

Резюмета на публикации

(български и английски)

на доц. д-р Галя Костова Маджарова

представени за участие в конкурса за професор по

ПН 4.2 Химически науки (Теоретична химия – Изчислителна химия),

обявен в ДВ, бр. 21 от 15.03.2022 г.

1. Kolev, V. L., Ivanova, A. N., **Madjarova, G. K.**, Aserin, A. and Garti, N.: Unit Cell Structure of Water-Filled Monoolein into Inverted Hexagonal (H_{II}) Mesophase Modeled by Molecular Dynamics. *The Journal of Physical Chemistry B* **118** (2014) 5459–5470

DOI: <https://doi.org/10.1021/jp411138r> IF: 3.302 (4 цитата) Q1

ABSTRACT: The study investigates the unit cell structure of inverted hexagonal (H_{II}) mesophase composed of monoolein (1-monoolein, GMO) and water using atomistic molecular dynamics methods without imposing any restraints on lipid and water molecules. Statistically meaningful and very contrast images of the radial mass density distribution, scrutinizing also the separate components water, monoolein, the polar headgroups of the lipids, the double bond, and the termini of the hydrocarbon chain (the tail), are obtained. The lipid/water interface structure is analyzed based on the obtained water density distribution, on the estimated number of hydrogen bonds per monoolein headgroup, and on the headgroup–water radial distribution functions. The headgroup mass density distribution demonstrates hexagonal shape of the monoolein/water interface that is well-defined at higher water/monoolein ratios. Water interacts with the headgroups by forming a three-layer diffusive mass density distribution, and each layer’s shape is close to hexagonal, which is an indication of long-range structural interactions. It is found that the monoolein headgroups form a constant number of hydrogen bonds leaving an excessive amount of water molecules outside the first lipid coordination sphere. Furthermore, the quantity of water at the monoolein/water interface increases steadily upon extension of the unit cell, so the interface should have a very dynamic structure. Investigation of the hydrocarbon residues reveals high compression and well-expressed structuring of the tails. The tails form a very compressed and constrained structure of defined layers across the unit cell with properties corresponding to a more densely packed nonpolar liquid (oil). Due to the hexagonal shape the 2D packing frustration is constant and does not depend on the water content. All reported structural features are based on averaging of the atomic coordinates over the time-length of the simulation trajectories. That kind of processing allows the observation of the water/GMO interface shape and its stability and mobility at a time scale close to the ones of the intermolecular interactions.

Резюме: В изследването се изучава структурата на елементарната клетка на обърната хексагонална (H_{II}) мезофаза, съставена от моноолеин (1-моноолеин, GMO) и вода, като се използват атомистични молекулно динамични методи, без да се налагат ограничения на липидните и водните молекули. Получени са статистически значими и много контрастни изображения на радиалното разпределение на масовата плътност, като са разгледани внимателно и отделните компоненти: вода, моноолеин, полярните глави на липидите, двойната връзка и крайните точки на въглеводородната верига (опашката). Структурата на

границата липид/вода е анализирана въз основа на полученото разпределение на плътността на водата, на изчисления брой водородни връзки за главите на моноолеина и на радиално разпределителните функции на главите и водата. Разпределението на масовата плътност на главите демонстрира хексагонална форма на границата моноолеин/вода, и тази форма е добре дефинирана при по-високи съотношения вода/моноолеин. Водата взаимодейства с главите, като образува трислойно дифузно разпределение на масовата плътност, а формата на всеки слой е близка до хексагонална, което е индикация за структурни взаимодействия на дълги разстояния. Установено е, че главите на моноолеина образуват постоянен брой водородни връзки, оставяйки прекомерно количество водни молекули извън първата координационна сфера на липида. В допълнение, количеството вода на границата моноолеин/вода се увеличава постоянно при разширяване на елементарната клетка, така че границата има много динамична структура. Изследването на въглеродородните остатъци разкрива висока степен на компресия и добре изразено структуриране на опашките. Опашките образуват много компресирана и ограничена структура от определени слоеве по цялата елементарна клетка със свойства, съответстващи на по-плътна опакована неполярна течност (масло). Благодарение на хексагоналната форма, 2D фрустрацията на опаковката е постоянна и не зависи от съдържанието на вода. Всички отчетени структурни характеристики се основават на усредняване на атомните координати във времето от траекториите от симулациите. Този вид обработка позволява да се наблюдава формата на границата вода/ГМО, както и нейната стабилност и подвижност във времеви мащаб, близък до този на междумолекулните взаимодействия.

2. Sharma, S., Dewhurst, J.K., Shallcross, S., **Madjarova, G. K.** and Gross, E.K.U.: Excitons in organics using time-dependent density functional theory: PPV, pentacene, and picene. *Journal of Chemical Theory and Computation* **11**, (2015) 1710–1714
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00133> IF: 5.301, (8 цитата) Open access, Q1

ABSTRACT: We apply the bootstrap kernel within time-dependent density functional theory to study the one-dimensional chain of polymer polyphenylenevinylene and molecular crystals of picene and pentacene. The absorption spectra of poly(p-phenylenevinylene) has a bound excitonic peak that is well-reproduced. Pentacene and picene, electronically similar materials, have remarkably different excitonic physics, and this difference is also well captured. We show that the inclusion of local-field effects dramatically changes the spectra of both picene and pentacene but not for poly(p-phenylenevinylene).

Резюме: Прилагаме bootstrap kernel в рамките на времево зависимата теория на функционала на плътността, за да изследваме едномерната верига на полимера полифениленвинилен и молекулните кристали на пицен и пентацен. Пикът на възбуждане от абсорбционния спектър на поли(р-фениленвинилен) е добре възпроизведен. Пентаценът и пиценът, които са електронно сходни материали, имат забележително различна физика в процесите на възбуждане и тази разлика също е добре уловена. Показваме, че включването на ефектите на локалното поле драматично променя спектрите на пицен и пентацен, но не и на поли(р-фениленвинилен).

3. Mustan, F., Ivanova, A., **Madjarova, G.**, Tcholakova, S. and Denkov, N.: Molecular Dynamics Simulation of the Aggregation Patterns in Aqueous Solutions of Bile Salts at Physiological Conditions. *The Journal of Physical Chemistry B*, **119** (2015) 15631-15643 DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpccb.5b07063> IF=3.187, (26 цитата) Q1

ABSTRACT: Classical molecular dynamics simulations are employed to monitor the aggregation behavior of six bile salts (nonconjugated and glycine- and taurine-conjugated sodium cholate and sodium deoxycholate) with concentration of 10 mM in aqueous solution in the presence of 120 mM NaCl. There are 150 ns trajectories generated to characterize the systems. The largest stable aggregates are analyzed to determine their shape, size, and stabilizing forces. It is found that the aggregation is a hierarchical process and that its kinetics depends both on the number of hydroxyl groups in the steroid part of the molecules and on the type of conjugation. The micelles of all salts are similar in shape—deformed spheres or ellipsoids, which are stabilized by hydrophobic forces, acting between the steroid rings. The differences in the aggregation kinetics of the various conjugates are rationalized by the affinity for hydrogen bond formation for the glycine-modified salts or by the longer time needed to achieve optimum packing for the tauro derivatives. Evidence is provided for the hypothesis from the literature that the entirely hydrophobic core of all aggregates and the enhanced dynamics of the molecules therein should be among the prerequisites for their pronounced solubilization capacity for hydrophobic substances in vivo.

Резюме: Използвани са класически молекулнодинамични симулации за проследяване на агрегационното поведение на шест жлъчни соли (натриев холат и натриев дезоксихолат, и същите свързани с глицин и таурин) с концентрация 10 mM във воден разтвор в присъствието на 120 mM NaCl. Генерирани са 150 ns траектории за характеризиране на системите. Най-големите стабилни агрегати са анализирани, за да се определят тяхната форма, размер и стабилизиращи сили. Установено е, че агрегацията е йерархичен процес и че нейната кинетика зависи, както от броя на хидроксилните групи в стероидната част на молекулите, така и от вида на функционализацията. Мицелите на всички соли са сходни по форма - деформирани сфери или елипсоиди, които се стабилизират от хидрофобни сили, действащи между стероидните пръстени. Разликите в кинетиката на агрегация на различните конюгати се обяснява с афинитета към образуване на водородни връзки за свързаните с глицин соли или с по-дългото време, необходимо за постигане на оптимална опаковка за тези, свързани с таурин. Представени са доказателства за хипотеза от литературата, че изцяло хидрофобното ядро на всички агрегати, заедно със засилената динамика на молекулите в него, би трябвало да са сред предпоставките за изразената им способност за in vivo разтваряне на хидрофобни вещества.

4. Kolev, V. L.; Ivanova, A. N.; **Madjarova, G. K.**; Aserin, A. and Gardi, N.: Unit cell structure of water-filled monoolein in inverted hexagonal mesophase in the presence of incorporated tricaprylin and entrapped lysozyme. *European Biophysical Journal with Biophysics Letters*, **45** (2016) 99-112

DOI: [10.1007/s00249-015-1080-3](https://doi.org/10.1007/s00249-015-1080-3) **IF=1.472, (1 цитат) Q4** (Journal Impact Factor (JIF))

ABSTRACT: Molecular dynamics (MD) was employed by means of a specific simulation protocol to investigate the equilibrium structure at 25 °C of the hexagonal inverted (H_{II}) mesophase composed from water, 1-monoolein (GMO), and tricaprylin, with or without entrapped lysozyme. Based on robust and fast MD simulations, the study provides a comprehensive analysis and visualization of the local structure of H_{II} mesophase containing admixtures. The most important physical insight is the possibility to observe the strong self-recovery capacity of the GMO layer, which allows the H_{II} mesophase tubes to reorganize and host lysozyme molecules with a size bigger than the diameter of the water channel. This is a direct message to the experimenters that the H_{II} mesophase has the potential to host molecules larger than the diameter of the water channel. Collective character of the interlipid interactions is outlined, which is not affected by the presence of the cargo and may be the reason for the efficient GMO reorganization. Another important result is the possible explanation of the role of triacylglycerols on the low-temperature stabilization of the H_{II} mesophase. The analysis shows that despite the low amount of tricaprylin, its molecules prevent the extreme inclination of the lipid tails and thus optimize the alignment capacity of the lipid tails layer. The study also reveals that the packing frustration does not depend on the temperature and the presence of admixtures. Hence, it might be numerically defined as a universal invariant parameter of a stable H_{II} mesophase composed of a certain lipid.

Резюме: Молекулно-динамични симулации с прилагане на специфичен симулационен протокол са използвани за изследване на равновесната структура на хексагонална обърната (H_{II}) мезофаза при 25°C, съставена от вода, глицеролмоноолеат (GMO) и трикаприлин, в присъствие и отсъствие на лизозим. Въз основа на надеждни и бързи МД-симулации, изследването предоставя цялостен анализ и визуализация на локалната структура на H_{II} мезофаза, съдържаща добавки. От физична гледна точка, най-важният резултат е възможността да се наблюдава силната способност за самовъзстановяване на GMO слоя, която позволява на H_{II} мезофазните тръби да се реорганизируют и да приемат молекули лизозим с размер, по-голям от диаметъра на водния канал. Това е пряко послание за експериментаторите, че H_{II} мезофазата има потенциал да приема молекули, по-големи от диаметъра на водния канал. Очертан е и колективният характер на взаимодействията между липидите, който не се влияе от присъствието на товара и може да е причина за ефективната реорганизация на GMO. Друг важен резултат е възможното обяснение на ролята на триацилглицеролите за нискотемпературната стабилизация на H_{II} мезофазата. Анализът показва, че въпреки малкото количество трикаприлин, неговите молекули предотвратяват екстремния наклон на липидните опашки и по този начин оптимизират способността за подреждане на слоя от последните. Проучването разкрива също, че фрустрацията на опаковането не зависи от температурата и наличието на добавки. Тя може да се определи числено и да се използва като универсален инвариантен параметър за мярка на стабилна H_{II} мезофаза, съставена от определен липид.

5. Matsushita, Y-I; **Madjarova, G.**; Dewhurst, J.K.; Shallcross, S.; Felser, C.; Sharma, S. and Gross E K U: Large magnetocrystalline anisotropy in tetragonally distorted Heuslers: a systematic study. *Journal of Physics D: Applied Physics*, **50** (2017) 095002

DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6463/aa5441> IF=2.373, (31 цитата) Open access Q1

ABSTRACT: With a view to the design of hard magnets without rare earths we explore the possibility of large magnetocrystalline anisotropy energies in Heusler compounds that are unstable with respect to a tetragonal distortion. We consider the Heusler compounds Fe_2YZ with $\text{Y} = (\text{Ni}, \text{Co}, \text{Pt})$, and Co_2YZ with $\text{Y} = (\text{Ni}, \text{Fe}, \text{Pt})$ where, in both cases, $\text{Z} = (\text{Al}, \text{Ga}, \text{Ge}, \text{In}, \text{Sn})$. We find that for the Co_2NiZ , Co_2PtZ , and Fe_2PtZ families the cubic phase is always, at $T = 0\text{K}$, unstable with respect to a tetragonal distortion, while, in contrast, for the Fe_2NiZ and Fe_2CoZ families this is the case for only 2 compounds— Fe_2NiGe and Fe_2NiSn . For all compounds in which a tetragonal distortion occurs we calculate the magnetocrystalline anisotropy energy (MAE) finding remarkably large values for the Pt containing Heuslers, but also large values for a number of the other compounds (e.g. Co_2NiGa has an MAE of -2.38 MJ m^{-3}). The tendency to a tetragonal distortion we find to be strongly correlated with a high density of states (DOS) at the Fermi level in the cubic phase. As a corollary to this fact we observe that upon doping compounds for which the cubic structure is stable such that the Fermi level enters a region of high DOS, a tetragonal distortion is induced and a correspondingly large value of the MAE is then observed.

Резюме: С оглед на дизайна на твърди магнити без редкоземни елементи, изследваме възможността за големи енергии на магнитокристалинна анизотропия в Heusler-сплави, които са нестабилни по отношение на тетрагонална деформация. Разглеждаме съединенията Fe_2YZ с $\text{Y} = (\text{Ni}, \text{Co}, \text{Pt})$ и Co_2YZ с $\text{Y} = (\text{Ni}, \text{Fe}, \text{Pt})$, където и в двата случая $\text{Z} = (\text{Al}, \text{Ga}, \text{Ge}, \text{In}, \text{Sn})$. Установяваме, че за семействата Co_2NiZ , Co_2PtZ и Fe_2PtZ , кубичната фаза винаги, при $T = 0 \text{ K}$, е нестабилна по отношение на тетрагонална деформация, докато, за разлика от тях, за семействата Fe_2NiZ и Fe_2CoZ , това е така само за 2 състава - Fe_2NiGe и Fe_2NiSn . За всички съединения, в които се наблюдава тетрагонална деформация, изчисляваме енергията на магнитокристалинна анизотропия (MAE), като откриваме забележително големи стойности за съдържащите Pt Heusler-сплави, както и за някои други състави (например за Co_2NiGa има MAE е $-2,38 \text{ MJ m}^{-3}$). Тенденцията към тетрагонална деформация има силна връзка с високата плътност на състоянията (DOS) на нивото на Ферми в кубичната фаза. Като следствие от този факт наблюдаваме, че при допиране на съединенията, за които кубичната структура е стабилна, нивото на Ферми навлиза в област с висока DOS и се предизвиква тетрагонална деформация. В получените дотирани тетрагонални структури се наблюдава съответно голяма стойност на MAE.

6. Matsushita, Y-I; **Madjarova, G.**; Flores-Livas J., Dewhurst, J.K.; Felser, C., Sharma, S. and Gross E K U: L10 Stacked Binaries as Candidates for Hard-Magnets: FePt, MnAl and MnGa, *Annalen der Physik* **529** (2017) 1600412(1-6)

DOI: <https://doi.org/10.1002/andp.201600412> IF=2.557, (2 цитата) Q1

ABSTRACT: We present a novel approach for designing new hard magnets by forming stacks of existing binary magnets to enhance the magneto crystalline anisotropy. This is followed by an attempt at reducing the amount of expensive metal in these stacks by replacing it with cheaper metal with similar ionic radius. This strategy is explored using examples of FePt, MnAl and MnGa. In this study a few promising materials are suggested as good candidates for hard magnets: stacked binary FePt₂MnGa₂ in structure where each magnetic layer is separated by two non-magnetic layers, FePtMnGa and FePtMnAl in hexagonally distorted Heusler structures and FePt_{0.5}Ti_{0.5}MnAl.

Резюме: Представяме различен подход за конструиране на нови твърди магнити чрез формиране на стекове от съществуващи бинарни магнити с цел повишаване на магнетокристалинната анизотропия. Това е последвано от опит за намаляване (на) количеството на скъпия метал в тези стекове чрез замяната му с по-евтин метал с подобен йонен радиус. Стратегията е разгледана с примери на FePt, MnAl и MnGa. В това изследване са предложени няколко обещаващи материала, като добри кандидати за твърди магнити: подредени бинарни FePt₂MnGa₂ в структура, при която всеки магнитен слой е разделен от два немагнитни слоя, хексагонално деформирани Heusler-структури на FePtMnGa и FePtMnAl, както и слоестата структурата на FePt_{0.5}Ti_{0.5}MnAl.

7. Iliev, S.; Gocheva, G.; Ivanova, N.; Atanasova, B.; Petrova, J.; **Madjarova, G.** and Ivanova A.: Identification and Computational Characterization of Isomers with cis and trans Amide Bonds in Folate and Analogues. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **20** (2018) 28818-28831, DOI: <https://doi.org/10.1039/C8CP04304C> IF=3.567, (2 цитата) Q1

ABSTRACT: Folate and its synthetic analogues, called antifolates, are known to have diverse bio-applications, for example as cell proliferation stimulators or anticancer drugs. Their molecular structure is important for performing the required biological activity. Since all folate-derived ligands contain a peptide-like amide bond, its configuration is one of the key components for the functional fitness of such compounds. During the modelling of folate and three of its derivatives – methotrexate, 5-methyl tetrahydrofolate, and pteroyl ornithine, we registered significant population of the cis isomers along the amide bond. The properties of the cis and trans forms of the ligands in saline are studied in detail by classical atomistic molecular dynamics and by quantum chemical methods. The calculations predict high probability for coexistence of the cis isomers for two of the ligands. The energetic instability of the cis form is explained with a σ -character admixture into the C=O(π) bond, while its magnitude is attributed to the pattern of local electron density redistribution. The cis forms of all molecules have markedly slower structural dynamics than the trans ones, which might affect their behavior in vivo.

Резюме: Известно е, че фолатът и неговите синтетични аналози, наречени антифолати, имат разнообразни био-приложения - например, като стимулатори на клетъчната пролиферация

или в ролята на противоракови лекарства. Молекулярната им структура е важна за извършване на необходимата биологична активност. Тъй като всички лиганди, получени от фолати, съдържат amidна връзка, нейната конфигурация е един от ключовите компоненти за функционалната пригодност на тези съединения. По време на моделирането на фолат и три негови производни - метотрексат, 5-метил тетраhydrofolat и птероил орнитин, регистрирахме значителна популация от cis-изомери по amidната връзка. Свойствата на cis- и trans- формите на лигандите във физиологичен разтвор, са изследвани подробно чрез класическа атомистична молекулна динамика и чрез квантовохимични методи. Изчисленията предвиждат висока вероятност за съвместно съществуване на cis- и trans-изомерите за два от лигандите. Енергетичната нестабилност на cis-формата се обяснява с примес на σ -характер във C=O(π) връзката, а високата вероятност за съществуването ѝ се дължи на модела на преразпределение на локалната електронна плътност. Cis-формите на всички молекули имат забележимо по-бавна структурна динамика от trans-формите, което може да повлияе на поведението им *in vivo*.

8. Petrova, J.; Gocheva, G.; Ivanova, N.; Iliev, S.; Atanasova, B.; **Madjarova, G.** and Ivanova A.: Molecular simulation of the structure of folate and antifolates at physiological conditions, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, **87** (2019) 172-184
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2018.11.018> IF= 1.863, (3 цитата) Q2

ABSTRACT: The study is focused on description of folate and several antifolates at physiological conditions. Knowledge of the molecular structure and dynamics is important for understanding their biological activity and therapeutic application. They are modelled in saline by atomistic molecular dynamics simulations and characterized in detail. In addition, quantum chemical calculations are used for determining the electronic structure of the six compounds. All molecules are highly flexible and have similar interactions with water. Specifics are found in some of their local backbone conformations, in the molecular shape, and in the electron density distribution. Most of the ligands have fairly folded geometry and prefer U- and Z-shapes. Two of them are quasi-linear. Key to the molecular shape are the bicyclic fragment, its bridge, and the charge of the terminal amino acid residue. Docking into the active site of folate receptor-a predicts a similar best binding pose for four of the ligands, which requires stretching of pterin and bending of glutamate/ornithine relative to the geometry in saline. The chemical modifications in the antifolates induce local electron density redistribution in comparison to folate, leading to increase of the positive charges of the neighboring fragments. The obtained results would help better tuning of the potential usage of the molecules in new bioactive materials, e.g., as vector-ligands for drug delivery.

Резюме: Изследването е фокусирано върху описанието на фолат и няколко антифолати при физиологични условия. Познаването на молекулярната им структура и динамика е важно за разбирането на тяхната биологична активност и терапевтично приложение. Изследваните системи са моделирани във физиологичен разтвор, чрез атомистични молекулно-динамични симулации и са подробно охарактеризирани. Освен това са използвани квантово-химични изчисления за определяне на електронната структура на шестте съединения. Всички молекули са силно гъвкави и имат сходни взаимодействия с водата. Специфични особености

се откриват в някои от локалните конформации на основния скелет на структурата, в молекулната форма и в разпределението на електронната плътност. Повечето от лигандите имат сравнително сгъната геометрия и предпочитат U- и Z-образни форми. Два от тях са квазилинейни. Ключови за молекулната форма са бицикличният фрагмент, неговият мост и зарядът на крайния аминокиселинен остатък. Docking в активния център на фолатния рецептор предсказва подобна най-добра поза на свързване за четири от лигандите, която във физиологичен разтвор изисква разтягане на птериновия пръстен и огъване на глутамат/оринтин частта на структурата. Химичните модификации в антифолатите предизвикват локално преразпределение на електронната плътност в сравнение с фолата, което води до увеличаване на положителните заряди на съседните фрагменти. Получените резултати биха спомогнали за по-доброто адаптиране на потенциалното използване на молекулите в нови биоактивни материали, например като вектор-лиганди за доставка на лекарства.

9. Gocheva, G.; Petkov, N.; Luri, A.; Iliev, S.; Ivanova, N.; Petrova, J.; Mitrev, Y.; **Madjarova, G.** and Ivanova A.: Tautomerism in folic acid: Combined molecular modelling and NMR study. *Journal of Molecular Liquids*, **292** (2019) 111392
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111392> IF=5.065, (2 цитата), Q1

ABSTRACT: The determination of the predominant tautomeric form of folate in solution is addressed theoretically and experimentally. DFT and atomistic molecular dynamics simulations are used to compare the most stable tautomers of folate. B3LYP/6-311+G(d) model chemistry shows that the lactam form of folate FA-N3 is the most energetically favorable tautomer. The lactam FA-N1 differs by about 2.5 kcal/mol. The conformation of the molecule does not influence markedly the energy ordering of the tautomers. Molecular dynamics results for the two lactams in saline outline similar behavior of the two molecules and flexible docking predicts comparable interactions with the folate receptor- α (FR- α). ^1H NMR spectra of folic acid in water and DMSO also identify the lactam tautomers as present in the solutions. Both ^1H and ^{13}C chemical shifts show fast exchange of protons between the N1 and N3 positions of pterin.

Резюме: Определянето на преобладаващата тавтомерна форма на фолат в разтвор е разгледано теоретично и експериментално. Използвани са DFT и атомистични молекуло-динамични симулации за сравняване на най-стабилните тавтомери на фолата. B3LYP/6-311+G(d) изчисленията показват, че лактамната форма на фолата FA-N3 е енергетично най-стабилна. Лактамът FA-N1 се различава с около 2.5 kcal/mol. Конформацията на молекулата няма значително влияние върху енергетичната подредба на тавтомерите. Резултатите от молекулната динамика за двата лактама във физиологичен разтвор, очертават сходно поведение на двете молекули, а flexible docking предсказва сравними взаимодействия с фолатния рецептор- α (FR- α). ^1H ЯМР спектрите на фолиева киселина във вода и DMSO също идентифицират лактамните тавтомери като присъстващи в разтворите. Както ^1H , така и ^{13}C химичните измествания показват бърз обмен на протони между N1 и N3 позициите на птерина.

10. Gocheva, G.; Ivanova, N.; Iliev, S.; Petrova, J.; **Madjarova, G.** and Ivanova A.: Characteristics of a Folate Receptor- α Anchored into a Multilipid Bilayer Obtained from Atomistic Molecular Dynamics Simulations. *Journal of Chemical Theory and Computation* **16** (2020) 749-764

DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00872> IF= 6.006, (3 цитата) Open access, Q1

ABSTRACT: Thorough computational description of the properties of membrane-anchored protein receptors, which are important for example in the context of active targeting drug delivery, may be achieved by models representing as close as possible the immediate environment of these macromolecules. An all-atom bilayer, including 35 different lipid types asymmetrically distributed among the two monolayers, is suggested as a model neoplastic cell membrane. One molecule of folate receptor- α (FR α) is anchored into its outer leaflet, and the behavior of the system is explored by atomistic molecular dynamics simulations. The total number of atoms in the model is $\sim 185\,000$. Three 1- μ s long simulations are carried out, where physiological conditions (310 K and 1 bar) are maintained with three different pressure scaling schemes. To evaluate the structure and the phase state of the membrane, the density profiles of the system, the average area per lipid, and the deuterium order parameter of the lipid tails are calculated. The bilayer is in liquid ordered state, and the specific arrangement varies between the three trajectories. The changes in the structure of FR α are investigated and are found time- and ensemble-dependent. The volume of the ligand binding pocket fluctuates with time, but this variation remains independent of the more global structural alterations. The latter are mostly “waving” motions of the protein, which periodically approaches and retreats from the membrane. The semi-isotropic pressure scaling perturbs the receptor most significantly, while the isotropic algorithm induces rather slow changes. Maintaining constant nonzero surface tension leads to behavior closest to the experimentally observed one.

Резюме: Задълбочено изчислително описание на свойствата на белтъчни рецептори, закотвени в клетъчната мембрана, които са важни за активното насочване на доставката на лекарства, може да се постигне чрез модели, които възпроизвеждат възможно най-близко непосредствената среда на тези макромолекули. Като модел на неопластична клетъчна мембрана е предложен бислои, който е описан изцяло атомистично, включващ 35 различни вида липиди, разпределени асиметрично между два монослоя. Една молекула на фолатен рецептор- α (FR α) е закотвена във външната му част и поведението на системата е изследвано чрез атомистични молекулно-динамични симулации. Общият брой на атомите в модела е $\sim 185\,000$. Проведени са три симулации с продължителност 1 μ s, при които се поддържат физиологични условия (310 K и 1 bar) с три различни схеми за скалиране на налягането. За да се оценят структурата и фазовото състояние на мембраната, са изчислени профилите на плътността на системата, средната площ на липид и параметърът на деутерийния ред на липидните опашки. Бислоят е в течно подредено състояние, като има специфичното подреждане в трите траектории. Изследвани са промените в структурата на FR α и е установено, че те зависят от времето и ансамбъла. Обемът на джоба за свързване на лигандите се колебае във времето, но тази промяна остава независима от по-глобалните структурни промени. Последните са предимно "вълнообразни" движения на протеина, който периодично се приближава и отдалечава от мембраната. Полуизотропното скалиране на налягането разстройва рецептора най-значително, докато изотропният алгоритъм

предизвиква по-скоро бавни промени. Поддържането на постоянно ненулево повърхностно напрежение води до поведение, най-близко до експериментално наблюдаваното.

11. Schabler, E.; Ivanova, N.; Iliev, S.; Petrova, J.; Gocheva G., **Madjarova, G.** and Ivanova A.: Initial Stages of Spontaneous Binding of Folate-Based Vectors to Folate Receptor- α Observed by Unbiased Molecular Dynamics. *The Journal of Physical Chemistry B*, **125** (2021) 7598–7612

DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpccb.1c00488> IF= 2.991* (за 2020), Q1

ABSTRACT: Active targeting is a prospective strategy for controlled drug delivery to malignant tumor tissues. One of the approaches relies on recognition of a bioactive ligand by a receptor expressed abundantly on the surface of cancer cell membranes. A promising ligand–receptor pair is folic acid (or its dianionic form, folate) combined with the folate receptor- α (FR α). A number of targeting drug delivery systems based on folate have been suggested, but the mechanism of binding of the ligand or its derivatives to the receptor is not fully known at the molecular level. The current study summarizes the results from unbiased all-atom molecular dynamics simulations at physiological conditions describing the binding of two forms of folate and four of its synthetically available derivatives to FR α . The models (ca. 185,000 atoms) contain one receptor molecule, embedded in the outer leaflet of a lipid bilayer, and one ligand, all immersed in saline. The bilayer represents a human cancer cell membrane and consists of 370 asymmetrically distributed lipid molecules from 35 types. The ability of the vector molecules to bind to the receptor, the position of binding, and the interactions between them are analyzed. Spontaneous binding on the nanosecond scale is observed for all molecules, but its time, position, and persistence depend strongly on the ligand. Only folate, 5-methyltetrahydrofolate, and raltitrexed bind selectively at the active site of the receptor. Two binding poses are observed, one of them (realized by raltitrexed) corresponding qualitatively to that reported for the crystallographic structure of the complex folate-FR α . Pemetrexed adsorbs nonspecifically on the protein surface, while methotrexate and pteroyl ornithine couple much less to the receptor. The molecular simulations reproduce qualitatively correctly the relative binding affinity measured experimentally for five of the ligands. Analysis of the interactions between the ligands and FR α shows that in order to accomplish specific binding to the active site, a combination of hydrogen bonding, π -stacking, and van der Waals and Coulomb attraction should be feasible simultaneously for the vector molecule. The reported results demonstrate that it is possible to observe receptor–ligand binding without applying bias by representing the local environment as close as possible and contain important molecular-level guidelines for the design of folate-based systems for targeted delivery of anticancer drugs.

Резюме: Активното таргетиране е перспективна стратегия за контролирана доставка на лекарства до злокачествени туморни тъкани. Един от подходите разчита на разпознаване на биоактивен лиганд от рецептор, експресиран в изобилие на повърхността на мембраните на раковите клетки. Обещаваща двойка лиганд-рецептор е фолиевата киселина (или нейната дианионна форма, фолат) в комбинация с фолатен рецептор- α (FR α). Предложени са редица таргетирани системи за доставка на лекарства на основата на фолат, но механизмът на свързване на лиганда, или неговите производни, с рецептора не е напълно известен на молекулярно ниво. В настоящото изследване са обобщени резултатите от обективни

атомистични молекулно-динамични симулации при физиологични условия, описващи свързването на две форми на фолат, и четири от синтетично достъпните му производни, с FR α . Моделите (около 185 000 атома) съдържат една рецепторна молекула, вградена във външната страна на липиден бислой, и един лиганд, всички потопени във физиологичен разтвор. Бислоят представлява мембрана на човешка ракова клетка и се състои от 370 асиметрично разпределени липидни молекули от 35 вида. Анализирана е способността на векторните молекули да се свързват с рецептора, позицията на свързване и взаимодействията между тях. За всички молекули се наблюдава спонтанно свързване в наносекундна скала, но времето, позицията и устойчивостта на свързването силно зависят от лиганда. Само фолат, 5-метилтетрахидрофолат и ралтитрексед се свързват селективно в активния център на рецептора. Наблюдават се две позиции на свързване, като едната от тях (реализирана от ралтитрексед) съответства качествено на тази, съобщена за кристалографската структура на комплекса фолат-FR α . Пеметрекседът се адсорбира неспецифично върху повърхността на протеина, докато метотрексатът и птероил орнитинът се свързват много по-слабо с рецептора. Молекулните симулации възпроизвеждат качествено правилно относителния афинитет на свързване, измерен експериментално за пет от лигандите. Анализът на взаимодействията между лигандите и FR α показва, че за да се осъществи специфично свързване към активния център, за молекулата на вектора едновременно трябва да е възможна комбинация от водородни връзки, π -стекинг и ван дер Ваалсово, и Кулоново привличане. Съобщените резултати показват, че е възможно да се наблюдава свързване между рецептор и лиганд, без прилагане на допълнително подпомагане, ако локалното обкръжение е представено възможно най-близо до реалните условия. Резултатите съдържат важни насоки, на молекулно ниво, за проектиране на системи за целенасочено доставяне на противоракови лекарства на основа фолати.