

РЕЦЕНЗИЯ

от

проф. д-р Красимир Тодоров Георгиев,

Институт по информационни и комуникационни технологии – БАН

Член на жури за избор на академичната длъжност „доцент“

назначен със Заповед № 131/13.05.2022 на Директора на ИИКТ–БАН

Обява: *Държавен вестник, бр. 21/15.03.2022*

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 биология)“*

Кандидати: *г-л. асистент д-р Елена Боянова Лилкова
(единствен кандидат)*

1. Кратки биографични данни

Елена Лилкова завършва висше образование в Софийския университет “Св. Кл. Охридски” през 2011 г. Придобита квалификация: „Магистър по медицинска физика“. През 2015 г. придобива научната и образователна степен „Доктор“. Владее на отлично ниво немски и английски езици. В периода 2015 – 2017 работи като програмист в ИИКТ (Разработване на програми за компютърно моделиране на биологични молекули), а от 2017 г и досега е Главен асистент в секция „Научни пресмятания с Лаборатория по 3D дигитализация и микроструктурен анализ“ (Компютърно моделиране на биологични молекули). През това време е работила на разнообразни компютърни архитектури, вкл. хетерогенни системи с графични ускорители (GPUS) и ко-процесори и на някои от най-мощните европейски суперкомпютри от клас TIER-0.

В този период е бил ръководител на два научни проекта по програмата за финансиране на млади учени в БАН и е участник в други 13 национални и международни научни проекти. Била е член на организационните комитети на престижни международни конференции.

2. Общо описание на представените материали

Представените ми материали от Гл. Ас. Елена Лилкова по обявения конкурс включват: (а) автобиография по образец; (б) диплом за образователната и научна степен „доктор“; (в) удостоверение за заемана длъжност в ИИКТ–БАН и стаж по специалността; (г) списък на научните публикации с участие на кандидатката; (д) списък на представените за участие в конкурса научни публикации; (е) копия от представените за участие в конкурса научни публикации; (ж) списък на цитирания; (з) авторска справка; (и) кратки резюмета на български и английски езици на представените за участие в конкурса научни публикации; (й) справка за удовлетворяване на изискванията за заемане на академичната длъжност „доцент“ и (к) декларация за липса на установено плагиатство. Всички предоставени ми материали са старателно подготвени и нямам съмнение в тяхната достоверност.

3. Отражение на научните публикации на кандидата в литературата (известни цитирания)

Приемам представения от кандидатката „Списък на цитирания“, който е направен подробно и пълно и съдържа цялата необходима информация. *Липсата на номерация, както на цитираните публикации, така и на цитиращите такива, затруднява четенето и извличането на необходимата наукометрична информация.* В този списък и таблицата към него са отразени **36** цитирания на **10** публикации с нейно участие (една публикация е цитирана 13 пъти, една – 8, една – четири пъти, четири – по два пъти пъти, и останалите три публикации по един път).

4. Обща характеристика на дейността на кандидата

4.1. Научна и научно-приложна дейност

Приемам направената в „Справка за оригинални научни и научно-приложни приноси“ декларация от кандидатката, че *„списъкът на всички научни публикации включва*

общо 38 заглавия. Приемам „публикациите на кандидата за участие в конкурса“, включващ **21** заглавия, като от тях 19 вече са излезли, а две са приети за печат. 16 от вече публикуваните научни статии са видими в SCOPUS/Web of Science, от тях четири имат импакт фактор (две са в квантил Q1 и по една в квантили Q2 и Q3), останалите имат SJR. Двете приети за печат публикации ще бъдат публикувани в поредица, която също има SJR. Пет от представените за разглеждане в конкурса публикации не са в журналы с SJR или импакт фактор, но са преминали през сериозен процес на рецензиране от водещи европейски специалисти в областта на високопроизводителните софтуер и пресмятания в рамките на международната асоциация PRACE (Partnership for Advanced Computing in Europe).

Прегледа на публикациите на кандидатката за участие в конкурса показва, че тя **няма самостоятелни публикации представени за конкурса.** Съавторите на д-р Елена Лилкова са само и единствено от България. Не се съмнявам в личния принос на кандидатката във всяка една от публикациите. Основните резултати на кандидатката са в областта на обявения конкурс, представени са подробно, задълбочено и разбираемо в авторската справка и могат да се определят в няколко подобласти, където ще се спра на най-важните според мен постигнати резултати:

(1) Молекулно моделиране на човешки интерферон гама. (публикации под номера В.1–В.4, Г.1, Г.2, Г.4, Г.9– Г.11)

Изследванията в тази област са структурирани и представени в следните четири подобласти:

1.1. Моделиране на структурата на hIFN γ

С помощта на молекулно моделиране и фолдинг-симулации е конструиран 3D модел на цялостната молекула на цитокина с добавени липсващите аминокиселинни остатъци от С-краищата. Пресметнати са енергиите на разтворимост на различни представителни конформации на молекулата на цитокина по метода на пертурбация на свободната енергия. Съгласен съм и подкрепям изводите направени от кандидатката, че по своята цялост, получените резултати определят компактната конформация, при която С-краищата са прибрани до глобулата на цитокина, като енергетично най-

изгодна и че, доколкото е известно, това е първият цялостен модел на структурата на човешки интерферон гама.

1.2. Мутантни форми

Изследвана е стабилността на структурата на избрани мутанти на hIFN γ със замени в позиции 86-88. Анализът на стабилността на структурата на глобулата се основава на методът за многостъпково пространствено-времево консенсусно клъстериране. Като резултат от направените изследвания са идентифицирани пет домейна, които имат 4/9 конкретни функции в молекулата и е анализирано влиянието на мутациите върху състава и конформацията на тези домейни.

1.3. Гликозилиране

Изследванията направени тук са дали възможност да се покаже, че мястото на разпознаване на пентапептида образува около 20 контакта повече с гликозилираните маркирани протеини, отколкото с негликозилирания. Показано е, че протеолитната резистентност на His6-FLAG маркерите се дължи на взаимодействията на маркерите с цялата гликозилирана глобула на IFN γ , вместо на непосредствен контакт с въглехидратните вериги.

1.4. Взаимодействие с гликозаминогликани

Получените от кандидатката в съавторство резултати показват каква е молекулярната основа на защитното действие на хепарина върху целостта на hIFN γ , както и инхибиторното му действие по отношение на свързването на цитокина с клетъчния му рецептор.

(2) *Моделиране на антимикробни пептиди (АМП)* (публикации под номера Г.5 – Г.8 и Г.12)

2.1. Структура

Чрез направените изследвания е показано, че в разтвор, преди атакуване на таргетната мембрана, нативният пептид и неговият мутант заемат основно конформацията спирала-сгъвка-спирала, а не чисто спиралната такава. Получените от изследванията данни показват, че при нативния пептид конформационните промени във втория и третия сегмент не влияят върху структурата на първият. Замяната обаче на позиция 16 води с много голяма

вероятност до пълно разгъване на спиралите в R2 и R3, а заместването в позиция 5 дестабилизира спиралата в първата област

2.2. Поведение и самоорганизация в разтвор

Изследвано е поведението на АМП индолицидин в разтвор. Това е един от най-късите известни АМП, с много висока зарядова плътност и неструктуриран в разтвор. Показано е, че индолицидинът агрегира спонтанно почти веднага, като образуваните наноразмерни кълъстери имат типична глобуларна структура с централно хидрофобно ядро и изложени на повърхността към разтворителя положително заредени аминокиселинни остатъци.

2.3. Взаимодействие с мембрани

Активността на АМП се основава на катионната и амфифилната им природа, която им позволява да взаимодействат с отрицателно заредени бактериални повърхности и мембрани, като така предизвикват нарушения в структурата и целостта на мембраната или променят метаболитните ѝ процеси. Въз основа на анализ на повърхнината на свободната енергия на преминаване през липидния двуслой е установено, че само за три от 10-те изследвани пептида преминаването през мембраната от външния към вътрешния слой е енергетично изгоден процес. Наред с това, почти всички пептиди имат добре дефинирани дълбоки минимума в хидрофобния слой на мембранта, което е индикация, че те вероятно могат да се внедрят в нея, без да се транслокират.

(3) *Научен софтуер* (публикации под номера Г.3 и Г.13 – Г.17)

Сложността на изследваните обекти и явления, и скъпо струващите и дългопродължаващи във времето експерименти е съществен катализатор за това да се използва математическо и компютърно моделиране при подобен род изследвания. От своя страна използването на съвременните високопроизводителни изчислителни системи изисква създаването на специфичен софтуер, който зависи от вида на използваната изчислителна техника – паралелни компютри с обща или разпределена памет, хибридни системи, кълъстери и др.

3.1. Анализ и тестване на специализирани приложения и пакети за високопроизводителни пресмятания

Инсталиран е и изследвана производителността на един от най-важните софтуерни пакети за симулация на взаимодействия на йонизиращи частиците с веществото – GEANT4 – на високопроизводителния суперкомпютър Avitohol@BAS, с хибридна архитектура Intel Xeon – ко-процесор Intel Xeon Phi. Направен е анализ на зависимостта на производителността от различни параметри на софтуера на наличните пакети за МД (GROMACS и NAMD), подходящи за използване на HPC машини.

3.2. Разработване на инструменти и методи за молекулно моделиране на биологични системи

За максимално доближаване и удовлетворяване на особеностите при МД симулациите е разработена външна библиотека за паралелни пресмятания с модела за неявен разтворител AGBNP2 (Analytical Generalized Born plus Non-Polar 2). В него разтвореното вещество се описва като набор от припокриващи се сфери, центрирани в атомите на системата и обем, изчислен по формулата на Поанкаре. Пресмята се 9/9 собствения обем на всеки атом и се оценяват двучастични декскрийнингови скалиращи коефициенти за оценка на радиуса на Борн. Същият алгоритъм се използва за оценка на повърхнината на атомите. Тази библиотека е интегрирана в един от популярните пакети за МД симулации DL_POLY_4. Разработено е приложение на алгоритъм на Поасон в пакета DL_POLY_4 като алтернатива на метода със суми на Евалд. Така се предоставя възможност за симулация на системи без да се налагат периодични гранични условия. Алгоритъмът се базира на схема за дискретизация с 27-точков шаблон и използва стабилизирани двойно спрегнати градиенти.

Приемам за достоверна представената информация относно участие с доклади в международни научни конференции – представен е списък с 66 доклада представени на международни научни конференции с авторски колективи с участието на д-р Лилкова. Не е посочено, обаче, в кои от тях кандидатката е участвала лично и е изнесла съответния доклад.

Приемам за достоверна представената информация за ръководство и участие на кандидата в научно-изследователски проекти – 15 български и международни, в два от които Елена Лилкова е ръководител. Не са представени саморъчно подписани декларации от ръководителите на проектите.

4.2. Учебно-педагогическа дейност (работа със студенти, специализанти и докторанти)

В представените документи по конкурса не намирам изрично посочена учебно-педагогическа дейност на кандидатката, както и друга работа със студенти, специализанти и докторанти.

4.3. Приноси (научни, научно априложни, приложни)

Научната продукция на кандидата показва, че тя е един изграден, високо квалифициран учен, със съществени научни и научно-приложни приноси в областта на математическото и компютърно моделиране и приложения във важни задачи на изчислителната физика и биология, както в теоретичен, така и в приложен аспект. Научни, научно-приложни или приложни приноси могат да се намерят във всяка една от представените от д-р Лилкова публикации. Всички такива надлежно и разбираемо са описани от нея в Резюмета на научните публикации за участие в конкурса за доцент и Справка за оригинални научни и научно-приложни приноси, с която съм напълно съгласен и не считам за необходимо да преразказвам отново. Лично за мен, най-представителни са резултатите отнасящи се до:

- Изследванията и получените резултати в областта на молекулно моделиране на човешки интерферон гама и по специално: (а) конструирането на 3D модел на цялостната молекула на цитокина с добавени липсващите аминокиселинни остатъци от C-краищата; (б) резултатите, които показват каква е молекулярната основа на защитното действие на хепарина върху целостта на hIFN γ , както и инхибиторното му действие по отношение на свързването на цитокина с клетъчния му рецептор.
- Изследванията и получените резултати в областта на моделиране на антимикробни пептиди, и по специално изследването на поведението на антимикробния пептид индолицидин в разтвор.

- Разработване на външна библиотека за паралелни пресмятания с модела за неявен разтворител AGBNP2 (Analytical Generalized Born plus Non-Polar 2), при което е използвано приложение на алгоритъм на Поасон в пакета DL_POLY_4 като алтернатива на метода със суми на Евалд.

5. Оценка на личния принос на кандидата

Не се съмнявам в личния принос на кандидатката, във всяка една от представените публикации за участие в настоящия конкурс.

6. Критични бележки

Нямам критични бележки, които биха били съществени за определяне на моето становище и заключение по настоящия конкурс. Въпреки това ще отбележа няколко неща от техническо естество, някои от които най-малкото са затруднили моята работа при изготвянето на тази рецензия: (а) Структурирането на информацията за забелязаните от кандидата цитирания не подпомага извличането на наукометрична информация; (б) Имената на представените електронно файлове често не съответстват на тяхното съдържание, което затруднява откриването на нужната информация; (в) Няма ясна информация относно личното участие на кандидатката в научни конференции и изнесени от нея доклади. Въпреки, че изследванията, които са в научния интерес на Елена Лилкова са интердисциплинарни е добре, ако в бъдеще се публикуват и самостоятелни нейни статии.

7. Лични впечатления

Познавам Елена Лилкова от постъпването и в ИИКТ, в секция „Научни пресмятания“, както и нейната работа в рамките на PRACE (Partnership for Advanced Computing in Europe). Мога убедено да твърдя, че тя се изгради като един отличен, висококвалифициран специалист в областта на своята компетентност.

8. Заключение:

Всичко гореизложено формира в мен положително отношение към кандидата и предлагам *гл. ас. д-р Елена Боянова Лилкова* **ДА БЪДЕ ИЗБРАНА** за „ДОЦЕНТ“ по

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 биология)*”.

юли, 2022 г.

гр. София

Под

НА ОСНОВАНИЕ

ЗЗЛД