

Доц. д-р Невена Илиева

РЕЗЮМЕТА НА ПРЕДСТАВЕНИТЕ ЗА КОНКУРСА СТАТИИ

За участие в конкурса представям 23 статии от периода 2009 – 2019 гг, разпределени в отделните квартали по класификацията Journal Citation Reports на научната база данни Clarivate Analytics или с импакт-ранг по класификацията Scimago Journal Ranking както следва:

	брой	точки	IF	SJR
Q1	5	250	15.156	
Q2	5	200	10.980	
Q3	5	150	10.289	
Q4	2	48	1.453	
SJR	5	100		0.995
никое от горните	1	0		
	23	748	37.878	0.995

Тези статии са групирани в четири тематични цикъла:

(А) Методи за моделиране, изследване и визуализация на структурата и динамиката на протеини: статии P4, P7, P10, P12, P13, P15, P19, P20, P22, т.е. общо 9 статии, от които 3 статии в квартал Q1, 3 статии в квартал Q2, по една статия в квартали Q3 и Q4 и една статия с SJR;

(Б) In silico изследвания на имуноактивни молекули и комплекси: P2, P3, P8, P9, P11, P14, P16, P18, P21, P23, т.е. общо 10 статии, от които 2 статии в квартал Q1, една статия в квартал Q2, 4 статии в квартал Q3, една статия в квартал Q4 и две статии с SJR;

(В) Моделиране на физични процеси: P1, P5, т.е. 2 статии, като едната статия е в квартал Q2, а другата е с SJR;

(Г) Инструменти и техники за високопроизводителни пресмятания: P6, P17, т.е. 2 статии, от които една статия в списание с SJR и една електронна публикация с характер на ръководство/учебно пособие, широко цитирана в дисертации и дипломни работи от водещи европейски университети.

Това деление е в значителна степен условно, тъй като отделните цикли изследвания и решаваните научни проблеми взаимно се допълват и дори обуславят в идеен и методологичен план и са тясно свързани по отношение на дългосрочните цели и перспективи.

Оригиналните научни приноси в тези публикации са представени в *Авторска справка за научните и научно-приложни приноси*, приложена към документите по конкурса.

- 1. N. Ilieva, V. Kozhuharov, I. Lessigiarska, L. Litov, B. Pavlov, P. Petkov, *Development of a Novel PET Imaging System, Based on Resistive-Plate Chambers (RPC)***
in: CP1203, 7th Int. Conf. of the Balkan Phys. Union, A. Angelopoulos and T. Fildisis (eds.) (AIP, 2009; Melville, New York), pp. 820-825 (**SJR=0.16**)

Abstract

The Resistive Plate Chambers (RPC) are charged-particle detectors with excellent spatial and time resolution. Transforming them into gamma-quanta detectors opens the way towards their application as a basic element of a hybrid imaging system, which combines Positron Emission Tomography (PET) with Magnetic Resonance Imaging (MRI). We present results from the optimization of the RPC construction by means of GEANT4 simulations. Several different detector designs and converter materials are investigated to meet the objectives for a prospective RPCPET detector: maximal electron yield for 511 KeV photons and reduced efficiency for registration of lower-energy scattered photons. The efficiency of a multi-gap RPC detector is studied.

Резюме

Камерите със съпротивителна плоскост (RPC) са детектори за заредени частици с отлична пространствена и времева разделителна способност. Преобразуването им в гама-квантови детектори открива пътя към тяхното приложение като основен елемент на хибридна система за образна диагностика, която комбинира позитронно-емисионната томография (PET) с ядрен магнитен резонанс (MRI). Представяме резултатите от оптимизацията на конструкцията на RPC камерите чрез симулации с пакета GEANT4. Изследвани са няколко различни конструкции и конверторни материали, за да се постигнат необходимите показатели за бъдещ RPCPET детектор: максимален добив на електрони за фотони с енергия 511 KeV и намалена ефективност за регистриране на разсеяни фотони с по-ниска енергия. Изследвана е ефективността на многопроцепен RPC детектор.

- 2. E. Lilkova, G. Nacheva, P. Petkov, P.St. Petkov, S. Markov, N. Ilieva, and L. Litov, *Metadynamics study of mutant human interferon gamma forms***
Computers and Mathematics with Applications (CAMWA) 64 (2012) 272-277 (**IF=2.069; Q1**)

Abstract

Human interferon-gamma (hIFN- γ) is an important antiviral and immunomodulating signaling molecule. The upregulation of its production, however, is related to the etiology of certain autoimmune diseases. In the search for a mechanism for suppressing the hIFN γ biological activity, we investigated the possibility to obtain mutant derivatives of the protein, capable to bind to hIFN- γ cellular receptors, but lacking the ability to trigger the biological response inside the cell. In order to preserve the affinity to the receptor, the introduced mutations should not induce conformational changes in the secondary structure of the mutants. Molecular dynamics simulations were performed to study the secondary structure of 100 randomly chosen hIFN- γ derivatives with substitutions in amino acids 86–88. The stability of the local structure of all hIFN- γ forms was investigated by means of metadynamics. It was found that some of the mutated forms preserve the local secondary structure and show similar or higher stability of the mutated helix, compared to the native form. The 12 most promising mutants were suggested for experimental investigation.

Резюме

Човешкият интерферон-гама (hIFN- γ) е важна антивирусна и имуномодулираща сигнална молекула. Увеличеното му производство обаче е свързано с етиологията на някои автоимунни заболявания. В търсене на механизъм за потискане на биологичната активност на hIFN- γ , изследвахме възможността

за получаване на мутантни производни на протеина, способни да се свързват с клетъчните му рецептори, но без способността да задействат биологичния отговор вътре в клетката. За да се запази афинитета към рецептора, въведените мутации не трябва да индуцират конформационни промени във вторичната структура на мутантите. Бяха проведени молекулно-динамични симулации за изследване на вторичната структура на 100 произволно избрани hIFN- γ производни със замествания в аминокиселини 86-88. Стабилността на локалната структура на всички форми на hIFN- γ е изследвана с помощта на метадинамика. Беше установено, че някои от мутантните форми запазват локалната вторична структура и показват сходна или по-висока степен на устойчивост на мутираната спирала в сравнение с дивия тип. Дванадесетте най-обещаващи мутанта бяха предложени за експериментално изследване.

3. G. Nacheva, E. Lilkova, P. Petkov, P.St. Petkov, N. Ilieva, S. Markov, S. Petrov, I. Ivanov, and L. Litov,

In silico studies on the stability of human interferon-gamma mutants

Biotechnol. and Biotechnol. Eq. **26** (2012) 200-204 (IF=0.662; Q4)

Abstract

Human interferon-gamma (hIFN γ) is a key cytokine in the realisation of cellular immunity. It accomplishes its biological activity upon binding to a specific cell receptor thus inducing the JAK/STAT1 signal transduction pathway. Two putative NLS sequences were pointed out to assist in the translocation of STAT1 into the nucleus. In order to employ mutational analysis for study the biological significance of the polybasic sequence Lys86-Lys87-Lys88 belonging to the upstream putative NLS, hIFN γ mutants with preserved structure and intact binding affinity to cell receptor need to be selected. To this end *in silico* studies of molecular stability of hIFN γ mutants was performed. The potential conformational changes in the structure of the mutant proteins were investigated employing molecular dynamics simulations. The free energy surface of Lys86 backbone torsion angles space in hIFN γ wild type and mutants was analyzed using metadynamic model. The obtained *in silico* results were verified by construction of selected mutant recombinant hIFN γ proteins, which were analysed for biological activity. To judge for the secondary structure of the mutants the affinity to the cell receptor was investigated. High correlation between results of the molecular dynamics simulations and biological data was obtained.

Резюме

Човешкият интерферон-гама (hIFN γ) е ключов цитокин за осъществяване на клетъчния имунитет. Той изпълнява своята биологична функция при свързване със специфичен клетъчен рецептор, като по този начин индуцира JAK/STAT1 сигнален пренос. Две предполагаеми NLS последователности подпомагат транслокацията на STAT1 в ядрото. За провеждане на мутационен анализ за изследване на биологичната значимост на полибазичната последователност Lys86-Lys87-Lys88, принадлежаща към възходящата предполагаема NLS, трябва да се изберат hIFN γ мутанти със запазена структура и афинитет на свързване към клетъчния рецептор. За тази цел бяха проведени *in silico* изследвания на молекулната стабилност на мутантни форми на hIFN γ . Възможните конформационни промени в структурата на мутантните протеини бяха изследвани с помощта на молекулно-динамични симулации. Повърхнината на свободната енергия в пространството на ъглите на усукване на Lys86 в дивия тип и при мутантни форми бяха анализирани с помощта на метадинамичен модел. Получените *in silico* резултати бяха валидирани чрез конструиране на избрани мутантни рекомбинантни протеини и изследване на биологичната им активност. За преценка на вторичната структура на мутантите беше изследван афинитетът към клетъчния рецептор. Беше установена висока степен на корелация между резултатите от молекулно-динамичните симулации и биологичните данни.

- 4. W. Schreiner, R. Karch, B. Knapp and N. Ilieva,**
Relaxation Estimation of RMSD in Molecular Dynamics Immunosimulations
Comp. and Math. Methods in Medicine, Vol. 2012, Article ID 173521, 9 p. (IF=0.791; Q4)

Abstract

Molecular dynamics simulations have to be sufficiently long to draw reliable conclusions. However, no method exists to prove that a simulation has converged. We suggest the method of “lagged RMSD-analysis” as a tool to judge if an MD simulation has not yet run long enough. The analysis is based on RMSD values between pairs of configurations separated by variable time intervals Δt . Unless RMSD(Δt) has reached a stationary shape, the simulation has not yet converged.

Резюме

Молекулно-динамичните симулации трябва да са достатъчно дълги, за да може да бъдат направени надеждни заключения. Въпреки това, не съществува метод, който да докаже, че симулацията е сходяща. Предлагаме метода на интервално-селективния RMSD анализ (lagged RMSD) като инструмент за преценка дали дадена МД симулация все още не е достатъчно продължителна. Анализът се основава на стойностите на RMSD между двойки конфигурации, разделени с променливи интервали от време Δt . Симулацията е сходяща, ако функцията RMSD (Δt) е достигнала стационарна форма.

- 5. G. Georgiev, N. Ilieva, V. Kozhuharov, I. Lessigiarska, L. Litov, B. Pavlov, P. Petkov,**
Multigap RPC for PET: development and optimisation of the detector design
Journal of Instrumentation (JINST) 8 (2013) P01011 (IF=1.526; Q2)

Abstract

Transforming the resistive plate chambers from charged-particle into gamma-quanta detectors opens the way towards their application as a basic element of a hybrid imaging system, which combines positron emission tomography (PET) with magnetic resonance imaging (MRI) in a single device and provides non- and minimally- invasive quantitative methods for diagnostics. To this end, we performed detailed investigations encompassing the whole chain from the annihilation of the positron in the body, through the conversion of the created photons into electrons and to the optimization of the electron yield in the gas. GEANT4 based simulations of the efficiency of the RPC photon detectors with different converter materials and geometry were conducted for optimization of the detector design. The results justify the selection of a sandwich-type gas-insulator-converter design, with Bi or Pb as converter materials.

Резюме

Превръщането на камерите със съпротивителна плоскост от детектори за заредени частици в детектори за гама-кванти открива пътя към тяхното приложение като основен елемент на хибридна система за образна диагностика, която комбинира в едно устройство позитронно-емисионната томография (PET) с магнитно-резонансна томография (MRI), предлагайки неинвазивни или минимално-инвазивни количествени методи за диагностика. За тази цел направихме 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 бяха проведени симулации на ефективността на фотонните RPC детектори с различни конверторни материали и геометрия с пакета GEANT4. Резултатите оправдават избора на конструкция тип „сандвич“ (газ-изолатор-конвертор) с Bi или Pb като конверторни материали.

6. M. Barth, M. Byckling, N. Ilieva, S. Saarinen, M. Schliephake, and V. Weinberg (Editor)***Best Practice Guide Intel Xeon Phi, v1.1, 14-02-2014***PRACE-RI-BPG <http://www.prace-ri.eu/IMG/pdf/Best-Practice-Guide-Intel-Xeon-Phi.pdf>Abstract

This best practice guide provides information about Intel's MIC architecture and programming models for the Intel Xeon Phi coprocessor in order to enable programmers to achieve good performance of their applications. The guide covers a wide range of topics from the description of the hardware of the Intel Xeon Phi coprocessor through information about the basic programming models as well as information about porting programs up to tools and strategies how to analyze and improve the performance of applications.

Резюме

Това ръководство предоставя информация за архитектурата MIC на Intel и моделите за програмиране за ко-процесора Intel Xeon Phi, за да се даде възможност на програмистите да постигнат добра производителност на своите приложения. Ръководството обхваща широк спектър от теми от описанието на хардуера на ко-процесора Intel Xeon Phi през информация за основните модели на програмиране, както и за портиране на програми до инструменти и стратегии за анализ и подобряване на работата на приложенията.

7. Michael Kenn, Reiner Ribarics, Nevena Ilieva, Wolfgang Schreiner,***Finding Semi-Rigid Domains in Biomolecules by Clustering of Pair-Distance Variations***

BioMed Res. Internat. (Computational and Bioinformatics Techniques for Immunology) Vol. 2014 (2014), Art. ID 731325 (IF=1.579; Q3)

Abstract

Dynamic variations in the distances between pairs of atoms are used for clustering subdomains of biomolecules. We draw on a well-known target function for clustering and first show mathematically that the assignment of atoms to clusters has to be crisp, not fuzzy, as hitherto assumed. This reduces the computational load of clustering drastically, and we demonstrate results for several biomolecules relevant in immunoinformatics. Results are evaluated regarding the number of clusters, cluster size, cluster stability, and the evolution of clusters over time. Crisp clustering lends itself as an efficient tool to locate semi-rigid domains in the simulation of biomolecules. Such domains seem crucial for an optimum performance of subsequent statistical analyses, aiming at detecting minute motional patterns related to antigen recognition and signal transduction.

Резюме

Динамичните вариации в разстоянията между двойки атоми са използвани за групиране (клъстеризиране) на поддомейни (подобласто) в биомолекули. Ние използваме добре позната целева функция за клъстериране и първо показваме математически, че разпределенето на атомите към клъстерите трябва да бъде разграничително, а не размито, както се предполагаше досега. Това намалява драстично изчислителното натоварване при клъстеризирането, като ние демонстрираме резултати за няколко биомолекули, свързани с имуноинформатиката. Резултатите са оценени според броя, размера и стабилността на клъстерите, както и на еволюцията им във времето. Разграничителното клъстеризиране се представя като ефективен инструмент за локализиране на полутвърди области при симулацията на биомолекули. Такива области изглеждат от решаващо значение за оптимално изпълнение на последващи статистически анализи, с цел откриване на фини

двигателни моди, свързани с разпознаването на антигени и преноса на съответните сигнали към вътрешността на клетката (сигнална трансдукция).

8. Reiner Ribarics, Rudolf Karch, Nevena Ilieva, Wolfgang Schreiner,
Geometric Analysis of Allo-reactive HLA α -Helices

BioMed Res. Internat. (Computational and Bioinformatics Techniques for Immunology) Vol. 2014 (2014), Art. ID 943186 (IF=1.579; Q3)

Abstract

Molecular dynamics (MD) is a valuable tool for the investigation of functional elements in biomolecules, providing information on dynamic properties and processes. Previous work by our group has characterized static geometric properties of the two MHC α -helices comprising the peptide binding region recognized by T cells. We build upon this work and used several spline models to approximate the overall shape of MHC α -helices. We applied this technique to a series of MD simulations of alloreactive MHC molecules that allowed us to capture the dynamics of MHC α -helices' steric configurations. Here, we discuss the variability of spline models underlying the geometric analysis with varying polynomial degrees of the splines.

Резюме

Молекулната динамика (MD) е важен инструмент за изследване на функционални елементи в биомолекулите, осигуряващ информация за динамичните свойства и процеси. В предходни изследвания на групата ни бяха характеризира статични геометрични свойства на двете MHC α -спирали, оформящи свързващия пептида джоб, разпознаван от T клетките. На тази основа, с помощта на няколко сплайн модела, постигнахме приближено описание на общата форма на MHC α -спиралите. Приложихме тази техника към серия MD симулации на алореактивни MHC молекули, което ни позволи да уловим динамиката на пространствените конфигурации на MHC-спиралите. В тази работа обсъждаме вариациите в сплайн-моделите, на които се основава геометричния анализ, при вариране на степента на интерполиращите функции.

9. Reiner Ribarics, Michael Kenn, Rudolf Karch, Nevena Ilieva, Wolfgang Schreiner,
Geometry Dynamics of α -Helices in Different Class I Major Histocompatibility Complexes

Journal of Immunology Research, Vol. 2015 (2015), Article ID 173593, 20 pp. (IF=2.812; Q3)

Abstract

MHC α -helices form the antigen-binding cleft and are of particular interest for immunological reactions. To monitor these helices in molecular dynamics simulations, we applied a parsimonious fragment-fitting method to trace the axes of the α -helices. Each resulting axis was fitted by polynomials in a least-squares sense and the curvature integral was computed. To find the appropriate polynomial degree, the method was tested on two artificially modelled helices, one performing a bending movement and another a hinge movement. We found that second-order polynomials retrieve predefined parameters of helical motion with minimal relative error. From MD simulations we selected those parts of α -helices that were stable and also close to the TCR/MHC interface. We monitored the curvature integral, generated a ruled surface between the two MHC α -helices, and computed interhelical area and surface torsion, as they changed over time. We found that MHC α -helices undergo rapid but small changes in conformation. The curvature integral of helices proved to be a sensitive measure, which was closely related to changes in shape over time as confirmed by RMSD analysis. We speculate that small changes in the conformation of individual MHC α -helices are part of the intrinsic dynamics induced by engagement with the TCR.

Резюме

МНС-спиралите образуват антиген-свързващия джоб и са от особен интерес за имунологичните реакции. За мониторинг на тези спирали в молекулно-динамични симулации приложихме метод за фрагментарно фитиране, маркиращ α -спиралните оси. Така получените оси бяха апроксимирани с полиноми в смисъл на най-малките квадрати и беше пресметната кривината им. За да се намери подходящата степен на полинома, методът беше тестван върху две изкуствено моделирани спирали, извършващи съответно огъващо и шарнирно движения. Установихме, че полиноми от втори ред възпроизвеждат предварително зададените параметри на движението на спиралите с минимална относителна грешка. От MD симулациите подбрахме онези части от α -спирали, които бяха стабилни и също така в близост до интерфейса TCR/МНС. Проследявайки кривината на спиралните оси, построихме направлявана повърхност между двете МНС α -спирали и пресметнахме интерхеликсните повърхнина и усукване в процеса на изменението им с времето. Установихме, че МНС α -спиралите претърпяват бързи, но незначителни промени в конформацията. Последващият RMSD анализ потвърди, че интегралът на кривината на спиралите се оказва чувствителна мярка, тясно свързана с динамичните промени във формата им. Предполагаме, че малките промени в конформацията на двете α -спирали от МНС комплекса са част от специфичната динамика, индуцирана от взаимодействието на комплекса с Т-клетъчния рецептор.

10. Nevena Ilieva, Jin Dai, Adam Sieradzan, and Antti Niemi,***Solitons and Protein Folding: An In Silico Experiment***

AIP Conf. Proc. 1684, 030006 (2015) (SJR=0.18)

Abstract

Protein folding is the process of formation of a functional 3D structure from a random coil — the shape in which amino-acid chains leave the ribosome. Anfinsen's dogma states that the native 3D shape of a protein is completely determined by protein's amino acid sequence. Despite the progress in understanding the process rate and the success in folding prediction for some small proteins, with presently available physics-based methods it is not yet possible to reliably deduce the shape of a biologically active protein from its amino acid sequence. The protein-folding problem endures as one of the most important unresolved problems in science; it addresses the origin of life itself. Furthermore, a wrong fold is a common cause for a protein to lose its function or even endanger the living organism. Soliton solutions of a generalized discrete non-linear Schrödinger equation (GDNLSE) obtained from the energy function in terms of bond and torsion angles κ and τ provide a constructive theoretical framework for describing protein folds and folding patterns [2]. Here we study the dynamics of this process by means of molecular-dynamics simulations. The soliton manifestation is the pattern helix-loop-helix in the secondary structure of the protein, which explains the importance of understanding loop formation in helical proteins. We performed *in silico* experiments for unfolding one subunit of the core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein (PDB ID: 1AIK [3]) by molecular-dynamics simulations with the MD package GROMACS. We analyzed 80 ns trajectories, obtained with one united-atom and two different all-atom force fields, to justify the side-chain orientation quantification scheme adopted in the studies and to eliminate force-field based artifacts. Our results are compatible with the soliton model of protein folding and provide first insight into soliton-formation dynamics.

Резюме

Нагъването на протеини е процесът на формиране на функционална 3D структура от неструктурирана последователност – формата, в която аминокиселинните вериги напускат рибозомата. Според догмата на Анфинсен, естествената 3D форма на протеина е напълно определена от аминокиселинната последователност на протеина. Въпреки напредъка в разбирането на процеса и успеха при

прогнозиране на структурата за някои малки протеини, с наличните понастоящем модели и методи все още не е възможно надеждно да се изведе формата на биологично активен протеин от неговата аминокиселинна последователност. Проблемът за нагъването на протеините продължава да бъде един от най-важните неразрешени проблеми в науката; той засяга и произхода на самия живот. Освен това, погрешното нагъване е честа причина протеинът да изгуби своята функция или дори да застраши живия организъм. Солитонните решения на обобщеното дискретно нелинейно уравнение на Шрьодингер, получено от енергийната функция в термини на обобщени ъгли на кривина и усукване κ и τ , предлагат конструктивна теоретична рамка за описание на нагънати протеинови структури [2]. Тук изучаваме динамиката на този процес чрез молекулно-динамични симулации. Солитонът се проявява чрез последователност спирала-бримка-спирала във вторичната структура на протеина, което обяснява значението на разбирането на образуването на бримки в спиралните протеини. Ние проведохме *in silico* експерименти за разгъване на една субединица на основната структура на gp41 от гликопротеина на обвивката на вируса на СПИН (PDB ID: 1AIK [3]) чрез молекулно-динамични симулации с MD пакет GROMACS. Анализирахме 80 ns траектории, получени с три силови полета – едно с обединени атоми и две различни атомистични полета – за да валидираме схемата за количествена оценка на ориентацията на страничните вериги, приета в проучванията ни и да елиминираме артефактите, основани на полето. Резултатите ни се съгласуват със солитонния модел на нагъване на протеините и показват първи детайли от динамиката на формирането на солитони.

11. W. Schreiner, R. Karch, R. Ribarics, M. Cibena, and N. Ilieva,
Relative Movements of Domains in Large Molecules of the Immune System
Journal of Immunology Research, Volume 2015 (2015), Article ID 210675 (IF=2.812; Q3)

Abstract

Molecular dynamics was used to simulate large molecules of the immune system (major histocompatibility complex class I, presented epitope, T-cell receptor, and a CD8 coreceptor.) To characterize the relative orientation and movements of domains local coordinate systems (based on principal component analysis) were generated and directional cosines and Euler angles were computed. As a most interesting result, we found that the presence of the coreceptor seems to influence the dynamics within the protein complex, in particular the relative movements of the two α -helices, $G\alpha 1$ and $G\alpha 2$.

Резюме

Методът на молекулната динамика беше използвана за симулиране на големи молекули на имунната система (главен комплекс за тъканна съвместимост от I клас, представен епитоп, Т-клетъчен рецептор и CD8 корецептор). За характеризиране на относителната ориентация и движенията на домейни бяха генерирани локални координатни системи (на основата на анализ на главните компоненти) и бяха определени направляващите косинуси и Ойлеровите ъгли. Като най-интересен резултат, установихме, че присъствието на корецептор влияе върху динамиката на протеиновия комплекс, по-специално върху относителните движения на двете α -спирали, $G\alpha 1$ и $G\alpha 2$.

12. J. Dai, A.J. Niemi, J. He, A. Sieradzan, N. Ilieva,
Bloch spin waves and emergent structure in protein folding with HIV envelope glycoprotein as an example
Phys. Rev. E 93, 032409 (2016); (IF=2.366; Q1)

Abstract

We inquire how structure emerges during the process of protein folding. For this we scrutinize collective many-atom motions during all-atom molecular dynamics simulations. We introduce, develop, and employ

various topological techniques, in combination with analytic tools that we deduce from the concept of integrable models and structure of discrete nonlinear Schrödinger equation. The example we consider is an α -helical subunit of the HIV envelope glycoprotein gp41. The helical structure is stable when the subunit is part of the biological oligomer. But in isolation, the helix becomes unstable, and the monomer starts deforming. We follow the process computationally. We interpret the evolving structure both in terms of a backbone based Heisenberg spin chain and in terms of a side chain based XY spin chain. We find that in both cases the formation of protein supersecondary structure is akin the formation of a topological Bloch domain wall along a spin chain. During the process we identify three individual Bloch walls and we show that each of them can be modelled with a precision of tenths to several angstroms in terms of a soliton solution to a discrete nonlinear Schrödinger equation.

Резюме

Интересува ни възникването на структура в процеса на нагъване на протеините. За целта ние разглеждаме на атомно ниво колективни многочастични движения по време на атомистични молекулно-динамични симулации. Въвеждаме, развиваме и използваме различни топологични техники, в комбинация с аналитични подходи, базирани на концепцията за интегрируеми модели и структурата на дискретното нелинейно уравнение на Шрьодингер. Примерът, който разглеждаме, е α -спирална субединица на гликопротеина gp41 от обвивката на вируса на СПИН. Спиралната структура е стабилна, когато субединицата е част от биологичния олигомер. Но в изолация спиралата става нестабилна и мономерът започва да се деформира. Ние следим процеса чрез числено моделиране и тълкуваме развиващата се структура както в термини на хайзенбергова спинова верига, базирана на гръбнака на протеина, така и в термини на XY спинова верига, базирана на страничните вериги. Установяваме, че и в двата случая образуването на вторичната структура на белтъка е сходно с образуването на топологична блохова доменна стена по спиновата верига. По време на процеса ние идентифицираме три отделни блохови стени и показваме, че всяка от тях може да бъде моделирана с точност от десети до няколко ангстрьома в термини на солитонно решение на дискретно нелинейно уравнение на Шрьодингер.

13. M. Kenn, R. Ribarics, N. Ilieva, M. Cibena, R. Karch, W. Schreiner,
Spatiotemporal multistage consensus clustering in molecular dynamics studies of large proteins
Molecular BioSystems, 2016, DOI: 10.1039/C5MB00879D (IF=2.781; Q1)

Abstract

The aim of this work is to find semi-rigid domains within large proteins as reference structures for fitting molecular dynamics trajectories. We propose an algorithm, multistage consensus clustering, MCC, based on minimum variation of distances between pairs of Ca-atoms as target function. The whole dataset (trajectory) is split into sub-segments. For a given sub-segment, spatial clustering is repeatedly started from different random seeds, and we adopt the specific spatial clustering with minimum target function: the process described so far is stage 1 of MCC. Then, in stage 2, the results of spatial clustering are consolidated, to arrive at domains stable over the whole dataset. We found that MCC is robust regarding the choice of parameters and yields relevant information on functional domains of the major histocompatibility complex (MHC) studied in this paper: the α -helices and β -floor of the protein (MHC) proved to be most flexible and did not contribute to clusters of significant size. Three alleles of the MHC, each in complex with ABCD3 peptide and LC13 T-cell receptor (TCR), yielded different patterns of motion. Those alleles causing immunological allo-reactions showed distinct correlations of motion between parts of the peptide, the binding cleft and the complementary determining regions (CDR)-loops of the TCR. Multistage consensus clustering reflected functional differences between MHC alleles and yields a methodological basis to increase sensitivity of

functional analyses of bio-molecules. Due to the generality of approach, MCC is prone to lend itself as a potent tool also for the analysis of other kinds of big data.

Резюме

Целта на тази работа е да се намерят полутвърди области в големи протеини като референтни структури за фитиране на молекулно-динамичните траектории. Предлагаме алгоритъм, многостепенно консенсусно клъстеризиране, МКК, базиран на минимално изменение на разстоянията между двойки Са-атоми като целева функция. Целият набор от данни (траекторията) се разделя на подсегменти. За даден подсегмент пространственото клъстеризиране се провежда многократно, с различни стойности на случайния генератор и приемаме резултата с минимална стойност на целевата функция: описаният процес представлява първият етап на МКК. На втория етап резултатите от пространственото клъстеризиране се консолидират, за да се стигне до домейни, стабилни за целия набор от данни. Установихме, че методът МКК е стабилен по отношение на избора на параметри и дава достоверна информация за функционалните области на главния комплекс на тъканна съвместимост (МНС), изследван в тази статия: α -спиралите и β -листното дъно на протеина (МНС) се оказаха най-гъвкави и не участват в клъстери със значим размер. Три алела на МНС, всеки в комплекс с ABCD3 пептид и LC13 Т-клетъчен рецептор (TCR), генерираха три различни модела на движение. Алелите, които предизвикват имунологични ало-реакции, показват ясни корелации на движението между части на пептида, свързващия джоб на комплекса и комплементарно определящите региони (CDR-примките) на TCR. Многостепенното консенсусно клъстеризиране отразява функционални различия между МНС алелите и дава методическа основа за повишаване на чувствителността на функционалните анализи на биомолекули. Поради общия характер на подхода, МКК методът има потенциала на мощен инструмент за анализ на други видове големи данни.

14. Nevena Ilieva, Elena Lilkova, Peicho Petkov, and Leandar Litov,

Semi-rigidity vs. flexibility in collective variables preselection for metadynamics studies of large proteins

AIP Conf. Proc. 1773, 110007 (2016) (SJR=0.16)

Abstract

In silico investigations of biological molecules rely on the adequate sampling of the systems' conformation space. In the case of large systems, this is a highly non trivial task, which requires the development and refinement of enhanced sampling techniques. Metadynamics — one of these techniques — is based on computation of the free energy of the system as a function of a small set of collective variables (CVs) that are assumed to be able to adequately describe the investigated process. No standard procedures or selection criteria exist for the selection of the optimal set of collective variables. The purpose of our work is to develop a CV selection protocol based on the conformational rigidity of the protein in the most sensitive for the investigated process domains. The structure identification is performed using the spatiotemporal multistage consensus clustering (SMCC), with an appropriate selection of the algorithm parameters.

Резюме

In silico изследванията на биологични молекули зависят съществено от адекватното обхождане на конформационното пространство на системите. В случая на големи системи това е изключително нетривиална задача, която изисква разработване и усъвършенстване на техники за ускорено семплиране. Метадинамиката – една от тези техники – се основава на изчисляване на свободната енергия на системата като функция на малък набор от колективни променливи (CV), за които се предполага, че могат да опишат адекватно изследвания процес. Не съществуват стандартни процедури или критерии за избор на оптимален набор от колективни променливи. Целта на

изследванията ни е да разработим протокол за селекция на CV, основан на конформационната твърдост на протеина в най-чувствителните за изследвания процес области. Идентификацията на структурата се извършва, като се използва метода на пространствено-времево многостепенно консенсусно клъстеризиране (SMCC), с подходящ избор на параметрите на алгоритъма.

15. Jiaojiao Liu, Jin Dai, Jianfeng He, Antti J. Niemi, and Nevena Ilieva,
Multistage modeling of protein dynamics with monomeric Myc oncoprotein as an example
Phys. Rev. E 95, 032406 (2017) (IF=2.284; Q1)

Abstract

We propose to combine a mean-field approach with all-atom molecular dynamics (MD) into a multistage algorithm that can model protein folding and dynamics over very long time periods yet with atomic-level precision. As an example, we investigate an isolated monomeric *Myc* oncoprotein that has been implicated in carcinomas including those in colon, breast, and lungs. Under physiological conditions a monomeric *Myc* is presumed to be an example of intrinsically disordered proteins that pose a serious challenge to existing modeling techniques. We argue that a room-temperature monomeric *Myc* is in a dynamical state, it oscillates between different conformations that we identify. For this we adopt the C α backbone of *Myc* in a crystallographic heteromer as an initial ansatz for the monomeric structure. We construct a multisoliton of the pertinent Landau free energy to describe the C α profile with ultrahigh precision. We use Glauber dynamics to resolve how the multisoliton responds to repeated increases and decreases in ambient temperature. We confirm that the initial structure is unstable in isolation. We reveal a highly degenerate ground-state landscape, an attractive set towards which Glauber dynamics converges in the limit of vanishing ambient temperature. We analyze the thermal stability of this Glauber attractor using room-temperature molecular dynamics. We identify and scrutinize a particularly stable subset in which the two helical segments of the original multisoliton align in parallel next to each other. During the MD time evolution of a representative structure from this subset, we observe intermittent quasiparticle oscillations along the C-terminal α helix, some of which resemble a translating Davydov's Amide-I soliton. We propose that the presence of oscillatory motion is in line with the expected intrinsically disordered character of *Myc*.

Резюме

Предлагаме да се комбинира подход на средно поле с атомистична молекулна динамика (МД) в многостепенен алгоритъм, който позволява моделиране на нагъването и динамиката на протеините в много дълги времеви интервали, но с прецизност на атомно ниво. Като пример, ние изследваме изолиран мономерен *Мус* онкопротеин, свързан с възникването на карциноми, включително тези на дебелото черво, гърдата и белите дробове. Предполага се, че при физиологични условия мономерният *Мус* е сред примерите за присъщо неструктурирани протеини, чието моделиране е предизвикателство за съвременните моделни подходи и техники. Нашето твърдение е, че при стайна температура мономерният *Мус* се намира в динамично състояние, осцилирайки между различни конформации, които ни се удаде да идентифицираме. За да достигнем до този резултата, ние използваме конформацията на C α атомите от гръбнака на *Мус* в кристалографски хетеромер като първоначален анзац за мономерната структура. За описание на C α профила с ултрависока точност конструираме мултисолитон на съответната свободна енергия на Ландау. Използваме глауберова динамика, за определяне на поведението на мултисолитона при многократни цикли на повишаване и понижаване на околната температура. Наблюденията ни потвърждават нестабилността на началната структура в изолирано състояние и разкриват силно изроден енергиен ландшафт на основното състояние, атрактор, към който глауберовата динамика конвергира в границата на изчезваща околна температура. За анализ на температурната стабилност на този глауберов атрактор, използваме

молекулна динамика. Идентифицираме и изследваме в детайли особено стабилно подмножество, в което двата спирални сегмента на оригиналния мултисолитон се ориентирани успоредно един на друг. Молекулно-динамичната симулация на еволюцията във времето на представителна структура от тази подгрупа, установява преходни квазичастични осцилации по С-крайната α -спирала, някои от които наподобяват транслиращ давидовски Амид-I солитон. Намираме, че наличието на колебателно движение е в съответствие с очаквания присъщо неструктуриран характер на *Мус*.

16. E. Krachmarova, M. Tileva, E. Lilkova, P. Petkov, K. Maskos, N. Ilieva, I. Ivanov, L. Litov and G. Nacheva,

His-FLAG Tag as a Fusion Partner of Glycosylated Human Interferon-Gamma and its Mutant: Gain or Loss?

BioMed Research International, Vol. 2017, Art ID 3018608, 12 p. (IF=2.583; Q2)

Abstract

In order to obtain glycosylated human interferon-gamma (hIFN γ) and its highly prone to aggregation mutant K88Q, a secretory expression in insect cells was employed. To facilitate recombinant proteins purification, detection, and stability the baculovirus expression vectors were constructed to bear N-terminal His6-FLAG tag. Although the obtained proteins were glycosylated, we found that their biological activity was 100 times lower than expected. Our attempts to recover the biological properties of both proteins by tag removal failed due to enterokinase resistance of the tag. Surprisingly, the tag was easily cleaved when the proteins were expressed in *E. coli* cells and the tag-free proteins showed fully restored activity. To shed light on this phenomenon we performed molecular dynamics simulations. The latter showed that the tags interact with the receptor binding domains and the flexible C-termini of the fusion proteins thus suppressing their complex formation with the hIFN γ receptor. We hypothesize that in the case of glycosylated proteins the tag/C-terminal interaction positions the FLAG peptide in close proximity to the glycans thus sterically impeding the enterokinase access to its recognition site.

Резюме

За получаване на гликозилиран човешки интерферон-гама (hIFN γ) и неговия силно предразположен към агрегация мутант K88Q е използвана секреторна експресия в клетки от насекоми. За да се улесни пречистването, детекцията и стабилността на рекомбинантните протеини, векторите на експресиране на бакуловирус се конструират така, че да носят N-терминален His6-FLAG маркер. Въпреки че получените протеини са гликозилирани, открихме, че тяхната биологична активност е 100 пъти по-ниска от очакваното. Опитите ни за възстановяване на биологичните свойства на двата протеина чрез отстраняване на маркера се оказаха неуспешни поради резистентността му към ентерокиназата. Изненадващо, маркерът беше безпроблемно отстранен, когато протеините бяха експресирани в клетки на *E. Coli* и освободените от маркера белтъците показаха напълно възстановена активност. За да си обясним този феномен, прибегнахме към компютърно моделиране с помощта на молекулно-динамични симулации. Те показаха, че маркерите взаимодействат с областите на свързване на интерферона към рецепторните му и с гъбкавите С-краища на рекомбинантните протеини, като по този начин подтискат образуването на комплекс с hIFN γ рецептора. Предполагаме, че в случая на гликозилирани протеини взаимодействието маркер – С-край позиционира маркиращия пептид в непосредствена близост до гликаните, като по този начин стерично възпрепятства достъпа на ентерокиназата до неговото място на разпознаване.

- 17. Nevena Ilieva, Elena Lilkova, Leandar Litov, Borislav Pavlov, Peicho Petkov, On the Use of Large Intel Xeon Phi Clusters for GEANT4-based Simulations**
Cybernetics and Information Technologies, Vol. 17, Nr. 5 (2017) 101–109 (SJR=0.2)

Abstract

GEANT4 is the basic software for fast and precise simulation of particle interactions with matter. Along the way towards enabling the execution of GEANT4 based simulations on hybrid High Performance Computing (HPC) architectures with large clusters of Intel Xeon Phi co-processors, we study the performance of this software suit on the supercomputer system Avitohol@BAS. Some practical scripts are collected in the supplementary material shown in the appendix.

Резюме

GEANT4 е основен софтуер за бърза и прецизна симулация на взаимодействия на частиците с веществото. С цел бъдещо провеждане на симулации, базирани на GEANT4, на високопроизводителни (HPC) хибридни архитектури с големи кълстери от ко-процесори Intel Xeon Phi, изучаваме работата на този софтуерен пакет на суперкомпютъра Avitohol@BAS. В приложението са приведени някои полезни скриптове.

- 18. Peicho Petkov, Elena Lilkova, Nevena Ilieva, Genoveva Nacheva, Ivan Ivanov, and Leandar Litov,**

Computational modelling of the full length hIFN- γ homodimer

In: Lirkov I., Margenov S. (eds) Large-Scale Scientific Computing. LSSC 2017. Lecture Notes in Computer Science, vol 10665, pp 544-551. (Springer, Cham, 2018) (SJR=0.252)

Abstract

Human interferon gamma (hIFN- γ) is an important signalling molecule, which plays a key role in the formation and modulation of immune response. The controversial conclusions concerning the function of hIFN- γ C-termini as well as the lack of structural information about this domain motivated us to perform molecular dynamics simulations in order to model the structure of the hIFN- γ C-terminal part. The simulations were carried out with the CHARMM22 force field, starting from a fully extended conformation of the C-termini. They showed unambiguously that the C-termini tend to approach the globular part of the protein, so that the whole hIFN- γ molecule adopts a more compact conformation. The energetic favourability of the more compact conformations of the whole cytokine was also confirmed by means of free energy perturbation simulations.

Резюме

Човешкият интерферон гама (hIFN- γ) е важна сигнална молекула, която играе ключова роля за формирането и модулирането на имунния отклик. Противоречивите заключения относно функцията на С-краищата на молекулата на hIFN- γ , както и липсата на структурна информация за този домейн, ни мотивираха да проведем молекулно-динамични симулации, за да моделираме структурата на С-терминалната част. Симулациите бяха извършени със силовото поле CHARMM22, започвайки от напълно разгъната конформация на С-краищата. Те недвусмислено показаха, че С-краищата са склонни да приближават глобулата на протеина, така че цялата hIFN- γ молекула приема по-компактна конформация. Чрез пертурбативни симулации на свободната енергия беше потвърдено, че по-компактните конформации на целия цитокин са по-благоприятни в енергетично отношение.

**19. P. Petkov, R. Marinova, V. Kochev, N. Ilieva, E. Lilkova, and L. Litov,
*Computational Study of Solution Behavior of Magainin 2 Monomers***

Journal of Biomol. Struct. and Dynamics, Vol.37(5) (2019) 1231–1240 (IF=3.107; Q2)

Abstract

Antimicrobial peptides (AMPs) play crucial role as mediators of the primary host defense against microbial invasion. They are considered a promising alternative to antibiotics for multidrug resistant bacterial strains. For complete understanding of the antimicrobial defense mechanism, a detailed knowledge of the dynamics of peptide-membrane interactions, including atomistic studies on AMPs geometry and both peptide and membrane structural changes during the whole process is a prerequisite. We aim at clarifying the conformation dynamics of small linear AMPs in solution as a first step of *in silico* protocol for establishing a correspondence between certain amino-acid sequence motifs, secondary structure elements, conformational dynamics in solution and the intensity and mode of interaction with the bacterial membrane. To this end, we use molecular dynamics simulations augmented by well-tempered metadynamics to study the free-energy landscape of two AMPs with close primary structure and different antibacterial activity – the native magainin 2 (MG2) and an analog (MG2m, with substitutions F5Y and F16W) in aqueous solution. We observe that upon solvation, the initial α -helical structures change differently. The native form remains structured, with three shorter α -helical motifs, connected by random coils, while the synthetic analog tends predominantly to a disordered conformation. Our results indicate the importance of the side-chains at positions 5 and 16 for maintaining the solvated peptide conformation. They also provide a modeling background for recent experimental observations, relating the higher α -helical content in solution (peptide pre-folding) in the case of small linear AMPs to a lower antibacterial activity.

Резюме

Антимикробните пептиди (АМП) играят решаваща роля като медиатори на първичната защита на гостоприемника срещу микробна инвазия. Те се считат за обещаваща алтернатива на антибиотиците при мулти-резистентни бактериални щамове. За пълно разбиране на антимикробния защитен механизъм е необходимо задълбочено познаване на динамиката на пептидно-мембранните взаимодействия, включително атомистични изследвания върху геометрията на АМП и пептидните и мембранните структурни промени по време на целия процес. Стремещт ни е да изясним конформационната динамика на малките линейни АМП в разтвор като първа стъпка от *in silico* протокола за установяване на съответствие между някои аминокиселинни мотиви, вторични структурни елементи, конформационна динамика в разтвора и интензивност и начин на взаимодействие с бактериалните мембрана. За тази цел използваме молекулно-динамични симулации, допълнени от темперирана метадинамика, за да изследваме ландшафта на свободната енергия на два антимикробни пептида с близка първична структура и различна антибактериална активност – нативния магаин 2 (MG2) и негов аналог (MG2m, със замествания F5Y и F16W) във воден разтвор. Отбелязваме, че при солватация първоначалните α -спирални структури се променят различно. Дивият тип остава структуриран, с три по-къси α -спирални мотива, свързани със случайни извивки, докато синтетичният аналог има тенденция предимно към неопределена конформация. Нашите резултати показват важността на страничните вериги в позиции 5 и 16 за поддържане на пептидната конформация в разтвор. Те също така предоставят аргументи в подкрепа на неотдавнашни експериментални наблюдения, свързващи по-високото α -спирално съдържание в разтвора (предварително нагъване на пептида) в случая на малки линейни АМП с по-ниска антибактериална активност.

- 20. Yanzhen Hou, Jin Dai, Jianfeng He, Antti J, Niemi, Xubiao Peng, Nevena Ilieva,**
Intrinsic protein geometry with application to non-proline cis peptide planes
J. Mathematical Chemistry, Vol 57(1) (2019) 263–279 (IF=1.882; Q2)

Abstract

The shape of a protein can be modeled by the C α atoms of its backbone, the mathematical description employing the notion of extrinsic geometry of a discrete piecewise linear chain. We advance differential geometry of a natively framed discrete chain to argue the existence of two additional, independent and intrinsic geometric structures, provided by the peptide planes and side chains, respectively. We develop our general methodology within a case study: analysis of the intrinsic geometry of atoms that are located around a non-proline *cis* peptide plane. We show that the native peptide plane framing allows for revealing of atomic positions anomalies. That way, we identify a number of entries that display such anomalies around their non-proline *cis* peptide planes within the ultrahigh-resolution structures in PDB. We propose that our approach can be extended into a visual analysis and refinement tool that is applicable even when resolution is limited or data is incomplete, for example when there are atoms missing in an experimental construct.

Резюме

Формата на протеина може да бъде моделирана от C α атомите на неговия гръбнак, като математическото описание използва понятието за външна геометрия на дискретна частично-линейна крива. Ние използваме диференциалната геометрия на дискретна крива с естествена координатна система, за да обосновем съществуването на две допълнителни, независими и присъщи геометрични структури, осигурени съответно от пептидните равнини и страничните вериги. Ние разработваме нашата обща методология на конкретен пример: анализ на вътрешната геометрия на атомите, разположени около пептидните равнини в *cis* конформация, които не съдържат пролин. Ние показваме, че естествената координатна система, свързана с пептидната равнина, позволява да се разкрият аномалии в атомните позиции. По този начин идентифицираме редица структури, показващи такива аномалии около техните пептидни равнини в *cis* конформация, които не съдържат пролин, сред структурите със свръхвисока резолюция в PDB. Считаме, че в бъдеще подходът ни може да бъде разширен до инструмент за визуален анализ и прецизиране, който е приложим дори когато резолюцията е ограничена или данните са непълни, например когато липсват атоми в експерименталната конструкция.

- 21. E. Lilkova, P. Petkov, N. Ilieva, E. Krachmarova, G. Nacheva and L. Litov,**
Molecular modeling of the effects of glycosylation on the structure and dynamics of human interferon-gamma
J. Molecular Modeling, Vol 25(5) (2019) Art. 127 (IF=1.507; Q3)

Abstract

Natural hIFN γ is a glycoprotein with two N-glycosylation sites in each monomer chain, which are independently and differentially glycosylated. Although glycosylation is not necessary for the activity of the cytokine, it was proposed that it protects the cytokine from proteolytic degradation and thus extends its circulatory half-life. Here, we report the development of model structures of glycosylated full-length native hIFN γ homodimers. Our aim is to shed light on the mechanism through which glycosylation preserves the integrity of the cytokine molecule. To this end, we employ molecular dynamics simulations to study the interaction of the carbohydrate chains with the receptor-binding sites in the cytokine and with its flexible highly positively charged C-termini. The glycans interact primarily with the globular part of the protein, but also occasionally form contacts with the solvent-exposed and sensitive to proteases C-terminal tails. We show

that the glycans restrict the C-termini wagging motion into the solvent, limit their flexibility and keep them closer to the α -helical globule of hIFN γ , thus possibly protecting them from proteolytic processing.

Резюме

Естественят hIFN γ е гликопротеин с две позиции за N-гликозилиране във всяка мономерна верига, които са независимо и диференциално гликозилирани. Въпреки че гликозилирането не е необходимо за активността на цитокина, има предложения, че той защитава цитокина от хидролиза и по този начин удължава живота му в кръвния ток. В настоящата работа представяме разработването на моделни структури на гликозилирани хомодимери на дивия тип hIFN γ в пълната им дължина. Целта ни е да постигнем по-добро разбиране на механизма, чрез който гликозилирането запазва целостта на цитокиновата молекула. За изследване на взаимодействията на въглеводородните вериги с рецептор-свързващите места в цитокина и с неговата гъвкава силно положително заредена С-крайна част използваме молекулно-динамични симулации. Гликаните взаимодействат предимно с глобулата на протеина, но също така понякога образуват контакти с изложените на разтворител и чувствителни към протеази С-крайни опашки. Ние показваме, че гликаните ограничават движението на С-краищата в разтворителя, ограничават тяхната гъвкавост и ги държат по-близо до α -спиралната глобула на hIFN γ , като по този начин могат да ги предпазват от хидролизиране.

22. Yanzhen Hou, Antti J. Niemi, Xubiao Peng, Nevena Ilieva, Myoglobin Ligand Gate Mechanism Analysis by a Novel 3D Visualization Technique J. Mathematical Chemistry, Vol 57(6) (2019) 1586–1597 (IF=1.882; Q2)

Abstract

A protein is commonly visualized as a discrete piecewise linear curve, conventionally characterized in terms of the extrinsically determined Ramachandran angles. However, in addition to the extrinsic geometry, the protein has also two independent intrinsic geometric structures, determined by the peptide planes and the side chains respectively. Here we develop a novel 3D visualization method that instead of the extrinsic geometry utilizes the intrinsic geometry of side chains. We base our approach on a series of orthonormal coordinate frames along the protein side chains in combination with a mapping of the atoms positions onto a unit sphere, for visualization purposes. We develop our methodology in terms of an example, by analyzing the acidity dependence of the presumed myoglobin ligand gate. In the literature, the ligand gate is often asserted to be highly localized at the distal histidine, its functioning being regulated by environmental changes. Thus, we investigate whether any pH dependence can be detected in the orientation of the distal and proximal histidine residues, using existing crystallographic data. We observe no pH dependence, in support of the alternative proposals that the ligand gate is more complex and might even be located elsewhere. Our methodology should help the planning of future myoglobin structure experiments, to identify the ligand gate position and its mechanism. More generally, our methodology is designed to visually depict the spatial orientation of side chain covalent bonds in a protein. As such, it can be eventually advanced into a general visual 3D tool for protein structure analysis for purposes of prediction, validation and refinement. It can serve as a complement to widely used visualization suites such as VMD, Jmol, PyMOL and others.

Резюме

Протеините обикновено се визуализират като дискретни частично-линейни криви, характеризирани в термини на външно определените ъгли на Рамачандран. В допълнение към външната геометрия, обаче, протеинът има и две независими вътрешни геометрични структури, определени съответно от пептидните равнини и страничните вериги. Тук разработваме нов метод за тримерна визуализация, който вместо външната геометрия използва вътрешната геометрия на страничните вериги. Нашият подход се основава на серия ортонормирани координатни системи по протежение на страничните

вериги в комбинация с проектиране на позициите на атомите върху единична сфера, за целите на визуализацията. Разработваме методологията си на конкретен пример, като анализираме киселинната зависимост на предполагаемия лиганден портал в молекулата на миоглобина. В литературата е разпространено мнението, че този портал е локализиран около дисталния (далечния) хистидин и функцията му се регулира от изменения в условията на средата. Затова изследваме дали може да се открие зависимост от рН в ориентацията на дисталния (далечния) и проксималния (близкия) хистидинови остатъци на базата на съществуващите кристалографски данни. Резултатите ни не говорят за съществуването на такава зависимост, в подкрепа на алтернативни предположения, че порталът е с по-комплексна природа и дори може да се намира на друго място. Нашата методология може да насочи планирането на бъдещи структурни експерименти за идентифициране на позицията и механизма на действие на този портал. По-общо, нашата методология е предназначена да изобразява визуално пространствената ориентация на ковалентните връзки на страничните вериги в протеина. Като такава, тя може в крайна сметка да бъде надградена до общ визуален 3D инструмент за анализ на протеинова структура с цел прогнозиране, валидиране и прецизиране. Тя може да послужи като допълнение към широко използвани визуализационни пакети като VMD, Jmol, PyMOL и други.

23. Claudia Stocsits, Rudolf Karch, Nevena Ilieva, Wolfgang Schreiner,
Intramolecular domain movements of free and bound pMHC and TCR proteins: A molecular dynamics simulation study

Cells, 8 (2019) 720 (IF=5.656; Q1)

Abstract

The interaction of antigenic peptides (p) and major histocompatibility complexes (pMHC) with T-cell receptors (TCR) is one of the most important steps during the immune response. Here we present a molecular dynamics simulation study of bound and unbound TCR and pMHC proteins of the LC13-HLA-B*44:05-pEEYLQAFTY complex to monitor differences in relative orientations and movements of domains between bound and unbound states of TCR-pMHC. We generated local coordinate systems for MHC α 1- and MHC α 2-helices and the variable T-cell receptor regions TCR V α and TCR V β and monitored changes in the distances and mutual orientations of these domains. In comparison to unbound states, we found decreased inter-domain movements in the simulations of bound states. Moreover, increased conformational flexibility was observed for the MHC α 2-helix, the peptide, and for the complementary determining regions of the TCR in TCR-unbound states as compared to TCR-bound states.

Резюме

Взаимодействието на антигенни пептиди (p) и главни комплекси на тъканна съвместимост (pMHC) с Т-клетъчни рецептори (TCR) е един от най-важните етапи по време на имунния отговор. Представяме резултатите от молекулно-динамично изследване на свързани и свободни TCR и pMHC протеини от комплекса LC13-HLA-B*44:05-pEEYLQAFTY за наблюдение на разликите в относителните ориентации и движенията на домени между свързаните и несвързаните състояния на TCR-pMHC. Генерирахме локални координатни системи за MHC α 1- и MHC α 2-спиралите и за променливите области на Т-клетъчния рецептор – TCR V α и TCR V β и наблюдавахме промените в разстоянията и взаимните ориентации на тези домени. Открихме намалени движения между домовете при симулациите на свързаните състояния в сравнение със симулациите на несвързаните състояния. Освен това беше наблюдавана повишена конформационна подвижност на MHC α 2-спиралата, пептида и допълнителните определящи области на TCR в несвързаните състояния в сравнение с TCR-свързаните състояния.