

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурса за доцент в професионално направление 4.5 Математика
(Математическо моделиране и приложение на математиката – приложения в
изчислителната физика и биология)
обявен в Държавен вестник, бр. 21 от 15. 03. 2022 г.

от проф. д-р **Анела Николова Иванова**
Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация,
член на научно жури назначено със заповед № 131 от 13.05.2022 г. на Директора
на Институт по информационни и комуникационни технологии, БАН

По обявения конкурс за нуждите на секция „Научни пресмятания с
Лаборатория по 3D дигитализация и микроструктурен анализ“ на Института по
информационни и комуникационни технологии (ИИКТ), Българска академия на
науките (БАН) е постъпила една кандидатура – на гл. ас. д-р Елена Боянова Лилкова.
На разположение са всички необходими документи по процедурата, както и
информация по редица допълнителни показатели свързани с конкурса.

Кандидатката е получила степен Магистър по медицинска физика в СУ „Св.
Климент Охридски“ през 2011 г. От 2015 г. е „доктор“ по Физика на атомите и
молекулите след успешно защитена дисертация на тема „Изследване на човешки
интерферон гама чрез молекулно-динамични симулации“, която е разработена във
Физически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“. От 2015 до
2017 г. е асистент и след това програмист в ИИКТ, БАН. През последните 4.5 години
работи в същия институт като главен асистент по Компютърно моделиране на
биологични молекули. Д-р Лилкова участва активно в разработване на изчислителни
инструменти в Националния център за върхови постижения в областта на
суперкомпютърните приложения и в паневропейския проект PRACE.

Д-р Лилкова е съавтор в общо 16 излезли от печат и 2 приети за печат научни
публикации в специализирани научни списания, 15 от които в списания с импакт
фактор или SJR. Пет методични разработки, в които е участвала, са публикувани в
информационния бюлетин PRACE whitepapers. От подадените за участие в конкурса 21
научни публикации (14 от които реферирани и индексирани в Web of Science и Scopus)
една (от група Г, Г.1) е била включена за получаване на ОНС „доктор“. Затова в
съгласие с чл. 29, ал. 1, т. 3, 4 от ЗРАСПБ всички подадени публикации са използвани
по-долу за обобщаване на научните приноси на кандидатката. В 6 от работите д-р
Лилкова е първи автор, а в 7 от тях е сред авторите за кореспонденция. Това показва
еднозначно нейния съществен принос към проведените изследвания. Част от статиите
са в специализирани в областта на молекулното моделиране международни списания:

Journal of Molecular Modeling (1 статия), Journal of Biomolecular Structure and Dynamics (1 статия), International Journal of Molecular Sciences (1 статия), а останалите са в списания с по-обща компютърна, математическа или физична насоченост. Публикациите, подадени за участие в конкурса, са получили до момента отзвук в научната литература с 30 цитата (Източник: Scopus) в международни реферирани издания. Общият брой независими цитирания на публикациите на д-р Лилкова според базата данни Scopus е 32. Кандидатката е била ръководител на два институционални проекта за млади учени и е участвала в един национален Център за върхови постижения, в една национална научна програма и в Европейската програма PRACE. Взела е участие и в 4 изследователски проекта по двустранно сътрудничество, 1 COST акция и 5 национални изследователски проекта. Резултати от научните изследвания на д-р Лилкова са отразени в 66 представяния на научни форуми (7 в чужбина, а останалите в България, като 21 от събитията в България са с международно участие). Кандидатката е била включена в организацията на 5 международни и 2 национални научни събития. Част е от редколегията на 4 поредици на Springer.

По отношение на изпълнението на минималните национални изисквания и допълнителните препоръчителни изисквания на БАН за заемане на академичната длъжност "доцент" д-р Лилкова е представила следните постижения (точките са дадени според националната/институционалната методика за пресмятане):

- група А - защитен дисертационен труд за получаване на ОНС "доктор" - 50 точки при изисквани 50 точки;

- група В - 4 научни публикации (1 в списание в Q2, 1 в издание в Q3 и 2 в такова само с SJR) – 165/110 точки при изисквани 100 точки;

- група Г - 17 научни публикации, които са различни от тези заместващи хабилитационния труд, 2 от тях в списания в Q1, 10 – само с SJR и 5, които не се реферират в базите данни упоменати в ППЗРАСРБ – 450/300 точки при изисквани 220 точки;

- група Д - 26 цитирания (към момента на подаване на документите) на публикациите представени за участие в конкурса – 208/156 точки при изисквани 60 точки;

От горното обобщение е видно, че кандидатката изпълнява или преизпълнява минималните национални и допълнителните изисквания във всички групи показатели. Всички наукометрични данни покриват общите изисквания на ЗРАСРБ и Правилниците за приложението му, както и допълнителните препоръчителни изисквания на ИИКТ, БАН.

Научните изследвания на д-р Лилкова са фокусирани основно върху приложение на метода на класическата молекулна динамика за изследване на структурата и взаимодействията на биологично активни молекули.

Работите, представени вместо хабилитационен труд, са посветени на изучаване на фрагменти от човешкия интерферон гама протеин (hIFN- γ). В две от изследванията (В.1 и В.4) се моделира нагъването на част от С-края на протеина и се проследява свързването на hIFN- γ с хепарин и негови производни. За целта се извеждат и силови параметри за част от хепариновата молекула. Определят се ключови структурни характеристики на получените междумолекулни комплекси и се дава предложение за механизма на терапевтично действие на хепарин. В друго от изследванията (В.2) се разкрива влиянието на гликозилиране върху поведението на His6-FLAG пептид прикачен към N-края на hIFN- γ . В последната работа (В.3) се показва как гликозилирането стабилизира структурата на този цитокин. В документацията по конкурса не е представен хабилитационен труд, но е дадена справка за приносите, в която стегнато и ясно са открити постиженията от проведените изследвания.

Останалите научни публикации по конкурса могат да се класифицират в следните групи:

- изучаване на други аспекти от поведението на hIFN- γ (Г.1, Г.4, Г.9-Г.11)

Моделирани са голям брой мутации в протеина и е проследено влиянието им върху дължината на формираните α -спирали. Предложена е вторична структура на С-края на макромолекулата и е дадено енергетично подкрепено потвърждение на предпочетената от нея по-компактна конформация.

Изяснени са допълнителни фактори свързани с промяна на биологичната активност на hIFN- γ вследствие на гликозилиране или маркиране (tagging). Установено е здраво свързване на хепарин към два цитокина - hIFN- γ и IL-6, с което е обяснена инхибиращата способност на този лиганд и съответно противовъзпалителното му действие. Предложени са и олигозахаридни последователности, подобни на хепарин, които имат потенциал за още по-ефективно инхибиране на hIFN- γ .

- моделиране на структурата на пептиди с антимикробна активност в търсене на връзка с действието им в организма (Г.5-Г.8, Г.12)

Характеризирана е както първичната структура, така и пространствената конформация на антимикробни пептиди във воден разтвор. Предложено е обяснение на разликите в антимикробната активност на нативния магацин 2 и негов синтетичен аналог. Описана е агрегацията на индолицидин и бомбинин във воден разтвор и са приведени доводи в полза на механизъм на антимикробно действие след предварително агрегиране и повлияване на вторичната структура на пептидните молекули. Чрез профили на изменение на свободната енергия е установено предпочитание на серия от десет антимикробни пептида за разположение спрямо моделна бактериална клетъчна мембрана и е показано, че седем от тях могат да се

задържат в нея.

- разработване на изчислителни методики (Г.2, Г.14-Г.17)

Предложен е метод за ненасочено определяне на колективните променливи при метадинамични симулации на протеини, който се базира на най-инвариантната част от протеиновата структура.

Програмирана е библиотека с имплицитен модел за отчитане влиянието на разтворителя, която може да се вгражда в МД пакети и е заложена в DL_POLY_4. Създадена е и библиотека за DL_POLY_4, която предлага по-оптимално и гъвкаво пресмятане на електростатичните взаимодействия при понижена размерност на периодичните гранични условия. Разработен е и алгоритъм за паралелизиране на метода, който да се прилага ефективно на ф-копроцесори.

- проследяване на производителността на софтуерни пакети на HPC системи (Г.3, Г.13)

Изследвано е как се представя пакетът GEANT4 върху платформа с ф-копроцесори. Предложено е преодоляване на проблеми със скалируемостта на Gromacs при моделиране на големи биосистеми (което е постигнато в NAMD) чрез използване на времева стъпка с варираща големина.

Молекулните модели в проведените изследвания включват структурите на целевите биомолекули, които са солватирани в експлицитен разтворител вода, описан с модифициран TIP3P модел, и са поставени в периодични гранични условия. Прави добро впечатление, че при конструирането на моделите е обърнато специално внимание на особеностите в структурата на биомолекулите, които са свързани с активността им. Също така се използва подходяща йонна сила на разтворите. Приложени са стандартни биомолекулни силови полета, които са подходящи за описание на изследваните системи. Където е било необходимо са изведени и нови силови параметри чрез автоматизирани процедури. Работи се предимно на атомистично ниво, което позволява отчитане на всички специфични взаимодействия, има и едно изследване с окрупнено силово поле.

Изчислителните протоколи, използвани в изследванията, се базират на метода на класическата молекулна динамика. Предимство е прилагането на enhanced sampling методи (метадинамика и подход с пертурбация на свободната енергия) позволяващи оценка на изменението на свободната енергия в изследваните системи. Моделите са удачно подбрани, изчислителната методология е подходяща и е приложена като цяло много коректно. Прави добро впечатление хронологичното изчистване на изчислителните протоколи, напр. провеждане на МД симулациите при телесна, а не при стайна температура, тъй като това би могло да се отрази значимо на поведението на гъвкави биомолекули като протеините и захаридите. Друг пример е фиксирането на

дължините само на водород-съдържащите, а не на всички връзки в биомолекулите с цел да не се повлияе негативно на взаимодействията им, напр. на образуването на водородни връзки.

Приносите на изследванията са в няколко направления. Допълнена е информацията за структура на няколко биологично активни молекули с данни, които не са били достъпни експериментално, дадено е обяснение на молекулно ниво на експериментално наблюдавана биоактивност или промени в нея или са насочени експериментални изследвания чрез предварителен дизайн, предложени са нови съединения с потенциал за силен биологичен отклик или са изказани хипотези за механизъм на протичане на определени биопроцеси. Също така са запрограмирани полезни изчислителни модели и алгоритми. Всичко това добавя ново знание в съответните научни области.

Към кандидатката имам следния въпрос:

Във времето са проведени няколко молекулодинамични симулации с нарастваща дължина и изчерпателност, с които се постига нагъване на С-края на hIFN- γ . Има ли значими разлики в получената от различните симулации средна структура на тази част от протеина и ако да, какви са те?

Само в няколко от публикациите е открит личният принос на д-р Лилкова към проведените изследвания, но от представената по конкурса документация става ясно, че тя владее на професионално ниво използваната изчислителна методология, анализира в дълбочина проблемите в съответната научна област и има несъмнен капацитет да се развива като независим хабилиотиран учен. Тя работи успешно както в рамките на секция „Научни пресмятания с Лаборатория по 3D дигитализация и микроструктурен анализ“, така и като член на по-широки национални и международни екипи. Развива успешно и поддържа умения от няколко области на науката и технологиите – биология, физика, биоорганична химия, информатика и информационни технологии. Всичко това я очертава като перспективен член на общността на хабилиотираните изследователи в института.

В заключение, представените по конкурса материали покриват всички изисквания на ЗРАСРБ, Правилниците за прилагането му и допълнителните изисквания на ИИКТ, БАН за академичната длъжност „доцент“. Това ме мотивира да дам положителна оценка на кандидатурата на гл. ас. д-р Елена Лилкова и да гласувам „за“ избирането ѝ за заемане на тази длъжност.

06. 07. 2022 г.

Член на научното

На основание

ЗЗЛД