специалност Физика, специализация „Атомна физика“. След дипломирането си постъпва на работа в Обединения институт за ядрени изследвания в Дубна, Русия (1982), където до 1990 г. заема длъжностите „младши научен сътрудник“, „научен сътрудник“ и „старши научен сътрудник“ и защитава дисертация (1988 г.) за научната степен „кандидат на физико-математическите науки“ (сега „доктор“) по научната специалност „Теоретична и математична физика“ (легализирана в България). От 1988 г. до 2015 г. е служител на Института за ядрени изследвания и ядрена енергетика при БАН, където се хабилитира като „доцент“ през 2003 г. През периодите 1992-1993, 1994-1995, 1996-2001 г. работи в Института по теоретична физика при Виенския университет, а през 2001-2003 г. – в Института за математическа физика „Ервин Шрьодингер“, Виена. През 2003-2007 г. е на работа в CERN, а от м. април 2015 г. преминава на работа в ИИКТ при БАН. Тя има общ трудов стаж 29 години, от които 18 години като хабилитиран изследовател.

3. Научни трудове

3.1. Общ преглед на научните трудове

Според представения списък, доц. Илиева е автор на общо 104 научни труда, от които 39 са публикувани в списания с ИФ, 12 са статии с SJR, 9 са отпечатани в друг вид индексирани списания, 14 са поместени в чуждестранни сборници, 16 – в международни електронни издания, 3 са наръчници и учебни пособия и 11 са обозначени като „индексирани резюмета“. По моите разбирания обаче резюметата, дори и да са публикувани в издания на индексирани списания, не са равностойни на публикациите в пълен текст, поради което ще ги изключа от рецензиране. Общият ИФ на трудовете на доц. Илиева е 55.277, а откритите до началото на конкурса цитати (без автоцитирания) са 170. Нейният h-индекс е по-висок от 7.

В конкурса за „Професор“ доц. Илиева участва с 23 научни труда публикувани в периода 2009-2019 г., от които 15 са в списания с ИФ (общ ИФ 37.878). Те са разпределени в четирите квадрили както следва: по 5 в Q1, Q2 и Q3, и 2 в Q4. Съгласно новия правилник за прилагане на ЗРАСРБ тези статии носят 648

точки. Тъй като към тях следва да се добавят и 100-те точки от 5-те статии с SJR, то общият брой точки от научните трудове на Н. Илиева става 748. В 9 от статиите тя е водещ (първи/последен) автор. В рецензията си ще визирам трудовете с оригиналната им номерация съгласно приложения списък.

Към документацията не е представен списък на докладите изнесени от кандидатката, но справка за приносите показва, че тя е била многократно канена като лектор на международни научни форуми в поне 15 страни.

3.2. Оценка на рецензираните научни трудове

Подлежащите на рецензиране трудове на доц. Илиева могат да се отнесат към четири тематични групи: а) *Методи за моделиране, изследване и визуализация на структурата и динамиката на протеини* (P4, P7, P10, P12, P13, P15, P19, P20 и P22); б) *In silico изследвания на имунореактивни молекули и комплекси* (P2, P3, P8, P9, P11, P14, P16, P18, P21 и P23); в) *Моделиране на физични процеси* (P1 и P5); г) *Инструменти и техники за високопроизводителни пресмятания* (P6 и P17).

Моят научен профил и квалификация ми позволяват да направя оценка на научните постижения и приноси най-вече на трудовете принадлежащи към първите две групи.

а) *Методи за моделиране, изследване и визуализация на структурата и динамиката на протеини* (P4, P7, P10, P12, P13, P15, P19, P20 и P22).

Под структура на протеини тук следва да разбираме вторична и третична структура, които безспорно са производни на първичната. Трябва да отбележа, че навлизането на компютърните технологии в съчетание с биоматематиката направиха истинска революция в молекулярната биология. Разработването на бързи и високопроизводителни геномни технологии през последните 2-3 десетилетия направи лесно определянето на първичната структура на гена и на кодирания от него белтък, но не и на висшите структури на протеина, които пък определят биологичните му функции.

Биоматематиката и приложението на компютърните технологии в биологията и медицината е сравнително ново направление за нашата страна и доц. Илиева е един от пионерите в тази област. Тя се включи успешно в структурно-биологичните изследвания на редица важни протеини благодарение на нейния опит и знания в областта на топологичната теория на полето и топологичните свойства на калибровъчните теории. Тя успя да съчетае подхода на средното поле с молекулната динамика (МД) в многостепенен алгоритъм, за да моделира с прецизност на атомно ниво нагъването на сложни полипептидни вериги в дълги времеви интервали. Тя въведе и доразви редица топологични техники базирани на концепцията за интегрируеми модели и нелинейното уравнение на Шрьодингер.

Като обект на изследване доц. Илиева избира белтъци не само с важни биологични функции, но и с потенциална значимост за медицината и фармацията. Такива са gp41 гликопротеина от обвивката на вируса на СПИН и онкопротеина Мус (P10, P12, P15 и P19). За тяхното моделиране тя използва три силови полета, едното от които е с обединени атоми, а другите две - атомистични (all-atom). Тя доказва, че формирането на алфа-спиралата на белтъка наподобява образуването на топологична блохова доменна стена по спиновата верига, като отделните доменни стени могат да бъдат моделирани с точност от няколко ангстрьома до десети от ангстрьоми. Нейните изследвания показват, че при стайна температура мономерният Мус осцилира между различни конформации, а чрез вариране на температурата и прилагайки глауберова динамика за определяне на поведението на мултисолитона

описващ $C\alpha$ профила на протеина, тя успява да идентифицира стабилно подмножество, в което двата спирални сегмента на оригиналния мултисолитон се ориентирани успоредно един на друг.

Използвайки *in silico* протоколи, МД симулации и темперирана метадинамика, доц. Илиева изследва конформационната динамика в разтвор на антимикробния пептид MG2 и неговия аналог MG2m, които имат близка първична структура, но различна биологична активност. Тя доказва голямото значение на страничните вериги в позиции 5 и 16 за поддържане на тяхната конформация.

Част от изследванията на Н. Илиева са свързани с разработването на критерии и методи за оценка на качеството и надеждността на генерираните от МД резултати (P4, P7 и P13). В тази връзка е разработен метод на интервално-селективен RMSD анализ за оценка на необходимата продължителност на МД симулацията. Той се основава на RMSD стойностите за двойки конфигурации, разделени от променливи времеви интервали. Друг полезен метод е SMCC за пространствено-времево многостепенно консенсусно клъстериране, предназначен на сведе до минимум зависимостта на резултатите от референтната структура. Той е базиран на минимизиране на промените в разстоянията между $C\alpha$ атомите като целева функция. Моделът позволява надеждно идентифициране на основните структурни субединици на биомолекулни комплекси и разграничаване на конформационното влияние на точкови мутации в тях.

Илиева разработва и нов метод за тримерна визуализация, където вместо външната, е използвала вътрешната геометрия на страничните вериги (P20, P22), определена от пептидните равнини и страничните вериги. Методът е основан на използването на подходящи ортонормирани координатни системи за определяне на атомните координати и последващото им проектиране върху единична сфера. Той е разработен върху модел човешки миоглобин, където хистидиловите структури са анализирани с ултрависока резолюция в търсене на индикации за евентуална рН зависимост на механизма на свързване на лиганда.

б) In silico изследвания на имунореактивни молекули и комплекси (P2, P3, P8, P9, P11, P14, P16, P18, P21 и P23).

Изследванията в това, сравнително ново за доц. Илиева направление са проведени през последното десетилетие в сътрудничество с колективи от Института по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ при БАН и Центъра за медицинска статистика, информатика и интелигентни системи при Медицинския университет във Виена. С първия колектив тя изследва пространствената структура на човешкия гама-интерферон (hIFN γ) и взаимодействието му с неговия рецептор, а с втория - главния комплекс на тъканна съвместимост (MHC), известен при човека като HLA.

hIFN γ е ключов цитокин секретирани от провъзпалителните Т-клетки, който изпълнява важна роля при възникването и модуляцията на имунния отговор при човека. В допълнение на това, той има и силно изразена антивирусна активност и е част от природната противовирусна защита на организма. Изследванията от последните 1-2 десетилетия разкриха и неговата връзка с над 80 автоимунни заболявания, което засили интереса на изследователите към него.

hIFN γ е съставен от 143 аминокиселини и съществува под формата на стабилен хомодимер. Той упражнява своето биологично действие чрез свързването със специфичен рецептор, като по този начин образува сложен белтъчен комплекс. Третичната структура на hIFN γ е установена чрез рентгенова дифракция, но за съжаление, с ниско разрешение. Това е причина за слабото познаване на

4. Педагогическа дейност

Доц. Илиева е изнасяла лекции за докторанти в ИЕМПАМ при БАН и е била съръководител на двама успешно защитили докторанти от Пекиния технологичен институт.

5. Научни проекти

Доц. Илиева има активна проектна дейност както в страната, така и на международно ниво. Тя е била ръководител на два проекта по двустранното сътрудничество с Австрия и Китайската народна република и участник в двустранен проект с Русия; зам. ръководител на българския екип в три международни проекта по европейските програми Хоризонт 2020 – PRACE 4IP, 5IP и 6IP и ръководител на българския екип в един проект по програма COST; участвала е в три национални научни проекта, финансирани от ФНИ при МОН, а понастоящем е ръководител на един такъв проект, както и на работен пакет в Националната научна програма „БиоАктивМед“, финансирана от Министерството на образованието и науката. В своята изследователска дейност тя е работила в тясно сътрудничество с учени от Австрия, Англия, Беларус, България, Виетнам, Грузия, Италия, Китай, Полша, Русия, Словакия, Словения, Узбекистан, Финландия, Чехия, Швеция, Швейцария и ЮАР.

6. Експертна, организационна и представителна дейност

Доц. Илиева е била или е член на организационните комитети на много национални и международни научни форуми като BIOMATH'14, BIOMATH'15, BIOMATH'18; Large scale scientific computations (LSSC'17, LSSC'19); Numerical methods for scientific computing and advanced applications (NMSCAA'16, NMSCAA'18); High performance computing 2019 г. и др. Тя е член на УС на Национално сдружение „Център за суперкомпютърни приложения“ (НСЦП) и е представител на България в УС на Cost акция 17139 „European topology interdisciplinary action“.

Заклучение: От гореизложеното е видно, че доц. Невена Илиева-Литова е изграден изследовател в областта на математическото моделиране и приложението на математиката и суперкомпютрите в изчислителната физика и биологията. През последното десетилетие тя демонстрира особено активна дейност в тази рядка за нашата страна област, благодарение на което е публикувала повече от 20 висококачествени публикации в едни от най-авторитетните списания в областта. Справката за изпълнение на минималните национални критерии и изискванията на ИИКТ показва, че нейните индивидуални показатели надвишават повече от 3 пъти официално приетите за академична длъжност „професор“ за научна област 4.5. В заключение бих казал, че по всички показатели и критерии тя удовлетворява изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и вътрешните правилници на БАН и ИИКТ за заемане на академичната длъжност „Професор“. Това ми дава основание убедено да препоръчам на уважаемото Научно жури, назначено да проведе настоящия конкурс, както и на НС на ИИКТ да ѝ присъдят.

София, 12.09.2019 г.

Рецензент:

**NOT FOR
PUBLIC RELEASE**

/Акад. Иван Иванов/