

## СТАНОВИЩЕ

по конкурс за заемане на академична длъжност „професор”,  
обявен в ДВ бр. 41/21.05.2019 г.

с единствен кандидат доц. д-р Невена Петрова Илиева-Литова

**Заявител за откриване на процедурата:** секция „Научни пресмятания” към Институт по информационни и комуникационни технологии - БАН

**Професионално направление:** 4.5. Математика

**Научна специалност:** Математическо моделиране и приложение на математиката (Приложения в изчислителната физика и биология)

**Член на НЖ:** проф. д-р Михаил Тодоров, кат. Числени методи и математическо моделиране, ФПМИ, ТУ – София, назначен със заповед 179/19.07.2019 г. на Директора на ИИКТ-БАН, София

### 1. Кратки биографични данни на кандидата

Доц. Невена Илиева е родена през 1957 г. в София. През 1985 г. се дипломира като магистър по физика във ФзФ на СУ „Св. Климент Охридски”. През 1988 г. защитава дисертация за ОНС „доктор” (кандидат на физико-математическите науки) в ОИЯИ - Дубна. В периода 1992-95 г. е на постдок позиция в Института по теоретична физика във Виена, а през 2003 г. придобива академичната длъжност „доцент” (ст.н.с.) в ИЯИЯЕ – София. Научната кариера на доц. Илиева продължава като гост-изследовател в Института по математическа физика „Шрьодингер” във Виена и Европейската организация за ядрени изследвания (CERN) в Женева. От 2015 г. е доцент в ИИКТ – София.

### 2. Общо описание на представените материали

Кандидатката е представила следните задължителни документи: професионална автобиография, пълен списък на научните трудове с техния импакт-фактор и избрани индексирани цитирания, с които участва в конкурса, подробна авторска справка за научните приноси по този конкурс, резюмета на научните трудове на български и английски език, копия от дипломи за ОНС „доктор”, свидетелства за академична длъжност „доцент”, списък на научно-изследователски проекти и конференции, в които кандидатката е участвала, списък на ръководени и защитили или в процедура за защита докторанти. Най-сетне удостоверение за стаж по специалността в България и декларация, че няма доказано по законоустановения ред плагиатство в научните трудове.

### **3. Обща характеристика на научно-изследователската, преподавателската и научно-приложната дейност**

Списъкът с публикации, с които кандидатката участва в конкурса, са 23. Всички те са публикувани след 2009 г. досега, т.е. след придобиване на академичната длъжност „ст.н.с. (доцент)”. След хабилитацията си през 2003 г. доц. Илиева има общо 72 публикации, в т.ч. 48 реферирани и индексирани. От тях 24 с импакт-фактор и 12 – с SJR. Поради интердисциплинарния характер на изследванията почти всички публикации са с 2 или 3 съавтори. От 2008 г. досега кандидатката има участие в 23 проекта, от които 12 международни вкл. и като ръководител и финансиращи организации ФНИ, МОН, БАН, РП7, Хоризонт 2020 и др. Наред с активната си научна дейност кандидатката развива и съпътстваща дейност в обучение на докторанти. Принос в това отношение е ръководството /консултирането на два проекта от програмата на БАН за подпомагане на кариерното развитие на младите учени (2016, 2017 г.) и съвместното ръководство на двама успешно защитили докторанти в Пекинския технологичен институт – Jin Dai (2016 г.) и Yanzhen Hou (2019 г.). Като преподавателска дейност би могло да се смята участието в подготовката на ръководство за работа с ко-процесора Intel Xeon Phi, както и лекциите за докторанти в Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ) – БАН.

### **4. Анализ на научните и научно-приложни приноси**

Доц.Илиева е представила подробна и впечатляваща авторска справка, в която са описани и обосновани авторските претенции за научни и научно-приложни приноси. Разгледаните проблеми могат да бъдат групирани в 4 основни направления: двумерни модели в квантова теория на полето; теоретико-полеви методи в теорията на кондензираното състояние; моделиране на структурата и динамиката на биомолекули и биомолекулни комплекси; високопроизводителни пресмятания.

В частност за конкурса тя е представила 23 публикации, условно групирани в 4 цикъла: Методи за моделиране, изследване и визуализация на структурата и динамиката на протеини: 9 статии, от които 3 в квартал Q1 (*Computers and Mathematics with Applications, Phys. Rev. E, Molecular BioSystems*), други 3 - в квартал Q2 и по една в квартали Q3 и Q4; In silico изследвания на имуноактивни молекули и комплекси: общо 10 статии, от които 2 статии в квартал Q1 (*Phys. Rev. E, Cells*), една статия в квартал Q2, 4 статии в квартал Q3, една статия в квартал Q4; Моделиране на физични процеси: 2 статии, като едната статия е в квартал Q2; Инструменти и техники за високопроизводителни пресмятания: 2 статии. Наукометричните показатели на тези трудове са впечатляващи: 748 т. по НАЦИД, общ IF=37.878, общ SJR=0.995.

**- Методи за моделиране, изследване и визуализация на структурата и динамиката на протеини**

Процесът на нагъване на протеините продължава да бъде един от най-важните нерешени проблеми в съвременната наука, отличаващ се с неговата сложност и изискващ интердисциплинарен подход. За целта се комбинират физични методи, изчислителни алгоритми, техники и ресурси. В основата е т.н. молекулярна динамика в комбинация с аналитични подходи, базирани на концепцията за интегрируеми модели и структурата на дискретното нелинейно уравнение на Шрьодингер, което допуска солитонни решения от тип кинкове (топологични солитони) и може да се представи в геометрични променливи (ъгли). МД е мощен метод за изследване на биологични молекули. Тя е техника за пресмятане и намиране на равновесни състояния и проследяване на транспортни процеси в класически динамични системи с много тела и се свежда до числено интегриране на Нютоновите уравнения на движението за всички атоми (частици) в системата с малка стъпка във времето. На базата на проведените симулации са получени важни резултати и прогнози за динамиката на различни видове белтъчни вериги (протеини) в термини на солитонни решения на обобщено ДНУШ. МД симулация на еволюцията установява преходни квазичастични осцилации, наподобяващи солитон от специален вид. Молекулно-динамичните симулации позволяват получаването на надеждни макроскопски данни за изследваните системи на базата на синтетичната информация на атомно ниво. Анализът и интерпретацията на тази информация са свързани с решаването на проблеми от принципен характер относно качеството на предоставените чрез МД симулациите данни. Това налага разработването на усъвършенствани методи за извличане на функционална информация от молекулно-динамичните данни. Такива методи са: на интервално-селективния RMSD анализ (lagged RMSD) като инструмент за преценка дали дадена МД симулация все още не е достатъчно продължителна (търси се установяване по времето); на пространствено-времево многостепенно консенсусно клъстеризиране (SMCC), който цели минимизиране на промените в разстоянията между атомите като целева функция. Съществена роля за осмислянето и интерпретацията на произволни резултати, особено на такива от *in silico* експерименти, играе тяхната адекватна визуализация. Формата на протеина може да бъде визуализирана с помощта на външна геометрия на дискретна частично-линейна крива, характеризирани в термини на външно определените ъгли на Рамачандран. В естествена координатна система (придружаващ триедър на Френе) е показано съществуването на две допълнителни, независими и присъщи геометрични структури. Разработен е нов метод за тримерна визуализация, който вместо външната геометрия използва вътрешната геометрия на страничните вериги. Подходът се основава на въвеждането на серия ортонормирани координатни системи по протежение на страничните вериги и проектиране на позициите на атомите върху единична сфера.

- ***In silico* изследвания на имуноактивни молекули и комплекси**  
Човешкият интерферон-гама (hIFN- $\gamma$ ) е важна имуномодулираща сигнална молекула. Увеличеното му производство, обаче, е свързано с етиологията на някои автоимунни заболявания. Иновативна идея за терапия на тези засега nelечими заболявания се състои в регулация на активността на ендогенния hIFN. Приведените по-долу резултати са свързани с работата на доц. Илиева по реализацията на тази идея в екип с колеги от Института по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ на БАН.

Проведена е серия от *in silico* изследвания, отново базирана на МД, допълнена с метадинамично изследване в пространството на избрани ъгли на усукване на гръбнака на протеина на 100 произволно избрани hIFN- $\gamma$  мутанта и са селектирани 12 от тях. Установена е висока степен на корелация между резултатите от молекулно-динамичните симулации и биологичните (лабораторните) данни, което потвърждава адекватността на разработената методика. С помощта на молекулно-динамични изследвания е показано, че маркерите потискат образуването на комплекс с hIFN- $\gamma$  рецептора. Разбирането в детайли на формирането и динамиката на тези процеси е от критична важност за опитите за модулиране на имунната активност на организма, както в положителна (при атакуването на вирусни и бактериални инфекции), така и в отрицателна (при борбата с автоимунните заболявания) посока. Приведените резултати предлагат отговор на някои ключови въпроси от гледна точка на математичното моделиране. Геометричните характеристики (площта на повърхнината, натегнатата върху осите на двете спирали и разстоянието между тях) са определени с помощта на сплайн-метод, разработен за анализ на кристалографската структура. Показано е, че при вариране на степента на интерполиращата функция тези характеристики са стабилни за неактивния комплекс и се променят при двата алореактивни комплекса; Показано е, че кривината на спиралните оси е чувствителна мярка, тясно свързана с динамичните промени във формата им в процеса на времевата еволюция на комплексите; За характеризирание на относителната ориентация и движенията на домейни са генерирани локални координатни системи (на основата на анализ на главните компоненти) и са определени направляващите косинуси и Ойлеровите ъгли. Понастоящем няма ефективна терапия за ред автоимунни заболявания и дори атеросклероза и пост-трансплантационната атеросклероза, свързани със свръхпродукция на човешкия интерферон-гама (hIFN). Целта на изследванията върху този белтък е разработването на нови биотерапевтици за потискане на активността на ендогенния hIFN $\gamma$  чрез комбиниране на два взаимодопълващи се подхода – рационален белтъчен дизайн и *in silico* молекулярно моделиране.

#### - **Моделиране на физични процеси**

Резултатите от това изследване имат основно научно-приложен характер в съвременната медицина. Конструирането на хибридна система за образна диагностика, която комбинира позитронно-емисионната

томография (PET) с ядрен магнитен резонанс (MRI) е сериозно предизвикателство, главно поради силното статично магнитно поле и градиентното магнитно поле, необходими за работата на MRI. Тези полета значително влошават параметрите на стандартните фотоумножители, използвани в повечето PET скенери. Съвместно с екип от ФзФ на СУ „Св. Кл. Охридски“ са направени подробни изследвания, обхващащи цялата последователност от аниhilацията на позитрона в тялото, през конверсията на генерираните фотони в електрони и до оптимизирането на добива на електрони в газа. За оптимизиране на дизайна на детектора са проведени симулации на ефективността на фотонните RPC детектори с различни конверторни материали и геометрия с пакета GEANT4. Създаден е работещ прототип на единичен детектор.

#### **- Инструменти и техники за високопроизводителни пресмятания**

Молекулярната динамика – най-амбициозният изчислителен подход за изследване на структурата и взаимодействията на биомолекулите – предоставя често недостъпна със съвременната експериментална техника информация за техните равновесни и транспортни свойства, което обяснява определянето на молекулно-динамичните симулации като *in silico* експерименти. Поради размера на изследваните обекти и продължителността на изучаваните процеси и явления, тези *in silico* експерименти изискват сериозни изчислителни ресурси на високопроизводителни системи (суперкомпютри). Някои от получените резултати са: Инсталиране на GEANT4 – основен софтуерен пакет за симулация на взаимодействия на йонизиращи частиците с веществото – на суперкомпютъра Avitohol @ BAS, като пример за високопроизводителна (HPC) хибридна архитектура от типа Intel Xeon & ко-процесор Intel Xeon Phi и изследване на производителността му; Участие в създаването на ръководство (Best Practice Guide) за работа с ко-процесора Intel Xeon Phi, което предоставя информация за архитектурата MIC на Intel и моделите за програмиране за ко-процесора Intel Xeon Phi.

Авторката е представяла резултати от своите изследвания многократно на различни научни форуми в страната и по света – Европа, Азия, Африка. Тя има впечатляващ брой презентации, вкл. и като ключов и пленарен лектор на най-авторитетни конференции.

За мен е несъмнено, че доц. Илиева владее до съвършенство и използва с лекота и професионализъм съответните математически методи и техники, необходими за качествено и количествено изучаване на тази сложна материя от интердисциплинарен характер.

#### **5. Значимост на приносите за науката и практиката. Отражение в трудовете на други автори**

Общият брой на цитатите е 170. Кандидатката е представила списък-извадка на 100 реномирани цитата, които цитират 32 нейни труда. Особено цитирана е работа [21] (*Eur. Phys. J. C*) – 11 цитата, [26] (*Theor.*

*Math. Phys.(Russian)* ) – 15 цитата, [53] (*Computational and Mathematical Methods in Medicine*) – 9 пъти, работа [54] (*Journal of Instrumentation*) – 10 пъти, работа [56] (*Best Practice Guide Intel Xeon Phi*) – 13 пъти. Цитатите са в топ-списания с висок IF и картили. От приложения списък може да се направи недвусмисления извод, че постиженията на кандидатката са значими и са добре известни и оценени от международната научна общност. От представената справка в НАЦИД и направеното сравнение се вижда нагледно, че приносите и активите на доц. Илиева няколкократно надвишават праговете стойности за АД „професор”.

## 6. Критични бележки и препоръки

Освен критериите, заложи в НАЦИД доц. Илиева е изпълнила и преизпълнила формалните параметри на ППЗРАСРБ и допълнителните нормативни актове в БАН, необходими за академичната длъжност „професор”: брой на научни трудове – 23 (общо 104) – всичките в рецензирани списания и издания; брой на цитирания – 170, всичките в чужди издания и 23 участия в научно-изследователски проекти в страната и в чужбина. Актуалността на развиваните научни направления, както и неуморната работа на доц. Илиева предполагат привличането на още млади хора към тази тематика и по-нататъшно обучение на докторанти. Необходимите ресурси за това са налице. Активната научно-изследователска дейност, големия брой участия с доклади и научни съобщения в национални и международни конференции и семинари в страната и чужбина, участие в научни и програмни комитети на конференции като рецензент, както и големият брой цитати (170 при изискуеми 40) - от всичко това е видно, че кандидатката изпълнява препоръчителните изисквания, заложи в ЗРАСРБ и всички съпътстващи и допълващи го подзаконови актове и правилници.

## 7. Лични впечатления

Познавам Невена Илиева от 2012 г. от срещите ми в ИЯИЯЕ, както и от конференциите AMiTaNS в Албена (2015 г. и досега) и BG SIAM, където тя участва дейно и привлече още няколко участника от ИИКТ и Пекиния технологичния институт, Китай. Познавам я и като независим и стриктен рецензент на трудовете на AMiTaNS. Впечатленията ми за нея са като за професионалист от високо качество, който е навлязъл дълбоко в една изключително трудна област и която е с важни резултати за съвременната медицина и биохимия.

## Заклучение

След като се запознах с цялостната научно-изследователска дейност на кандидата и като имам пред вид посочените в ЗРАСРБ и Правилника за приложението му в БАН, както и специфичните критерии и нормативни актове на ИИКТ, давам **положителна оценка** за цялостната работа.

Намирам за основателно да **предложа доц. д-р Невена Петрова Илиева-Литова** да заеме академичната длъжност Професор по 4.5. Математика, научна специалност „Математическо моделиране и приложение на математиката (Приложения в изчислителната физика и биология)” в ИИКТ-БАН.

**ЧЛЕН НА НЖ:**

**NOT FOR  
PUBLIC RELEASE**

Проф. д-р Михаил Тодоров  
кат. "Числени методи и Математическо моделиране",  
ФПМИ при ТУ - София

12 септември 2019 г.  
София