

**СПИСЪК РЕЗЮМЕТА
НА АНГЛИЙСКИ И БЪЛГАРСКИ ЕЗИК
НА НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ**

за участие в конкурса за академичната длъжност „доцент“
по професионално направление 4.5. Математика,
спец. „Математическо моделиране и приложение на математиката
(приложения в изчислителната физика и биология)“,
обявен в ДВ бр. 21 от 15.03.2022 г.,
за нуждите на секция „Научни пресмятания
с Лаборатория по 3D дигитализация и микроструктурен анализ“

НА ГЛ. АС. Д-Р ЕЛЕНА БОЯНОВА ЛИЛКОВА

ПУБЛИКАЦИИ ПО ПОКАЗАТЕЛ В

Публикация В.1.

E. Lilkova, P. Petkov, N. Ilieva, L. Litov, Towards molecular modeling of the impact of heparin-derived oligosaccharides on hIFN- γ binding, *AIP Conference Proceedings* (2015), **1684**, 30008, DOI: 10.1063/1.4934292.

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 role of the cytokine C-termini in the formation of a complex with the extracellular receptor is still controversial due to the lack of structural information about this domain. Moreover, the C-termini are also responsible for the high affinity interaction of hIFN- γ with the glycosaminoglycans heparan sulfate and heparin. This interaction can drastically change the properties and behaviour of the protein.

We performed molecular dynamics simulations in order to model the structure of the hIFN- γ C-terminal part and the interaction of the cytokine with heparin-derived oligosaccharides. For this purpose we reconstructed the missing C-terminal amino acid residues and performed folding simulations to determine their conformation. In order to simulate the interaction with heparin-like fragments, we developed CHARMM 36 compatible force field for the sulfamate anion group that is present in the glucosamine sugar to complete the heparin and heparan sulfate force field. The new topology and parameters reproduce the available experimental structural properties of heparin-like fragments. The simulations show that the oligosaccharides quickly bind the IFN- γ C-termini and reduce their solvent accessible surface area.

Е. Лилкова, П. Петков, Н. Илиева, Л. Литов, Към молекулно моделиране на влиянието на, получени от хепарина олигозахариди върху свързването на hIFN- γ .

Резюме:

Човешкият интерферон гама (hIFN- γ) е важна сигнална молекула, която играе ключова роля във формирането и модулирането на имунния отговор. Ролята С-края на цитокина в образуването на комплекс с извънклетъчния рецептор все още е спорна поради липсата на структурна информация за тази област. Освен това С-краищата са отговорни и за високоафинитетното взаимодействие на hIFN- γ с гликозаминогликаните хепаран сулфат и хепарин. Това взаимодействие може драстично да промени свойствата и поведението на белтъка.

Проведохме молекулно-динамични симулации, за да моделираме структурата на С-крайната част на hIFN- γ и взаимодействието на цитокина с олигозахариди, получени от хепарин. За тази цел реконструирахме липсващите С-терминални аминокиселинни остатъци и извършихме симулации за нагъване, за да определим тяхната конформация. За да симулираме взаимодействието с хепарин-подобни фрагменти, разработихме съвместимо с CHARMM 36 силово поле за сулфаматната анионна група, която присъства в глюкозаминовата захар, за да допълним силовото поле за хепарин и хепаран сулфата. Новата топология и параметри възпроизвеждат наличните експериментални структурни свойства на хепарин-подобни фрагменти. Симулациите показват, че олигозахаридите бързо се свързват с С-края на IFN- γ и намаляват повърхността им, достъпна за разтворителя.

Публикация В.2.

E. Krachmarova, M. Tileva, E. Lilkova, P. Petkov, K. Maskos, N. Ilieva, I. Ivanov, L. Litov, G. Nacheva, His-FLAG Tag as a Fusion Partner of Glycosylated Human Interferon-Gamma and Its Mutant: Gain or Loss?, *BioMed Research International* (2017), **Vol. 2017**, 3018608, DOI: 10.1155/2017/3018608.

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.

Е. Кръчмарова, М. Тилева, Е. Лилкова, П. Петков, К. Маскос, Н. Илиева, И. Иванов, Л. Литов, Г. Начева, His-FLAG Tag като партньор за сливане на гликозилиран човешки интерферон-гама и негов мутант: печалба или загуба?

Резюме:

За да получим гликозилиран човешки интерферон-гама (hIFN γ) и неговият силно склонен към агрегация мутант K88Q, беше използвана секреторна експресия в клетки на насекоми. За улесняване на пречистването, детектирането и стабилността на рекомбинантните белтъци, бакуловирусните експресионни вектори бяха конструирани да носят N-терминален His₆-FLAG маркер. Въпреки че получените протеини бяха гликозилирани, открихме, че биологична им активност е 100 пъти по-ниска от очакваната. Опитите ни да възстановим биологичните свойства на двата белтъка чрез отстраняване на маркера се провалиха поради резистентност на маркера към ентерокиназа. Изненадващо, маркерът можеше да се отстрани лесно, ако протеините се експресират в клетки на *E. coli*, като белтъците с премахнат маркер показаха напълно възстановена активност. За да изясним това явление, проведохме молекулно-динамични симулации. Последните показа, че маркерите взаимодействат с рецептор-свързващи домейни и гъвкавите C-краища на слетите белтъци, като по този начин потискат образуването на комплекс с рецептора на hIFN γ . Предполагаме, че в случай на гликозилирани протеини взаимодействието tag/C-край позиционира FLAG пептида в непосредствена близост до гликаните, като по този начин стерично възпрепятства достъпа на ентерокиназата до неговото място за разпознаване.

Публикация В.З.

E. Lilkova, P. Petkov, N. Ilieva, E. Krachmarova, G. Nacheva, L. Litov, Molecular modeling of the effects of glycosylation on the structure and dynamics of human interferon-gamma, *Journal of Molecular Modeling* (2019), 25(5), 127, DOI: 10.1007/s00894-019-4013-8.

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.

Е. Лилкова, П. Петков, Н. Илиева, Е. Кръчмарова, Г. Начева, Л. Литов, Молекулно моделиране на ефектите от гликозилиране върху структурата и динамиката на човешкия интерферон-гама

Резюме:

Естественият hIFN γ е гликопротеин с две места за N-гликозилиране във всяка мономерна верига, които подлежат на независимо и диференциално гликозилиране. Въпреки че гликозилирането не е необходимо за активността на цитокина, се предполага, че то предпазва цитокина от протеолитично разграждане и по този начин удължава неговия циркуляционен полуживот. В тази работа представяме разработването на моделни структури на гликозилиран нативен хомодимер на hIFN γ с пълна дължина. Целта ни е да изясним механизма, чрез който гликозилирането запазва целостта на цитокиновата молекула. За тази цел използваме молекулно-динамични симулации, за да изследваме взаимодействието на въглехидратните вериги с рецептор-свързващите места в цитокина и с неговите гъвкави и силно положително заредени С-краища. Гликаните взаимодействат предимно с глобуларната част на белтъка, но също така понякога образуват контакти с изложените на разтворителя и чувствителни към протеази С-крайни опашки. Ние показваме, че гликаните ограничават движението на С-края в разтворителя, ограничават тяхната гъвкавост и ги държат по-близо до α -спиралната глобула на hIFN γ , като по този начин вероятно ги предпазват от протеолитично разграждане.

Публикация В.4.

E. Lilkova, N. Ilieva, P. Petkov, M. Rangelov, L. Litov, In silico indications for human interferon gamma inhibition by heparin, *AIP Conference Proceedings* (2020), **2302**, 20003, DOI: 10.1063/5.0033537

Abstract:

Under acute inflammatory conditions, including COVID-19, elevated blood levels of certain cytokines lead to a life-threatening condition – severe cytokine release syndrome (CRS) also known as a cytokine storm, which can progress to a multiple organ failure and – in the most severe cases – to death. The inhibition and elimination of one of the major circulating over-expressed cytokines, hIFN γ , is a prerequisite for gaining control over the cytokine storm. As a possible means for achieving this goal we put forward heparin, in particular its low-molecular-weight derivatives (LMWH), widely used in the clinical practice as anticoagulants and known to limit hIFN γ circulatory half-life.

Here we report the first results of a computational study of the interaction of hIFN γ and LMWH oligosaccharides based on 500ns long molecular dynamics simulations. The interaction is very strong and binding occurs on a few tens of ns timescale. In addition, the formed complexes are extremely stable. It is noteworthy that the interaction site is not just limited to the flexible C-termini of hIFN γ , but also includes the upstream nuclear localization sequence (NLS) of the molecule, that is – the domains, which are associated with the accomplishing of its biological function, ensuring the formation of the cytokine–receptor complex and the subsequent initiation of the signal transduction into the nucleus.

Е. Лилкова, Н. Илиева, П. Петков, М. Рангелов, Л. Литов, In silico показания за инхибиране на човешки интерферон гама от хепарин

Резюме:

При остри възпалителни състояния, включително COVID-19, повишените кръвни нива на определени цитокини водят до животозастрашаващо състояние – тежък синдром на освобождаване на цитокини (CRS), известен също като цитокинова буря, която може да прогресира до полиорганна недостатъчност, а в най-тежките случаи – до смърт. Инхибирането и елиминирането на един от основните циркулиращи свръхекспресирани цитокини, hIFN γ , е предпоставка за овладяване на цитокиновата буря. Като възможно средство за постигане на тази цел ние предлагаме хепарин, по-специално неговите производни с ниско молекулно тегло (LMWH), широко използвани в клиничната практика като антикоагуланти и известни с това, че намаляват полуживота на hIFN γ в кръвообращението.

Тук докладваме първите резултати от изчислително изследване на взаимодействието на hIFN γ и LMWH олигозахариди на базата на молекулно-динамични симулации с продължителност 500ps. Взаимодействието е много силно и свързването се осъществява в рамките на няколко десетки наносекунди. Освен това образуваните комплекси са изключително стабилни. Трябва да се отбележи, че мястото на взаимодействие не е ограничено само до гъвкавите С-краища на hIFN γ , но също така включва горната последователност за ядрена локализация (NLS) на молекулата, тоест – домейните, които са свързани с осъществяването на нейната биологична функция, осигуряваща образуването на цитокин-рецепторен комплекс и последващото инициране на сигналната трансдукция в ядрото.

**СПИСЪК РЕЗЮМЕТА
НА АНГЛИЙСКИ И БЪЛГАРСКИ ЕЗИК
НА НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ**

за участие в конкурса за академичната длъжност „доцент“
по професионално направление 4.5. Математика,
спец. „Математическо моделиране и приложение на математиката
(приложения в изчислителната физика и биология)“,
обявен в ДВ бр. 21 от 15.03.2022 г.,
за нуждите на секция „Научни пресмятания
с Лаборатория по 3D дигитализация и микроструктурен анализ“

НА ПЛ. АС. Д-Р ЕЛЕНА БОЯНОВА ЛИЛКОВА

ПУБЛИКАЦИИ ПО ПОКАЗАТЕЛ Г

Публикация Г.1.

E. Lilkova, L. Litov, P. Petkov, P. Petkov, S. Markov, N. Ilieva, Computer simulations of human interferon gamma mutated forms, *AIP Conference Proceedings* (2010), **1203**, 914-919, DOI: 10.1063/1.3322582

Abstract:

In the general framework of the computer-aided drug design, the method of molecular-dynamics simulations is applied for investigation of the human interferon-gamma (hIFN- γ) binding to its two known ligands (its extracellular receptor and the heparin-derived oligosaccharides). A study of 100 mutated hIFN- γ forms is presented, the mutations encompassing residues 86–88. The structural changes are investigated by comparing the lengths of the α -helices, in which these residues are included, in the native hIFN- γ molecule and in the mutated forms. The most intriguing cases are examined in detail.

Е. Лилкова, Л. Литов, П. Петков, П. Петков, С. Марков, Н. Илиева, Компютърни симулации на мутантни форми на човешки интерферон гама

Резюме:

В общата рамка на компютърно подпомогнатото проектиране на лекарства, методът на молекулно-динамичните симулации е приложен за изследване на свързването на човешкия интерферон-гама (hIFN- γ) с неговите два известни лиганда (извънклетъчният му рецептор и олигозахариди, получени от хепарин). Представено е изследване на 100 мутантни форми на hIFN- γ , като мутациите обхващат остатъци 86-88. Структурните промени се изследват чрез сравняване на дължините на α -спиралите, в които са включени тези остатъци, в нативната молекула на hIFN- γ и в мутантните му форми. Подробно са разгледани най-интересните случаи.

Публикация Г.2.

N. Ilieva, E. Lilkova, P. Petkov, L. Litov, Semi-rigidity vs. flexibility in collective variables preselection for metadynamics studies of large proteins, *AIP Conference Proceedings* (2016), **1773**, 110007, DOI: 10.1063/1.4965011

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.

Н. Илиева, Е. Лилкова, П. Петков, Л. Литов, Полутвърдост срещу гъвкавост при предварителен подбор на колективни променливи за метадинамични изследвания на големи протеини

Резюме:

In silico изследванията на биологични молекули разчитат на адекватното обхождане на конформационното пространство на системата. При големи системи това е изключително нетривиална задача, която изисква разработването и усъвършенстването на техники за ускорено обхождане. Метадинамиката - една от тези техники - се основава на изчисляване на свободната енергия на системата като функция на малък набор от колективни променливи (КП), за които се предполага, че могат да опишат адекватно изследвания процес. Не съществуват стандартни процедури или критерии за подбор на оптимален набор от колективни променливи. Целта на нашата работа е да разработим протокол за селекция на КП, базиран на конформационната твърдост на протеина в най-чувствителните за изследвания процес домейни. Идентифицирането на структурата се извършва с помощта на пространствено-времево многоетапно консенсусно клъстериране (SMCC) с подходящ избор на параметрите на алгоритъма.

Публикация Г.3.

N. Ilieva, E. Lilkova, L. Litov, B. Pavlov, P. Petkov, On the Use of Large Intel Xeon Phi Clusters for GEANT4-Based Simulations, *Cybernetics and Information Technologies* (2017), **17**(5), 101-109, DOI: 10.1515/cait-2017-0059

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.

Н. Илиева, Е. Лилкова, Л. Литов, Б. Павлов, П. Петков, За използването на големи кълъстери с Intel Xeon Phi за симулации, базирани на GEANT4

Резюме:

GEANT4 е основният софтуер за бързи и прецизни симулации на взаимодействието на частици с материята. По пътя към осигуряването на възможност за провеждане на базирани на GEANT4 симулации върху хибридни високопроизводителни изчислителни (HPC) архитектури с големи кълъстери от копроцесори Intel Xeon Phi, ние изучаваме производителността на този софтуерен пакет върху суперкомпютърната система Avitohol@BAS, Няколко полезни скриптове са събрани като допълнителен материал, представен в приложението.

Публикация Г.4.

P. Petkov, E. Lilkova, N. Ilieva, G. Nacheva, I. Ivanov, L. Litov, Computational Modelling of the Full Length hIFN- γ Homodimer, *Lecture Notes in Computer Science* (2018), **10665**, 544-551, DOI: 10.1007/978-3-319-73441-5_60

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.

П. Петков, Е. Лилкова, Н. Илиева, Г. Начева, И. Иванов, Л. Литов, Изчислително моделиране на хомодимера на hIFN- γ с пълна дължина

Резюме:

Човешкият интерферон гама (hIFN- γ) е важна сигнална молекула, която играе ключова роля във формирането и модулирането на имунния отговор. Противоречивите заключения относно функцията на С-края 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-крайната част на hIFN- γ . Симулациите бяха извършени със силовото поле CHARMM22, като започнаха от напълно разгъната конформация на С-края. Те показаха недвусмислено, че С-краищата са склонни да се приближават към глобуларната част на протеина, така че цялата молекула на hIFN- γ приема по-компактна конформация. По-компактните конформации на целия цитокин са енергетично по-благоприятни, което също беше потвърдено чрез симулации с пертурбации на свободната енергия.

Публикация Г.5.

P. Petkov, R. Marinova, V. Kochev, N. Ilieva, E. Lilkova, L. Litov, Computational study of solution behavior of magainin 2 monomers, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* (2019), **37**(5), 1231-1240, DOI: 10.1080/07391102.2018.1454850

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.

П. Петков, Р. Маринова, В. Кочев, Н. Илиева, Е. Лилкова, Л. Литов, Изчислително изследване на поведението в разтвора на мономери на магаинин 2

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 срещу мултирезистентни бактериални щамове. За да бъде напълно разбран механизмът на антимикробна защита, е нужно да се познава в детайли динамиката на взаимодействията пептид-мембрана, включително чрез атомистични изследвания на геометрията на АМП и структурните промени в пептида и мембраната по време на целия процес. Целта ни е да изясним конформационната динамика на малки линейни АМП в разтвор като първа стъпка от in silico протокол за установяване на съответствие между определени мотиви на аминокиселинна последователност, елементи на вторичната структура, конформационна динамика в разтвор и интензитета и начина на взаимодействие с бактериалната мембрана. За тази цел ние използваме молекулно-динамични симулации, допълнени от симулации с добре темперирани метадинамика, за да изследваме профила на свободната енергия на два АМП с близка първична структура и различна антибактериална активност – нативен магаинин 2 (MG2) и негов аналог

(MG2m, със замествания F5Y и F16W) във воден разтвор. Наблюдаваме, че при солватация първоначалните α -спирални структури се променят по различен начин. Нативната форма остава структурирана, с три по-къси α -спирални мотива, свързани чрез случайни намотки, докато синтетичният аналог има тенденция предимно към неподредена конформация. Нашите резултати показват важността на страничните вериги в позиции 5 и 16 за поддържане на конформацията на разтворения пептид. Те също така осигуряват моделираща основа за скорошни експериментални наблюдения, свързващи по-високото α -спирално съдържание в разтвора (предварително нагъване на пептиди) при малки линейни АМП с по-ниска антибактериална активност.

Публикация Г.6.

R. Marinova, P. Petkov, N. Ilieva, E. Lilkova, L. Litov, Molecular Dynamics Study of the Solution Behaviour of Antimicrobial Peptide Indolicidin, *Studies in Computational Intelligence* (2019), **793**(5), 257-265, DOI: 10.1007/978-3-319-97277-0_21

Abstract:

Understanding the mechanism of action of antimicrobial peptides (AMPs) on bacterial cells requires detailed knowledge of how AMPs interact with bacterial membranes. Our hypothesis is that the peptides do not interact with the membrane as monomers, but rather form clusters, that collectively approach the cell and attack the membrane. In this paper we investigate the behavior of the antimicrobial peptide indolicidin in solution, prior to their interaction with the bacterial membrane, by means of coarse grain molecular dynamics simulations (CG-MD). We show that indolicidin in particular and, probably, charged linear AMPs in general tend to aggregate in solution, forming globular amphiphathic clusters with a central hydrophobic core. The dependence of the clusters size on the peptide concentration and on the temperature is studied, as well as the influence of the finite size of the simulation box. Our results manifest the investigation of the AMPs behavior in solution prior to membrane impact as an indispensable element in revealing the mechanism of their antimicrobial activity.

Р. Маринова, П. Петков, Н. Илиева, Е. Лилкова, Л. Литов, Молекулно-динамично изследване на поведението на антимикробния пептид индолицидин в разтвор

Резюме:

Разбирането на механизма на действие на антимикробните пептиди (АМП) върху бактериалните клетки изисква подробни познания за това как АМП взаимодействат с бактериалните мембрани. Нашата хипотеза е, че пептидите не взаимодействат с мембраната като мономери, а по-скоро образуват кълстери, които колективно се приближават до клетката и атакуват мембраната. В тази статия ние изследваме поведението на антимикробния пептид индолицидин в разтвор, преди взаимодействието му с бактериалната мембрана, чрез едрозърнести молекулно-динамични симулации (CG-MD). Ние показваме, че индолицидинът в частност и вероятно заредените линейни АМП като цяло са склонни да агрегират в разтвор, образувайки глобуларни амфипатични кълстери с централно хидрофобно ядро. Изследва се зависимостта на размера на кълстерите от концентрацията на пептида и от температурата, както и влиянието на крайния размер на симулационната кутия. Нашите резултати показват изследването на поведението на АМП в разтвор преди въздействие върху мембраната като незаменим елемент при разкриването на механизма на тяхната антимикробна активност.

Публикация Г.7.

P. Petkov, E. Lilkova, N. Ilieva, L. Litov, Self-Association of Antimicrobial Peptides: A Molecular Dynamics Simulation Study on Bombinin, *International Journal of Molecular Sciences* (2019), **20**(21), 5450, DOI: 10.3390/ijms20215450

Abstract:

Antimicrobial peptides (AMPs) are a diverse group of membrane-active peptides which play a crucial role as mediators of the primary host defense against microbial invasion. Many AMPs are found to be fully or partially disordered in solution and to acquire secondary structure upon interaction with a lipid membrane. Here, we report molecular dynamics simulations studies on the solution behaviour of a specific AMP, bombinin H2. We show that in monomeric form in water solution the peptide is somewhat disordered and preferably adopts a helix-loop-helix conformation. However, when more than a single monomer is placed in the solution, the peptides self-associate in aggregates. Within the aggregate, the peptides provide each other with an amphipathic environment that mimics the water-membrane interface, which allows them to adopt a single-helix structure. We hypothesise that this is the mechanism by which bombinin H2 and, possibly, other small linear AMPs reach the target membrane in a functional folded state and are able to effectively exert their antimicrobial action on it.

П. Петков, Е. Лилкова, Н. Илиева, Л. Литов, Самоасоцииране на антимикробни пептиди: Молекулно-динамично изследване на бомбинин

Резюме:

Антимикробните пептиди (АМП) са разнообразна група от мембранно-активни пептиди, които играят решаваща роля като медиатори на първичната защита на гостоприемника срещу микробна инвазия. Установено е, че много АМП са напълно или частично неподредени в разтвор и придобиват вторична структура при взаимодействие с липидна мембрана. Тук ние докладваме изследвания с молекулно-динамични симулации на поведението в разтвор на специфичен АМП, бомбинин H2. Ние показваме, че в мономерна форма във воден разтвор пептидът е донякъде ненагънат и предпочита да приема конформацията спирала-примка-спирала. Въпреки това, когато в разтвора се постави повече от един мономер, пептидите се самоасоциират в агрегати. В рамките на агрегата пептидите си осигуряват един на друг амфипатична среда, която имитира интерфейса вода-мембрана, което им позволява да приемат структура на една спирала. Предполагаме, че това е механизмът, чрез който бомбинин H2 и вероятно други малки линейни АМП достигат до целевата мембрана във функционално нагънато състояние и могат ефективно да упражнят антимикробно си действие върху нея.

Публикация Г.8.

N. Pleva, P. Petkov, E. Lilkova, T. Lazarova, A. Dolashki, L. Velkova, P. Dolashka, L. Litov, In Silico Study on the Structure of Novel Natural Bioactive Peptides, *Lecture Notes in Computer Science* (2020), **11958**, 332-339, DOI: 10.1007/978-3-030-41032-2_38

Abstract:

Antimicrobial peptides (AMPs) are an abundant and diverse group of molecules produced by many tissues and cell types in a variety of invertebrate, plant and animal species in contact with infectious microorganisms. They play a crucial role as mediators of the primary host defense against microbial invasion. The characteristics, the broad spectrum and largely nonspecific activity of the antimicrobial peptides qualify them as possible candidates for therapeutic alternatives against multi-resistant bacterial strains.

AMPs come in nature in the form of multicomponent secretory fluids that exhibit certain biological activity. For development of biologicals with some predesignated properties separation of the individual components, their purification and activity analysis are needed. In silico experiments are designed to speedup the identification of the active components in these substances, understanding of their structural specifics and biodynamics.

Here we present the first results of a pilot in silico study on the primary structure formation of newly identified in the mucus of molluscs representatives peptides, as a prerequisite for understanding the possible role of complexation for their biological activity.

Н. Илиева, П. Петков, Е. Лилкова, Т. Лазарова, А. Долашки, Л. Велкова, П. Долашка, Л. Литов, In Silico изследване върху структурата на нови природни биоактивни пептиди

Резюме:

Антимикробните пептиди (АМП) са изобилна и разнообразна група от молекули, произведени от много тъкани и клетъчни типове в различни безгръбначни, растителни и животински видове в контакт с инфекциозни микроорганизми. Те играят решаваща роля като медиатори на първичната защита на гостоприемника срещу микробна инвазия. Характеристиките, широкият спектър и до голяма степен неспецифичната активност на антимикробните пептиди ги квалифицират като възможни кандидати за терапевтични алтернативи срещу мултирезистентни бактериални щамове.

В природата АМП се отделят под формата на многокомпонентни секреторни течности, които проявяват определена биологична активност. За разработване на биологични препарати с предварително определени свойства е необходимо разделяне на отделните компоненти, тяхното пречистване и анализ на активността. In silico експериментите са предназначени да ускорят идентифицирането на активните компоненти в тези вещества, разбирането на техните структурни специфики и биодинамика.

Тук представяме първите резултати от пилотно in silico изследване върху образуването на първична структура на новоидентифицирани в слузта на мекотели представителни пептиди, като предпоставка за разбиране на възможната роля на комплексообразуването за тяхната биологична активност.

Публикация Г.9.

E. Lilkova, N. Ilieva, P. Petkov, E. Krachmarova, G. Nacheva, L. Litov, E. Lilkova, N. Ilieva, P. Petkov, E. Krachmarova, G. Nacheva, L. Litov, Molecular Dynamics Simulations of His₆-FLAG-hIFN γ Fusion Glycoproteins, *Studies in Computational Intelligence* (2021), **961**(SCI), 256-267, DOI: 10.1007/978-3-030-71616-5_23

Abstract:

Human interferon-gamma (hIFN γ) is a key immunomodulating secretory glycoprotein. Although glycosylation is not necessary for its activity, it does affect the physico-chemical properties of the cytokine. Recently, a technology was developed for the secretory expression of glycosylated hIFN γ and its highly prone to aggregation mutant K88Q in insect cells. In addition, the proteins were labeled with specific tag peptides added to their N-termini. It was experimentally observed, that the obtained fusion proteins have significantly reduced biological activity and when glycosylated, they were resistant to enterokinase action and the tag could not be removed. Here we report the development of *in silico* models of glycosylated His₆-FLAG-hIFN γ fusion proteins and employ long-scale molecular dynamics (MD) simulations to explain these unexpected experimental results and to study in detail the effect of the tags and glycosylation on the structure and dynamics of the fusion glycoproteins.

Е. Лилкова, Н. Илиева, П. Петков, Е. Кръчмарова, Г. Начева, Л. Литов, Е. Лилкова, Н. Илиева, П. Петков, Е. Кръчмарова, Г. Начева, Л. Литов, Молекулно-динамични симулации на слетия гликопротеин His₆-FLAG-hIFN γ

Резюме:

Човешкият интерферон-гама (hIFN γ) е ключов имуномодулиращ секреторен гликопротеин. Въпреки че гликозилирането не е необходимо за неговата активност, то засяга физико-химичните свойства на цитокина. Наскоро беше разработена технология за секреторна експресия на гликозилиран hIFN γ и неговият силно склонен към агрегация мутант K88Q в клетки на насекоми. В допълнение, протеините бяха белязани със специфични маркиращи пептиди, добавени към техните N-краища. Експериментално беше наблюдавано, че получените слети протеини имат значително намалена биологична активност и когато са гликозилирани, те са устойчиви на ентерокиназно действие и маркерът не може да бъде отстранен. Тук ние докладваме за разработването на *in silico* модели на гликозилирани слети протеини His₆-FLAG-hIFN γ и използваме дълги молекулно-динамични симулации (МД), за да обясним тези неочаквани експериментални резултати и да проучим подробно ефекта на маркерите и гликозилирането върху структурата и динамика на слетите гликопротеини.

Публикация Г.10.

L. Litov, P. Petkov, M. Rangelov, N. Ilieva, E. Lilkova, N. Todorova, E. Krachmarova, K. Malinova, A. Gospodinov, R. Hristova, I. Ivanov, G. Nacheva, Molecular Mechanism of the Anti-Inflammatory Action of Heparin, *International Journal of Molecular Sciences* (2021), 22(19), 10730, DOI: 10.3390/ijms221910730

Abstract:

Our objective is to reveal the molecular mechanism of the anti-inflammatory action of low-molecular-weight heparin (LMWH) based on its influence on the activity of two key cytokines, IFN γ and IL-6. The mechanism of heparin binding to IFN γ and IL-6 and the resulting inhibition of their activity were studied by means of extensive molecular-dynamics simulations. The effect of LMWH on IFN γ signalling inside stimulated WISH cells was investigated by measuring its antiproliferative activity and the translocation of phosphorylated STAT1 in the nucleus. We found that LMWH binds with high affinity to IFN γ and is able to fully inhibit the interaction with its cellular receptor. It also influences the biological activity of IL-6 by binding to either IL-6 or IL-6/IL-6R α , thus preventing the formation of the IL-6/IL-6R α /gp130 signalling complex. These findings shed light on the molecular mechanism of the anti-inflammatory action of LMWH and underpin its ability to influence favourably conditions characterised by overexpression of these two cytokines. Such conditions are not only associated with autoimmune diseases, but also with inflammatory processes, in particular with COVID-19. Our results put forward heparin as a promising means for the prevention and suppression of severe CRS and encourage further investigations on its applicability as an anti-inflammatory agent.

Л. Литов, П. Петков, М. Рангелов, Н. Илиева, Е. Лилкова, Н. Тодорова, Е. Кръчмарова, К. Малинова, А. Господинов, Р. Христова, И. Иванов, Г. Начева, Молекулен механизъм за противовъзпалителното действие на хепарина

Резюме:

Нашата цел е да разкрием молекулярния механизъм на противовъзпалителното действие на нискомолекулярния хепарин (НМХ) въз основа на неговото влияние върху активността на два ключови цитокина, IFN γ и IL-6. Механизмът на свързване на хепарин с IFN γ и IL-6 и произтичащото от това инхибиране на тяхната активност бяха изследвани чрез обширни молекулно-динамични симулации. Ефектът на НМХ върху сигнализирането на IFN γ вътре в стимулирани WISH клетки беше изследван чрез измерване на неговата антипролиферативна активност и транслокацията на фосфорилиран STAT1 в ядрото. Открихме, че НМХ се свързва с висок афинитет към IFN γ и е в състояние напълно да инхибира взаимодействието с неговия клетъчен рецептор. Той също така влияе върху биологичната активност на IL-6 чрез свързване с IL-6 или IL-6/IL-6R α , като по този начин предотвратява образуването на сигналния комплекс IL-6/IL-6R α /gp130. Тези открития хвърлят светлина върху молекулярния механизъм на противовъзпалителното действие на НМХ и подкрепят способността му да влияе благоприятно на условия, характеризиращи се със свръхекспресия на тези два цитокина. Такива състояния са свързани не само с автоимунни заболявания, но и с възпалителни процеси, по-специално с COVID-19. Нашите резултати предлагат хепарина като кандидат за обещаващо средство за превенция и потискане на тежки

случаи на синдром на освобождаване на цитокини и насърчават по-нататъшни изследвания за неговата приложимост като противовъзпалителен агент.

Публикация Г.11.

E. Lilkova, P. Petkov, N. Ilieva, L. Litov, Modelling the Interaction of the hIFN γ C-terminal Peptide and HS-derived Octasaccharides, *accepted for publication in Studies in Computational Intelligence*.

Abstract:

Human interferon γ (hIFN γ) is an important pleiotropic cytokine that binds to a specific high-affinity cell-surface receptor complex to mediate its cellular effects. In addition, it is known, that hIFN γ also binds with high affinity to heparin and heparan sulfate and that the binding occurs mainly through the protein's C-terminus. This interaction affects all physico-chemical properties of the cytokine, including its affinity towards its receptor, which could be exploited as a strategy for the development of potential hIFN γ inhibitors.

Here we report our efforts at developing an in silico protocol for deriving optimal heparin/heparan sulfate-derived oligosaccharide sequences in terms of net charge and sulfate distribution, that lead to the most favourable and stable binding to a peptide, encompassing the C-terminus of hIFN γ . The developed computational protocol is tested on the interaction of the cytokine's C-terminal peptide and a specific octasaccharide sequence.

Е. Лилкова, П. Петков, Н. Илиева, Л. Литов, Моделиране на взаимодействието на С-терминалния пептид на hIFN γ и HS-производни октазахариди

Резюме:

Човешкият интерферон γ (hIFN γ) е важен плейотропен цитокин, който се свързва с висок афинитет със специфичен клетъчно-повърхностен рецепторен комплекс, за да медира клетъчните си ефекти. В допълнение е известно, че hIFN γ също се свързва с висок афинитет към хепарин и хепаран сулфат и че свързването става главно през С-края на протеина. Това взаимодействие засяга всички физико-химични свойства на цитокина, включително афинитетът му към неговия рецептор, което може да се използва като стратегия за развитието на потенциални инхибитори на hIFN γ .

Тук докладваме нашите усилия за разработване на in silico протокол за извличане на оптимални хепарин/хепаран сулфат-получени олигозахаридни последователности по отношение на нетния заряд и разпределението на сулфатните групи, които водят до най-благоприятното и стабилно свързване с пептид, обхващащ С-края на hIFN γ . Разработеният изчислителен протокол е тестван върху взаимодействието на С-терминалния пептид на цитокина и специфична октазахаридна последователност.

Публикация Г.12.

P. Petkov, N. Ilieva, E. Lilkova, L. Litov, Partitioning of Putative Antimicrobial Peptides into a Model Bacterial Membrane: a Metadynamics Approach, *accepted for publication in Studies in Computational Intelligence*

Abstract:

Antimicrobial peptides (AMPs) are among the most promising candidates for solving the global health threat of bacterial multi-drug resistance. Despite the widely accepted understanding of their mechanism of action, prediction of AMP membrane penetration and translocation propensity remains a challenge.

Here we employ a metadynamics approach to model the partitioning of ten recently identified peptides with putative antimicrobial activity into a model bacterial membrane. The peptides were isolated from the mucus of the garden snail *Helix Aspersa* which has potent antibacterial, antiviral and anticancer properties. Our *in silico* experiments indicate that for three of the ten investigated peptides, a membrane translocation is energetically favorable. However, most peptides have deep and well-defined free energy minima within the lipid bilayer, hinting at an ability to insert themselves into the membrane, possibly through a gradual process.

П. Петков, Н. Илиева, Е. Лилкова, Л. Литов, Разделяне на предполагаеми антимикробни пептиди в моделна бактериална мембрана: метадинамичен подход

Резюме:

Антимикробните пептиди (АМП) са сред най-обещаващите кандидати за решаване на глобалната заплаха за здравето от бактериалната резистентност към множество лекарства. Въпреки широко приетото разбиране за техния механизъм на действие, прогнозирането на проникването на АМП през мембрана и склонността към транслокация остава предизвикателство.

Тук използваме метадинамичен подход за моделиране на разделянето на десет наскоро идентифицирани пептида с предполагаема антимикробна активност през моделна бактериална мембрана. Пептидите са изолирани от слузта на градинския охлюв *Helix Aspersa*, която има мощни антибактериални, антивирусни и противоракови свойства. Нашите *in silico* експерименти показват, че за три от десетте изследвани пептида, мембранната транслокация е енергетично благоприятна. Въпреки това, повечето пептиди имат дълбоки и добре дефинирани минимума на свободната енергия в липидния двуслой, което е индикация за способността им да се включват в мембраната, вероятно чрез постепенен процес.

Публикация Г.13.

D. Grancharov, E. Lilkova, N. Ilieva, P. Petkov, S. Markov, L. Litov, Analysis of symplectic integration algorithms with variable step size for petascale biomolecular simulations, *PRACE Whitepapers* (2012), DOI:10.5281/zenodo.806923

Abstract:

Based on the analysis of the performance, scalability, work-load increase and distribution of the MD simulation packages GROMACS and NAMD for very large systems and core numbers, we evaluate the possibilities for overcoming the deterioration of the scalability and performance of the existing MD packages by implementation of symplectic integration algorithms with multiple step sizes.

Д. Грънчаров, Е. Лилкова, Н. Илиева, П. Петков, С. Марков, Л. Литов, Анализ на алгоритми за симплектично интегриране с променлив размер на стъпката за петаскални биомолекулни симулации

Резюме:

Въз основа на анализа на производителността, скалируемостта, увеличаването и разпределението на работното натоварване на пакетите за МД симулации GROMACS и NAMD за много големи системи и брой ядра, ние оценяваме възможностите за преодоляване на влошаването на скалируемостта и производителността на съществуващите МД пакети чрез прилагане на алгоритми за симплектично интегриране с множество размери на стъпката.

Публикация Г.14.

P. Petkov, E. Lilkova, S. Markov, D. Grancharov, N. Ilieva, L. Litov, AGBNP2 Implicit Solvent Library for Intel® MIC Architecture, *PRACE Whitepapers* (2014), 10.5281/zenodo.822731

Abstract:

A library, implementing the AGBNP2 [1,2] implicit solvation model, was developed, which calculates the nonbonded interactions of a solute with the solvent -- implicit water. The library is to be used in Molecular Dynamics (MD) packages for estimation of solvation free energies and studying of hydration effects.

The library was based on a previously developed Fortran code [3]. The presented in this paper code was rewritten in C and parallelized with OpenMP. The main objective was to parallelize the code in a way that allows it to run efficiently on Intel Xeon Phi in native mode. However, no efficient utilization of the MIC was observed, as the obtained performance on the coprocessor was an order of magnitude lower than on the CPU.

П. Петков, Е. Лилкова, С. Марков, Д. Грънчаров, Н. Илиева, Л. Литов, AGBNP2 библиотека с неявен разтворител за архитектура Intel® MIC

Резюме:

Разработена е библиотека, реализираща модела на неявно разтваряне AGBNP2 [1,2], който изчислява нековалентните взаимодействия на разтвореното вещество с разтворителя – неявна вода. Библиотеката е предвидена да се използва в пакети за молекулярна динамика (МД) за оценка на свободни енергии на разтворимост и изследване на хидратационни ефекти.

Библиотеката е базирана на предварително разработен код на Fortran [3]. Представеният в този документ код беше пренаписан на C и паралелизиран с OpenMP. Основната цел беше да се паралелизира кодът по начин, който му позволява да работи ефективно на Intel Xeon Phi в native режим. Въпреки това, не се наблюдава ефективно използване на MIC, тъй като получената производителност на копроцесора е с порядък по-ниска, отколкото на CPU.

Публикация Г.15.

P. Petkov, I. Todorov, D. Grancharov, N. Ilieva, E. Lilkova, L. Litov, S. Markov, Development of a Grid-based Electrostatics Model in a Memory-Distributed Manner for DL_POLY_4, *PRACE Whitepapers* (2014), DOI:10.5281/zenodo.822960

Abstract:

Electrostatic interactions in molecular simulations are usually evaluated by employing the Ewald summation method, which splits the summation into a short-ranged part, treated in real space and a long-range part treated in reciprocal space. For performance purposes in molecular dynamics software the latter is usually handled by SPME or P³M grid based methods both relying on 3D fast Fourier transform (FFT) as their central operation. However, the Ewald summation method is derived for model systems that are subject to 3D periodic boundary conditions (PBC) while there are many models of scientific as well as commercial interest, where geometry implies a 1D or 2D structures. Thus for systems, such as membranes, interfaces, linear protein complexes, thin layers, nanotubes, etc.; employing Ewald summation based techniques is either very disadvantageous computationally or impossible at all. Another approach to evaluate the electrostatics interactions is to solve the Poisson equation of the model system charge distribution on a 3D special grid. The formulation of the method allows an elegant way to switch on and off the dependence on periodic boundary conditions in a simple manner. Furthermore, 3D FFT kernels are known to scale poorly at large scale due to excessive memory and communication overheads, which makes the Poisson solvers a viable alternative for DL_POLY on the road to exascale. This paper describes the work undertaken to integrate a Poisson solver library, developed in PRACE-2IP [1], within the DL_POLY_4 domain decomposition framework. The library relies on a unique combination of bi-conjugated gradient (BiCG) and conjugated gradient (CG) methods to warrant both independence on initial conditions with a rapid convergence of the solution on the one hand and stabilization of possible fluctuations of the iterative solution on the other. The implementation involves the development of procedures for generating charge density and electrostatic potential grids in real space over all domains in a distributed manner as well as halo exchange routines and functions to calculate the gradient of the potential in order to recover electrostatic forces on point charges.

П. Петков, И. Тодоров, Д. Грънчаров, Н. Илиева, Е. Лилкова, Л. Литов, С. Марков, Разработване на мрежов електростатичен модел с разпределена паметта за DL_POLY_4

Резюме:

Електростатичните взаимодействия в молекулните симулации обикновено се оценяват чрез използване на метода на сумиране на Евалд, който разделя сумирането на част с близки взаимодействия, третирана в реалното пространство, и част с далечни взаимодействия, третирана в реципрочно пространство. За целите на производителността в софтуера за молекулна динамика, последната обикновено се обработва от SPME или P³M мрежови методи, като и двата разчитат на тримерно бързо преобразуване на Фурие (FFT) като тяхна централна операция. Въпреки това, методът на сумиране на Евалд е изведен за моделни системи, на които са наложени тримерни периодични гранични условия (PBC), докато има много модели от научен, както и от комерсиален интерес, където геометрията предполага 1D или 2D структури. Така за системи като мембрани, интерфейси, линейни протеинови

комплекси, тънки слоеве, нанотръби и др. използването на техники, базирани на сумиране на Евалд, е или много неизгодно изчислително, или изобщо невъзможно. Друг подход за оценка на електростатичните взаимодействия е да се реши уравнението на Поасон за разпределението на заряда на моделната система върху 3D специална решетка. Формулирането на метода позволява елегантен начин за включване и изключване на зависимостта от периодични гранични условия по прост начин. Освен това е известно, че 3D FFT кърнелите се скалират слабо в голям мащаб поради прекомерни паметови и комуникационни разходи, което прави Поасон солвърите жизнеспособна алтернатива за DL_POLY по пътя към екскалатора. Тази статия описва работата по интегриране на библиотека за решаване на уравнението на Поасон, разработена в PRACE-2IP [1], в рамката на разлагането на домейни в DL_POLY_4. Библиотеката разчита на уникална комбинация от методи за двойно спрегнат градиент (BiCG) и спрегнат градиент (CG), за да гарантира както независимост от началните условия с бързо схождение на решението от една страна, така и стабилизиране на възможните флуктуации на итеративното решение от друга. Реализацията включва разработването на процедури за генериране на плътност на заряда и решетки за електростатичния потенциал в реално пространство във всички домейни по разпределен начин, както и рутинни процедури и функции за обмен на хало за изчисляване на градиента на потенциала с цел възстановяване на електростатичните сили върху точковите заряди.

Публикация Г.16.

D. Grancharov, N. Ilieva, E. Lilkova, L. Litov, S. Markov, P. Petkov, I. Todorov, Development of an Advanced Implicit Solvent Model in DL_POLY, *PRACE Whitepapers* (2014), DOI:10.5281/zenodo.823019

Abstract:

A library, implementing the AGBNP2 [1, 2] implicit solvent model that was developed within PRACE-2IP [3] is integrated into the DL_POLY_4 [4] molecular dynamics package in order to speed up the time to solution for protein solvation processes. Generally, implicit solvent models lighten the computational loads by reducing the degrees of freedom of the model, removing those of the solvent and thus only concentrating on the protein dynamics that is facilitated by the absence of friction with solvent molecules. Furthermore, periodic boundary conditions are no longer formally required, since long-range electrostatic calculations cannot be applied to systems with variable dielectric permittivity. The AGBNP2 implicit solvation model improves the conformational sampling of the protein dynamics by including the influence of solvent accessible surface and water-protein hydrogen bonding effects as interactive force corrections to the atoms of protein surface. This requires the development of suitable bookkeeping data structures, in accordance with the domain decomposition framework of DL_POLY, with dynamically adjustable interconnectivity to describe the protein surface. The work also requires the use of advanced b-tree search libraries as part of the AGBNP library, in order to reduce the memory and compute requirements, and the automatic derivation of the van der Waals radii of atoms from the self-interaction potentials.

Д. Грънчаров, Н. Илиева, Е. Лилкова, Л. Литов, С. Марков, П. Петков, И. Тодоров, Разработване на усъвършенстван модел на неявен разтворител в DL_POLY

Резюме:

Библиотека, имплементираща модела на неявния разтворител AGBNP2 [1, 2], разработена в рамките на PRACE-2IP [3], е интегрирана в пакета за молекулярна динамика DL_POLY_4 [4], за да се ускори времето за решение за процесите на солватация на протеини. Като цяло, моделите за неявни разтворители облекчават изчислителното натоварване като намаляват степените на свобода на модела, премахват тези на разтворителя и по този начин се концентрират само върху динамиката на протеина, която се улеснява от липсата на триене с молекулите на разтворителя. Освен това, периодичните гранични условия вече не се изискват формално, тъй като електростатични изчисления на далечни разстояния не могат да се прилагат към системи с променлива диелектрична проницаемост. Моделът на неявен разтворител AGBNP2 подобрява конформационното обхождане при динамика на протеини като включва влиянието на повърхнината, достъпна за разтворителя, и ефектите на водородни връзки вода-протеин като интерактивни корекции на силите върху атомите на повърхността на протеина. Това изисква разработването на подходящи структури за отчетност на данни, в съответствие с рамката за разлагане на домейна на DL_POLY с динамично регулируема взаимосвързаност за описване на протеиновата повърхност. Работата също така изисква използването на усъвършенствани библиотеки за търсене на б-дърво като част от библиотеката на AGBNP, за да се намалят изискванията за памет и изчисление, и автоматичното

извеждане на радиусите на Ван дер Ваалс на атомите от потенциалите на самовзаимодействие.

Публикация Г.17

P. Petkov, D. Grancharov, S. Markov, G. Georgiev, E. Lilkova, N. Ilieva, L. Litov, Massively parallel Poisson Equation Solver for hybrid Intel Xeon – Xeon Phi HPC Systems, *PRACE Whitepapers* (2017), DOI:10.5281/zenodo.822701

Abstract:

We have optimized an implementation of a massively parallel algorithm for solving the Poisson equation using a 27-stencil discretization scheme based on the stabilized biconjugate gradient method. The code is written in the C programming language with OpenMP parallelization. The main objective of this whitepaper lies in the optimization of the code for native Intel Xeon Phi execution, where we observe nearly linear scalability on the MIC architecture for the bigger problem sizes.

П. Петков, Д. Грънчаров, С. Марков, Г. Георгиев, Е. Лилкова, Н. Илиева, Л. Литов, Масивно паралелно решение на Поасоново уравнение за хибридни HPC системи Intel Xeon – Xeon Phi

Резюме:

Оптимизирахме реализация на масивен паралелен алгоритъм за решаване на уравнението на Поасон, използвайки дискретизационна схема с 27-точков шаблон, базирана на метода на стабилизирания двойно спрегнат градиент. Кодът е написан на езика за програмиране C с паралелизиране на OpenMP. Основната цел на статия се крие в оптимизирането на кода за изпълнение в native режим на Intel Xeon Phi, където наблюдаваме почти линейна скалируемост на архитектурата на MIC за по-големите размери на задачата.