

Метаданни

ДОКУМЕНТ

Заглавие

Iosyf Saleh 4PH0500019.pdf

Автор (и)

Йосиф Салех

Координатор

Йосиф Салех

Идентификационен номер на документ

334612425

ИНСТИТУЦИЯ

Наименование на организацията

Sofia University St. Kliment Ohridski

Организационна единица

Deanary

ДОКЛАД

Дата на доклада

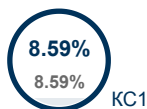
2026-09-12

Дата на промените

2026-09-12

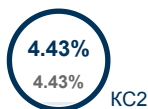
Коефициенти за сходство

Моля, обърнете внимание, че високите стойности на коефициентите не означават автоматично плагиатство. Докладът трябва да бъде анализиран от упълномощено лице.



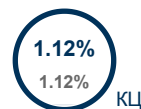
25

Дължината на фразата за SC 2



7603

Дължина в думи



52920

Дължина в символи

Текстови манипулации

В този раздел ще намерите информация относно изкривяванията на текста. Тези изкривявания в текста може да показват ВЪЗМОЖНИ манипулации в текста. Изкривяванията в текста може да са умишлени, но най-често те са технически грешки при конвертиране на документ и записването му, затова ви препоръчваме да подходите към анализа на този модул с пълна отговорност. Ако имате въпроси, моля, свържете се с нашия екип за поддръжка.

Замяна на букви



33

Разредки



0

Микро пространства



0

Бели знаци



0

Перифрази (SmartMarks)



39

Източници

Превъртете списъка и анализирайте подробно фрагментите, които надхвърлят KC2 (маркирани с удебелен шрифт). Използвайте линка "Маркирайте фрагмента" и вижте дали са кратки фрази, разпръснати в документа (съвпадащи прилики), многобройни кратки фрази близо една до друга (мозаечно плагиатство) или големи фрагменти, без посочване на източника (директно плагиатство).

10-те най-дълги фрагменти

Цвят на текста

#	ЗАГЛАВИЕ ИЛИ URL ИЗТОЧНИК (БАЗА ДАННИ)	БРОЙ ИДЕНТИЧНИ ДУМИ (ФРАГМЕНТИ)
1	https://en.wikipedia.org/wiki/Keratin	53 (0.7 %)

2	https://bg.axiomfer-wiki.com/822297-molecular-dynamics-IKCTNG	43 (0.57 %)
3	https://en.wikipedia.org/wiki/Molecular_dynamics	43 (0.57 %)
4	https://bg.axiomfer-wiki.com/822297-molecular-dynamics-IKCTNG	41 (0.54 %)
5	https://www.rcsb.org/structure/6JFV	40 (0.53 %)
6	https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2024-17-8-4	36 (0.47 %)
7	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8319812/	28 (0.37 %)
8	https://bg.axiomfer-wiki.com/822297-molecular-dynamics-IKCTNG	28 (0.37 %)
9	https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/7npEJQjI/	25 (0.33 %)
10	https://eurasianjournals.com/index.php/ej/article/view/1103	22 (0.29 %)

RefBooks



#	ЗАГЛАВИЕ	БРОЙ ИДЕНТИЧНИ ДУМИ (ФРАГМЕНТИ)
---	----------	---------------------------------

Домашна база данни (1.35 %)



#	ЗАГЛАВИЕ	БРОЙ ИДЕНТИЧНИ ДУМИ (ФРАГМЕНТИ)
1	ДИПЛОМНА РАБОТА-ТАНЯ ЕМИЛОВА.pdf 9/12/2026 Sofia University St. Kliment Ohridski (Deanary)	103 (9) (1.35 %)

Програма за обмен на бази данни



#	ЗАГЛАВИЕ	БРОЙ ИДЕНТИЧНИ ДУМИ (ФРАГМЕНТИ)
---	----------	---------------------------------

Интернет (7.23 %)



#	URL АДРЕС НА ИЗТОЧНИКА	БРОЙ ИДЕНТИЧНИ ДУМИ (ФРАГМЕНТИ)
2	https://bg.axiomfer-wiki.com/822297-molecular-dynamics-IKCTNG	144 (6) (1.89 %)
3	https://en.wikipedia.org/wiki/Keratin	71 (2) (0.93 %)
4	https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/7npEJQjI/	52 (3) (0.68 %)
5	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8319812/	48 (2) (0.63 %)
6	https://www.rcsb.org/structure/6JFV	48 (2) (0.63 %)
7	https://en.wikipedia.org/wiki/Molecular_dynamics	43 (1) (0.57 %)
8	https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2024-17-8-4	36 (1) (0.47 %)
9	https://courses.physics.illinois.edu/phys466/fa2018/notes/MD.ppt.pdf	31 (3) (0.41 %)
10	https://eurasianjournals.com/index.php/ej/article/view/1103	22 (1) (0.29 %)
11	https://www.proquest.com/docview/2486619700	17 (2) (0.22 %)
12	https://unipress.bg/image/catalog/1pdf/787878.pdf	14 (2) (0.18 %)
13	https://www.uni-sofia.bg/index.php/bul/content/download/146327/1062030/version/1/file/LilkovaEl-avtoreferat.pdf	13 (1) (0.17 %)

**Списък на приетите фрагменти**

#	СЪДЪРЖАНИЕ	БРОЙ ИДЕНТИЧНИ ДУМИ (ФРАГМЕНТИ)
---	------------	---------------------------------

1

Софийски университет „Св. Климент Охридски“
Физически факултет
Катедра „Медицинска физика“

Дипломна работа

за придобиване
на образователно-квалификационна степен „бакалавър“

Тема: Определяне на механичните свойства на
кератинови димери чрез молекулно динамични
симулации.

Йосиф Осама Салех

1

специалност „Медицинска физика“
Ф.Н. 4РН0500019

1

Научен ръководител: доц. д-р Пейчо Петков, София, 2026 г.

Съдържание

Съдържание	2
1. Молекулна Динамика	3
1.1. За какво се използва?	4
1.2. Основни принципи и приближения на метода.	4
1.3. Какво е силово поле	6
1.4. Силови полета за белтъци	7
1.5. Насочвана молекулна динамика (Steered Molecular Dynamics - SMD)	17
1.6. Определяне на механични свойства	20
2. Кератин	21
2.1. Какво е кератин?	22
2.2. Защо обектът на тази теза е изследването на механичните свойства на кератинови димери?	22
3. Определяне на модула на Юнг на кератинови димер K14/K5	22
Заклучение	30
Използвана литература	31

Увод

Кератиновите филаменти са основен механичен компонент на епителните клетки и участват в поемането, разпределението и предаването на механични натоварвания. Техните свойства възникват йерархично - от локалната стабилност на α -спиралните сегменти и взаимодействията между кератиновите вериги до организацията на димери, тетрамери и зрели филаменти. Поради тази причина познаването на механичните свойства на отделен структурен сегмент е необходимо за свързване на молекулната структура с механичните свойства на по-високите нива на организация.

2В областта на кератин 14 (K14) е особено подходящ модел за такова изследване, тъй като представлява удължен α -спирален сегмент, който в нативния K5/K14 комплекс участва в образуването на структура от типа намотана спирала и в последващото сглобяване на кератиновите филаменти.

Това прави възможно да се характеризира коефициента на еластичност, появата на нелинейност, механичното омекване и преходите, свързани с прогресивно разгъване на α -спиралната структура.

Експерименталното определяне на механичните свойства на единичен кератинов сегмент е трудно, тъй като типичните механични измервания върху

косъм, кератинови влакна или цели филаменти включват множество структурни нива едновременно. Стандартните макроскопични величини не могат еднозначно да бъдат приписани на конкретен молекулен елемент. Насочената молекулна динамика (SMD) предлага начин да се приложи контролирано натоварване върху избрана молекулна координата и директно да се проследят сила, удължение и структурна реорганизация с атомистична разделителна способност.

Целта на насящото изследване е да се охарактеризират механичните свойства на изолираната K5/K14 кератинов димер при аксиално разтягане чрез Насочена молекулна динамика, като се определят коефициента на еластичност и модулът на Юнг и получените резултати да се съпоставят с публикувани молекулни и експериментални данни за кератинови системи.

Първа глава е посветена на метода на молекулната динамика като са разгледани основните принципи и типове молекулно динамични симулации. Във втора глава се разглеждат подлежащите причини за изборът на кератин за молекулно динамичните ни симулации както и някои от фундаменталните им определения. В третата глава са представени проведените молекулно-динамични симулации, получените резултати и сравнението им с литературни данни.

1. Молекулна Динамика

1.1. За какво се използва?

Молекулната динамика (МД) е теоретичен метод, най-често използван в молекулярното моделиране, описан като компютърен симулационен метод за анализ на движението и динамиката на атомите и молекулите. Атомите и молекулите взаимодействат за определен период от време, давайки поглед

върху динамичната еволюция на системата. В най-често използваните симулации, траекториите на атомите и молекулите се определят чрез числено

решаване на уравненията на движение на Нютон за система от взаимодействащи частици, където силите между частиците и техните потенциални енергии често се изчисляват с помощта на междоатомни потенциали или полета на молекулярна механична сила (силови полета/force

fields). Симулациите на МД се прилагат широко в химическата физика, материалознание и биофизика [1].

Поради големия брой взаимодействащи частици точното аналитично решаване на уравненията на движение за реалистични молекулни системи обикновено е

невъзможно или практически неприложимо; МД преодолява това ограничение

чрез използване на числени методи. Въпреки това, дългите МД симулации са математически зле обусловени, генерирайки кумулативни грешки при

итеративното решаване на уравненията, които могат да бъдат сведени до минимум с правилния избор на алгоритми и параметри, но не и напълно

отстранени.

За системите, които се подчиняват на ергодичната хипотеза, еволюцията на една симулация на молекулярна динамика може да се използва за определяне на макроскопичните термодинамични свойства на системата: средните

стойности на времето на ергодичната система съответстват на средните стойности на микроканоничния ансамбъл. МД също е наречен "статистическа

механика по числа" и "Визията на Лаплас за нютонската механика." [2] да

предсказва бъдещето чрез анализ на силите на природата и да позволява вникване в молекулярно движение в атомен мащаб.

1.2. Основни принципи и приближения на метода.

Повечето задачи, които се решават в молекулярното моделиране са твърде големи за просто описание чрез квантово-механични методи. Дори като някои от тях ги игнорираме (както в полу-емпиричните схеми), още изискват голям брой изчисления за всяка частица в системата ни, което отнема много изчислително време.

Молекулярната механика вследствие позволява значително по-ефективно изследване на големи молекулни системи, като за сметка на това използва параметризирано приближено описание (най-често със средствата на класическата физика) на взаимодействията. Въпреки това, молекулярната механика не може да отразява качествата на една система които биха зависели от електронното разпределение в изследваните ни молекули.

Молекулярната механика е базирана на брой предположения:

- Борн-Опенхаймерприближението позволява ядреното движение да бъде разглеждано отделно от електронното и лежи в основата на обичайното

разглеждане на потенциалната енергия като функция на ядрените координати.

- Базирана е на прост модел на взаимодействие в системата с приноси от процеси като разтягането на връзки, огъване на валентните ъгли, и въртене около единични връзки. Дори като се използват прости функции (като закона на Хук), за да се опишат тези приноси, силовото поле, тъй като позволява набор от параметри, разработени и тествани върху относително малък брой случаи, да бъдат приложени към много по-широк спектър от проблеми. Освен това, параметри, разработени от данни за малки молекули могат да се използват за изучаване на много по-големи молекули (като полимери).

Основният принцип на молекулната динамика се състои в последователното изчисляване на силите, действащи върху атомите, и тяхното движение във времето.

За дадена конфигурация на системата потенциалната енергия $U(r_1, r_2, \dots, r_N)$ се определя чрез избраното силов поле, а силата върху всеки атом се получава като отрицателен градиент на потенциалната енергия спрямо неговите координати:

$$F_i = -\nabla_i U(r_1, r_2, \dots, r_N) \quad (1.2.1.)$$

където U е потенциалната енергия на системата, $r_1, r_2, \dots, r_N$ са координатите на всички N частици, а F_i е силата, действаща върху атом i .

- $U(r_1, r_2, \dots, r_N)$ - потенциалната енергия на системата

- F_i - силата, действаща върху атом i

След това движението на атомите се определя чрез втория закон на Нютон:

$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} = F_i \quad (1.2.2.)$$

където m_i е масата на атом i , r_i е позицията на атом i , а F_i е действащата сила.

- m_i - масата на атом i

- r_i - позицията на атом i

Тъй като за реалистични молекулни системи тези уравнения не могат да бъдат решени аналитично, те се интегрират числено през последователни малки времеви интервали. По този начин се получава траектория, описваща измененията на координатите и скоростите на атомите във времето.

1.3. Какво е силов поле

Много от силовите полета в молекулярното моделиране могат да бъдат интерпретирани по 4 компонентни версии на вътрешни и междумолекулни сили:

- Енергитичните промени са асоциирани с връзките и ъглите и техните равновесни стойности.

- Как енергията се променя когато връзките се въртят по оста си.

- Силов поле което описва взаимодействието м/у частици, които не са свързани чрез ковалентни връзки.

По-сложни силови полета могат да имат допълнителни членове, но и те неизменно съдържат гореспоменатите 4 компоненти.

1.3.1. Как се описва

Някои от членовете могат да се описват чрез вътрешни координати като промените в:

- Дължината на връзките

- Ротацията на връзките или относителни движения м/у атомите.

Една форма на такова силов поле, което може да се използва да моделира единични молекули или ансамбли от атоми и/или молекули е:

$$U(rN) = \sum$$

k_i

2

$(l_i - l_i,0)$

2

bonds + $\sum$

k_i

2

$(\theta_i - \theta_i,0)$

2

angles + $\sum$

V_n

2

$(1 + \cos(n\omega))$ - torsions

$\gamma)) + \sum \sum_{i,j} \left(\frac{1}{r_{ij}^{12}} - \frac{1}{r_{ij}^6} \right) \left(\frac{1}{r_{ij}^{12}} - \frac{1}{r_{ij}^6} \right)$

$$\sum_{i,j=1}^N \left(\frac{q_i q_j}{r_{ij}} - \frac{1}{6} \left(\frac{q_i q_j}{r_{ij}^3} \right) \right) + \sum_{i,j=1}^N \frac{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}{r_{ij}^3} \left(\frac{1}{r_{ij}} \right)$$

N
 $i=1$ (1.3.1.1.)

Описва потенциалната енергия като функция от координатите (на частици (често атоми)). Различните приноси от членовете са схематично описани във Фигура 1. Където $U(r)$ е потенциалната енергия като функция от позициите r на N частици [12].

Първия член в уравнението (1.3.1.1.) моделира атоми, свързани в ковалентни връзки, тук като хармоничен потенциал, който ни дава промените в енергията в следствие на промяна на дължината на връзката спрямо равновестната дължина.

Втория член обобщава всичките промени на ъглите между двойки ковалентните връзки с общ атом в молекулата, отново моделирано като хармоничен потенциал.

Третия член в уравнението е потенциала на усукване, който моделира как енергията се променя когато самите връзки се усукват.

Четвъртия член описва нековалентните взаимодействия. Те се сумират м/у определени двойки атоми, които не са свързани чрез непосредствено ковалентно взаимодействие. В прости силови полета, този член обикновено използва формулата за Кулонов потенциал за електростатични взаимодействия и потенциал, описващ ван дер Ваалсови взаимодействия. Правилата за включване и мащабиране на тези взаимодействия между атоми, свързани по различен начин в молекулната структура, зависят от конкретното силово поле.

Фигура 1.3.1 Схематично представяне на четирите ключови приноса към силовото поле в молекулярната механика: разтягане на връзката, ъглово огъване и торсионни членове (Ковалентни връзки), както и несвързани взаимодействия (ван дер Ваалсови взаимодействия). [14]

1.4. Силови полета за белтъци

Белтъците са сложни биомолекулни системи, изградени от голям брой атоми, чието пространствено разположение и движение се определят от взаимодействията м/у частите им.

При силовите полета за белтъци параметрите са подбрани така, че да описват характеристиките за биомолекулите химични групи и атомни типове. Както беше разгледано в предходните раздели, потенциалната енергия включва приноси от ковалентните взаимодействия, свързани с дължините на връзките, валентните ъгли и торсионните степени на свобода, както и от електростатични и ван дер Ваалсови взаимодействия. Подходящото параметризиране на тези приноси е от

съществено значение за правилното представяне на структурата и динамиката на белтъчните системи.

Съществуват различни силови полета, разработени специално за молекулни и биомолекулни системи. Те могат да се различават по използваните функционални форми, параметри и начина, по който се описват отделните видове взаимодействия. ¹Изборът на силово поле зависи от характера на изследваната система и от свойствата, които се изследват.

При симулиране на белтъчни системи е необходимо да се отчита и взаимодействието им с околната среда, най-често представена чрез водна среда и йони. Начинът, по който тези компоненти се включват в молекулярно-динамичната система, както и конкретното силово поле, използвано в настоящата работа, са разгледани в следващите подраздели.

1.4.1. Моделиране на вода

Водата играе съществена роля при описанието на структурата и динамиката на белтъчните системи. Поради това при молекулно-динамични симулации на белтъци обикновено се отчита взаимодействието между белтъчната молекула и водната среда. Водните молекули взаимодействат както помежду си, така и с атомите на белтъка, като тези взаимодействия могат да влияят върху неговата структура, динамика и енергия.

При експлицитното моделиране на водата отделните водни молекули се включват директно в симулационната система. Те се описват чрез определен молекулен модел, който задава тяхната геометрия, атомни маси, частични заряди и параметри за взаимодействие. По този начин взаимодействията между водата, белтъка и останалите компоненти на системата се изчисляват непосредствено по време на симулацията.

Съществуват различни модели за експлицитно представяне на водата, които се различават по броя на взаимодействащите центрове, геометрията на молекулата и използваните параметри. Един от широко използваните модели е TIP3P (Transferable Intermolecular Potential with 3 Points), при който водната молекула се представя чрез три центъра, съответстващи на двата водородни атома и кислороден атом. На тези центрове се задават частични електрически заряди, чрез които се описват електростатичните взаимодействия, а междуатомните взаимодействия се определят от параметрите на съответното силово поле.

Използването на конкретен модел на вода трябва да бъде съобразено с избраното силово поле, тъй като параметрите, описващи взаимодействията

между водата и останалите компоненти на системата, са свързани с параметризацията на силовото поле. В настоящата работа водната среда е моделирана експлицитно чрез модела TIP3P в комбинация със силовото поле CHARMM36.

1.4.2. Силов поле CHARMM36

CHARMM (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics) е програма за молекулни симулации, предназначена основно за изследване на биологични системи, включително пептиди, белтъци, нуклеинови киселини, липиди и въглехидрати. То определя параметрите и математическите функции, чрез които се изчислява потенциалната енергия на системата и съответно силите, действащи върху отделните атоми. CHARMM36 е адитивно силово поле, при което електростатичните взаимодействия се описват чрез частични заряди, а ван дер Ваалсовите взаимодействия чрез потенциала на Ленард–Джоунс. При описанието на белтъци CHARMM36 използва параметри за различните атомни типове и химични групи. В него е включена и CMAP (Correction Map) корекция, която допълва стандартното описание на торсионните взаимодействия в белтъчния гръбнак. Тя отчита едновременно зависимостта на енергията от двата основни торсионни ъгъла на гръбнака ϕ и ψ на Фигура 1.4.2.1, като по този начин подобрява описанието на енергията при различните пространствени устройства на белтъчната верига.

Фигура 1.4.2.1 Ъгли на усикване на връзки в протеиновия гръбнак. Фигурата е взета от [15].

Параметрите на CHARMM36 са разработени и проверени чрез сравнение с експериментални данни за различни свойства на белтъчни системи. В настоящата работа CHARMM36 е използвано за описване на кератиновия димер

и взаимодействията му с водната среда. То е приложено в комбинация с модела TIP3P за експлицитно представяне на водата.

1.4.3. Числено интегриране на уравненията на движение

Интеграторите са числени методи, чрез които в молекулно-динамичните симулации се решават уравненията на движение на атомите. Те определят как се изменят координатите и скоростите на атомите във времето въз основа на действащите върху тях сили. Изборът на интегратор и времева стъпка има значение за точността и стабилността на симулацията.

Съществуват различни алгоритми за числено интегриране, като сред използваните в молекулната динамика са симплектични алгоритми производни на алгоритъма на Верле (Verlet).

1.4.3.1. Verlet интегратор

Методът се основава на разлагането на координатите на атомите в ред на

Тейлър около даден момент от време. Като се комбинират разлаганията за бъдещ и минал момент, се получава израз за изчисляване на новите координати:

$$r(t + \Delta t) = 2r(t) - r(t - \Delta t) + a(t)\Delta t^2 \quad (1.4.3.3.1.)$$

По този начин за определяне на новото положение се използват координатите от текущия и предходния момент, както и силата в текущия момент.

Класическият Verlet интегратор е метод от втори ред по отношение на времевата стъпка и не изисква скоростите да бъдат изчислявани директно при всяка стъпка. В молекулната динамика съществуват и варианти на метода, при които скоростите се изчисляват едновременно с координатите, като например алгоритъма на Верле със скорости (Velocity Verlet).

$$a(t) = F(t)/m \quad (1.4.3.3.2.)$$

Където $a(t)$ е ускорението.

Leap-frog и Verlet са тясно свързани числени методи. При подходящи условия те могат да дадат еднакви траектории на атомите, въпреки че използват различен начин за представяне и изчисляване на скоростите. В GROMACS има и други варианти на тези интегратори имплементирани.

1.4.3.2. Leap-frog интегратор

Използван за решаване на уравненията на движение в молекулно-динамичните симулации. Основната му особеност е, че координатите и скоростите се изчисляват в различни, разположени на половин времева стъпка един спрямо друг моменти.

При времева стъпка Δt скоростта се изчислява чрез

$$v(t + \Delta t/2) = v(t - \Delta t/2) + [F(t)/m]\Delta t \quad (1.4.3.2.1.)$$

а координатите се обновяват съгласно

$$r(t + \Delta t) = r(t) + v(t + \Delta t/2)\Delta t \quad (1.4.3.2.2.)$$

Тук $r(t)$ е координатата, $v(t)$ е скоростта, $F(t)$ е действащата сила, m е масата на атома, а Δt е времевата стъпка. Първо се използва силата, определена от координатите в момента t , за да се изчисли скоростта в момента $t + \Delta t/2$. След това тази скорост се използва за определяне на новата координата в момента $t + \Delta t$. Процесът се повтаря последователно за всяка следваща времева стъпка. Leap-frog е метод от втори ред по отношение на времевата стъпка и притежава свойството обратимост във времето. Тоест, при идеално числено интегриране и подходящо обръщане на посоката на движение системата може да проследи обратно същата траектория. Тези свойства са важни при симулирането на механични системи, тъй като допринасят за добрата стабилност на метода при подходящ избор на времева стъпка.

В GROMACS то е стандартният интегратор за молекулно-динамични симулации при настройката: `integrator = md`. Координатите се определят в цели времеви стъпки, докато скоростите са дефинирани на половин времева стъпка спрямо тях. GROMACS отчита тази особеност и при изчисляването на кинетичната енергия и температурата на системата.

1.4.3.3. Времева стъпка, продължителност и изчислителни ресурси

Времевата стъпка Δt определя интервала, с който симулацията се придвижва във времето при всяка стъпка на численото интегриране. При избор на по-малка времева стъпка се получава по-прецизно числено описание на движението, но са необходими повече изчислителни стъпки за достигане на определено физическо време.

Общото симулирано време (T) се определя от времевата стъпка и броя на стъпките (N):

$$T = N \Delta t \quad (1.4.3.4.1.)$$

Това физическо време не зависи пряко от броя на частиците в системата. Броят на частиците обаче влияе върху изчислителната цена на симулацията, тъй като при всяка времева стъпка трябва да бъдат изчислени силите и движението на всички частици. За тази цел молекулно-динамичните програми използват алгоритми за ефективно изчисляване на взаимодействията, включително списъци на съседите и схеми с радиус на обрязване.

При прекалено голяма времева стъпка численото решение може да се отклони значително от реалното движение и да се наруши стабилността на интегрирането. При интегратор от втори ред глобалната грешка на численото решение намалява приблизително с квадрата на времевата стъпка:

$$\text{Грешка} \sim O(\Delta t^2) \quad (1.4.3.4.2.)$$

Изборът на времева стъпка е компромис между точност, числена стабилност и изчислителна цена.

1.4.4. Алгоритми за контролиране на температурата и налягането - термостати и баростати

При провеждането на молекулно-динамични симулации е необходимо да се контролират температурата и, при определени условия, налягането на системата. Това се осъществява чрез специални алгоритми, наречени термостати и баростати. Те се използват за поддържане на системата при зададени термодинамични условия и при реализиране на различни статистически ансамбли.

Термостатите са алгоритми за контрол на температурата на системата.

Температурата е свързана със средната кинетична енергия на атомите. В класическата статистическа механика тази зависимост може да се представи чрез

$$\langle E_{kin} \rangle = (3/2)Nk_B T \quad (1.4.4.1.)$$

където $\langle E_{kin} \rangle$ е средната кинетична енергия, N е броят на частиците, k_B е константата на Болцман, а T е абсолютната температура.

Поради тази

зависимост температурният контрол може да се реализира чрез изменение на скоростите на атомите. При методи, основани на мащабиране на скоростите, това може схематично да се представи като:

$$v_i^{new} = \lambda v_i^{old} \quad (1.4.4.2.)$$

където v_i^{old} и v_i^{new} са съответно скоростта на атом i преди и след корекцията, а λ е коефициент на мащабиране, определен от конкретния алгоритъм. Не всички термостати обаче работят чрез просто мащабиране на скоростите. Например методът на Nosé-Hoover модифицира уравненията на движение чрез допълнителна степен на свобода, а Langevin термостатът включва фрикционен и стохастичен член. В GROMACS е реализиран и методът V-rescale, който съчетава мащабиране на скоростите със стохастичен член и позволява правилно генериране на каноничния ансамбъл.

Баростатите се използват за контрол на налягането в симулационната клетка.

За тази цел се променят размерите на симулационната кутия, а заедно с тях и се премащабира и координатите на атомите. Общата идея може да се представи чрез

$$r_i = M r_i' \quad (1.4.4.3.)$$

където r_i и r_i' са съответно старите и новите координати на атома, а M матрица, описваща промяната на симулационната кутия. В зависимост от избрания баростат промяната може да бъде реализирана чрез директно мащабиране на кутията или чрез динамично изменение на нейните вектори. Например при термостат на Беренсен се използва експоненциално приближаване на налягането към зададената стойност, докато при Паринелло-Рааман (Parrinello-Rahman) векторите на симулационната кутия се разглеждат като динамични променливи, подчинени на собствено уравнение на движение. GROMACS поддържа и C-rescale, който използва експоненциално контролиране с допълнителен стохастичен член за правилно представяне на флуктуациите на обема.

Комбинацията от термостат и баростат позволява реализирането на различни

статистически ансамбли. При NVT ансамбъла броят на частиците, обемът и температурата са постоянни. При NPT ансамбъла броят на частиците,

налягането и температурата са постоянни, докато обемът може да се изменя.

В молекулно-динамичните симулации тези два ансамбъла често се използват последователно при началното уравнивяване на системата. Първоначалната NVT фаза позволява стабилизиране на температурата при фиксиран обем, след което при NPT фазата се регулират налягането и свързаната с него плътност на системата. В настоящата работа тази последователност е използвана преди прилагането на позиционно закрепване и последващо издърпване при Насочвана молекулна динамика.

1.4.5. Периодични гранични условия и схеми на отсичане

При молекулно-динамичните симулации системата обикновено се представя чрез ограничена по размер симулационна кутия. Ако не се приложат подходящи гранични условия, атомите в близост до стените на кутията ще бъдат подложени на различни условия от тези в обема на системата. При малък брой частици този ефект може да окаже значително влияние върху свойствата на системата.

Поради това се използват периодични гранични условия.

При периодичните гранични условия основната симулационна кутия се разглежда като част от безкрайна периодична система, съставена от идентични копия на кутията както е илюстрирано във Фигура 1.4.5.1. В тримерен случай

всяка клетка има периодични изображения по трите координатни направления. И частиците в близост до границата на основната клетка взаимодействат с частици от съседните периодични изображения, вместо с физическа граница, както би бил случая в реалния свят за много белтъци.

Ако по време на симулацията частица напусне основната симулационна кутия през една от границите, нейното периодично изображение се появява през противоположната граница. Така броят на частиците в основната кутия остава постоянен, докато системата може да се разглежда като част от по-голяма периодична среда. Позицията на периодично изображение на частица може да се представи чрез

$$\mathbf{r}' = \mathbf{r} + n_1\mathbf{a} + n_2\mathbf{b} + n_3\mathbf{c} \quad (1.4.5.1.)$$

където $\mathbf{r}$ е координатата на частицата в основната кутия, $\mathbf{a}$, $\mathbf{b}$ и $\mathbf{c}$ са векторите, определящи размерите на кутията, n_1 , n_2 и n_3 са цели числа, определящи конкретното периодично изображение.

Фигура 1.4.5.1. Периодични гранични условия в две измерения.

Периодичната симулационна клетка не е задължително да бъде кубична. В зависимост от геометрията на изследваната система могат да се използват различни форми на периодичната клетка, например куб, пресечен октаедър, шестоъгълна призма или ромбичен додекаедър (Фигура 1.4.5.2.). Изборът на геометрия може да има значение за броя на необходимите молекули разтворител и съответно за изчислителната цена на симулацията. При системи, съдържащи изолирана молекула в разтворител, подходящата форма на клетката може да позволи по-ефективно запълване на пространството около молекулата.

При използване на периодични гранични условия за изчисляване на близкодействащите взаимодействия често се прилага правилото за най-близкия образ (minimum image convention). При него за дадена двойка частици се избира най-близкото периодично изображение на едната частица спрямо другата. По този начин при изчисляването на взаимодействието се използва най-малкото периодично разстояние между двете частици. Този подход е свързан с използването на ограничен радиус на взаимодействие и позволява да се избегне едновременното разглеждане на множество периодични изображения на една и съща частица.

Фигура 1.4.5.2. Периодични клетки, използвани при компютърни симулации:

куб, пресечен октаедър, шестоъгълна призма и ромбичен додекаедър. Периодичните гранични условия имат и определени ограничения. Размерът на симулационната клетка ограничава пространствения мащаб на флуктуациите, които могат да бъдат представени. При прекалено малка клетка периодичните изображения на системата могат да взаимодействат помежду си по начин, който не съответства на изследваната физическа система. Поради това размерът и формата на симулационната клетка трябва да бъдат съобразени с характера и размерите на изследваната система.

При изчисляване на взаимодействията между частиците се използват и схеми за отсичане (cutoff schemes). Те ограничават разстоянието, до което определени взаимодействия се изчисляват директно. Ако r_{ij} е разстоянието между две частици, взаимодействието може да бъде включено в директното изчисление при условие $r_{ij} \leq r_c$, където r_c е радиусът на отсичане. По този начин за всяка частица се разглеждат основно близките ѝ съседи, вместо всички останали частици в системата.

За ефективното реализиране на този подход се използват списъци на съседите (neighbor lists). Които съдържат частиците, намиращи се в определена околност на дадена частица и позволяват да се избегне проверката на всички възможни двойки при всяка времева стъпка. Това намалява изчислителната цена на симулацията, особено при системи с голям брой частици.

За електростатичните взаимодействия обаче, простото отсичане може да доведе до значителни неточности поради техния ефект на далече. Поради това, при молекулно-динамични симулации често се използват специализирани методи за изчисляване на далеко-действащата електростатика, като Particle Mesh Ewald (PME). При този подход близката част на електростатичното взаимодействие се изчислява директно, докато далеко-действащият принос се обработва чрез изчисления в реципрочното пространство.

По този начин периодичните гранични условия позволяват ограничената симулационна клетка да представя част от периодична среда без изкуствени

физически граници, докато правилото за най-близкия образ, схемите за отсичане и списъците на съседите позволяват ефективното изчисляване на взаимодействията. Правилният избор на размера и формата на симулационната клетка, както и на параметрите за изчисляване на взаимодействията, е важен за получаването на физически надеждни резултати при разумна изчислителна цена.

1.5. Насочвана молекулна динамика (Steered Molecular Dynamics - SMD)

Представлява разширение на метода на молекулната динамика, при което върху избрана част от молекулната система се прилага контролирано външно въздействие. Методът позволява движението на определени атоми или групи от атоми да бъде насочено по предварително зададен начин, докато останалата част от системата реагира на наложеното въздействие според взаимодействията, описани от използваното силово поле.

С него се изследват процеси, които протичат в резултат на контролирано механично въздействие и за които е необходимо да се проследи реакцията на молекулната система. По време на симулацията могат да бъдат записвани величини като положението на изтегляната група и силата, възникваща в резултат на наложеното движение. От тези данни могат да бъдат получени зависимости, характеризиращи механичния и енергийния отговор на системата.

1.5.1. Принцип на SMD

При SMD се избират определени атоми или групи от атоми, чието относително движение се управлява по предварително зададена координата на издърпване (pull coordinate). Тази координата представлява физическа величина, която описва движението на избраните части на системата. В настоящата работа за координата на издърпване се използва разстоянието

между центровете на масите на две избрани групи от атоми. Едната група е свързана с С-края, а другата с N-края на кератиновия димер.

Движението се реализира чрез хармоничен потенциал, чийто референтен център се премества с предварително зададена скорост.

$$U(x,t) = \frac{1}{2}k[x - x_0(t)]^2 \quad (1.5.1.1.)$$

където x е текущата стойност на координатата на издърпване, k е константата на хармоничния потенциал, а $x_{ref}(t)$ е текущата референтна стойност на координатата.

При постоянно издърпване референтната координата се изменя линейно с времето:

$$x_0(t) = x_0(0) + vt \quad (1.5.1.2.)$$

където x_0 е началната референтна координата, а v_{pull} е скоростта на издърпване (pulling rate). По този начин чрез промяна на v_{pull} може да се контролира скоростта, с която се увеличава разстоянието между избраните части на молекулната система.

По време на симулацията действителната координата на системата може да се различава от референтната. Това отклонение определя силата, свързана с хармоничния потенциал:

$$F(t) = -k[x(t) - x_0(t)] \quad (1.5.1.3.)$$

1.5.2. Управлявано изтегляне и асоциирани с него координати

При управляваното изтегляне се задават две групи атоми, чието относително преместване определя координатата на издърпване. В настоящата работа тези групи съответстват на С-терминалните и N-терминалните части на кератиновия димер. Позицията на всяка група се представя чрез нейния център на масите, а управляваното движение се определя от относителното положение на двата центъра на масите. Нататък в раздела ще бъде описано как такива симулации могат да се реализират чрез програмния пакет GROMACS.

При използваната геометрия $pull_coord1_geometry = distance$ координатата на издърпване се определя от разстоянието между центровете на масите, като чрез $pull_coord1_dim = Y \ N \ N$ е зададено да участва само компонентата по оста (x).

Следователно координатата може да бъде представена като

$$\xi = x_{COM,2} - x_{COM,1} \quad (1.5.2.1.)$$

където $x_{COM,1}$ и $x_{COM,2}$ са съответно x -координатите на центровете на масите на двете групи. Така при изтеглянето се контролира относителното преместване на избраните части на димера по оста x , а не пълното тримерно разстояние между техните центрове на масите.

При зададената в GROMACS хармонична схема изтегляне, референтната стойност на координатата се изменя с постоянна скорост. Това изменение може да се представи чрез

$$\xi_{\text{ref}}(t) = \xi_{\text{ref}}(0) + vt \quad (1.5.2.2.)$$

където $\xi_{\text{ref}}(0)$ е началната референтна стойност, а v е скоростта на издърпване.

При `pull_coord1_start = yes` началната стойност на координатата се добавя към началната референтна стойност.

В настоящата работа са изследвани четири различни скорости на издърпване (`pull_coord1_rate`):

$$v = 0.1, 0.01, 0.001, 0.0005 \text{ [nm/ps]} \quad (1.5.2.3.)$$

Едната от избраните групи (C-терминалите) е позиционно ограничена, така че увеличаването на координатата на издърпване да води до относително отдалечаване на другата група и запазването на изследваната ни субстанция в нейната гранична кутия.

1.5.3. Определяне на механичната работа при SMD симулации

От получената зависимост между силата и координатата на издърпване може да бъде определена механичната работа, извършена при раздалечаването на избраните части на системата. Тя се определя чрез

$$W = \int_{\xi_1}^{\xi_2} F(\xi) d\xi \quad (1.5.3.1.)$$

където W е извършената работа, $F(\xi)$ е силата по координатата на издърпване, а ξ_1 и ξ_2 са началната и крайната стойност на координатата.

Тъй като данните от SMD симулацията се получават в дискретни моменти, интегралът се изчислява числено от записаните стойности на силата и координатата. Така работата може да бъде определена като площта под кривата сила-координата.

При различни скорости на издърпване получената работа може да се различава поради различния динамичен отговор на системата. Работата, получена от SMD,

следва да се разглежда като характеристика на конкретния процес на издърпване, а не директно като равновесна свободна енергия на свързване.

1.5.4. Реализация на молекулната динамика в GROMACS

GROMACS (GROningen MAchine for Chemical Simulations) е софтуерен пакет за провеждане и анализ на молекулно-динамични симулации. Оптимизиране за високо-производителни компютърни системи с почти всички възможни архитектури. В софтуерния пакет се включват инструменти за подготвяне на молекулно динамични симулации, провеждането на продуктивни такива и анализ на траекториите. Поддържа широк спектър от алгоритми за минимизирането на енергията и интегриране на уравненията на движение сред които метод на градиентното спускане, метод на спрегнатите градиенти, алгоритъм на Верле със скорости, leap-frog, стохастична динамика. Сред алгоритмите за поддържане на температура и налягане има такива които не генерират правилен ансамбъл, но са устойчиви и такива които генерират правилен ансамбъл. Разполага с вградени протоколи за провеждане на насочени молекулно динамични симулации, определяне на свободната енергия и други.

1.6. Определяне на механични свойства

1.6.1. Измерване на механично напрежение и деформация

Механичното напрежение характеризира вътрешните сили, възникващи в материал при неговото деформиране или прилагането на външно натоварване. За разлика от силата, която представлява взаимодействие между обекти и се измерва в нютони, механичното напрежение се отнася към площта, върху която действа силата. При едномерно натоварване той се определя като

$$\sigma = F/A \quad (1.6.1.1.)$$

където σ е механичното напрежение, F е приложената сила, а A е площта на напречното сечение, върху която действа силата. Единицата за механично напрежение в SI е паскалът Pa

При механично натоварване е необходимо механичното напрежение да се разглежда заедно с деформацията на системата. Деформацията (strain) характеризира относителната промяна на размерите на системата. При едноосно разтягане може да се представи чрез формулата:

$$\epsilon = (L - L_0)/L_0 \quad (1.6.1.2.)$$

където ϵ е относителната деформация, L_0 е началната дължина, а L е текущата дължина на системата. Връзката между механичното напрежение и

деформацията позволява да се характеризира механичното поведение на материала.

Механичният отговор на системата може да бъде представен чрез зависимостта между механичното напрежение и деформацията (stress–strain curve). Тази зависимост показва как се изменя механичното напрежение при постепенно деформиране на системата. Формата на кривата зависи от структурата и свойствата на изследвания материал или молекулна система и може да се използва за характеризиране на нейното механично поведение.

При молекулно-динамични симулации деформацията може да бъде предизвикана чрез контролирано преместване на определени части от молекулната система. По време на това преместване се проследява силата, необходима за осъществяване на зададеното движение, както и промяната в разстоянието или дължината на системата. Получената зависимост между сила и деформация може, при подходящо определена площ на напречното сечение, да бъде преобразувана в зависимост между механичното напрежение и предизвиканата деформация.

1.6.2. Модулът на Юнг

Описва съпротивлението на материала срещу еластична деформация при приложено надлъжно натоварване. Той се определя като отношението между механичното напрежение и съответната деформация в областта на еластично поведение:

$$E = \sigma / \epsilon \quad (1.6.2.1.)$$

където E е модулът на Юнг, σ е механичното напрежение, а ϵ е деформацията.

При обща нелинейна зависимост между механичното напрежение и деформацията модулът на Юнг се определя от наклона на кривата описваща зависимостта на механично напрежение от деформацията в разглеждания участък:

$$E =$$

$$\frac{dF}{d(L-L_0)}$$

$$=$$

$$\frac{dF}{d(L-L_0)}$$

$$=$$

$$L_0$$

$$A$$

$$dF$$

$$d(L-L_0)$$

$$=$$

$$kL_0$$

$$A$$

$$(1.6.2.2.)$$

$$(1.6.2.2.)$$

За линейна еластична област с наклон k това съотношение е постоянно. Колкото е по-голямо E , толкова по-голяма устойчивост има срещу деформация при даден приложено механично напрежение.

По този начин от данните за промяната на силата и промяната на дължината на молекулната система може да бъде построена зависимостта механично напрежение-деформация, от чийто еластичен участък се определя модулът на Юнг.

2. Кератин

2.1. Какво е кератин?

Кератинът е представител на семейство структурни влакнести белтъци, известни още като склеропротеини. Той е основният структурен материал, изграждащ люспите, космите, ноктите, перата, рогата, ноктите на лапите, копитата и външния слой на кожата при четирикраките гръбначни животни. Кератинът също така предпазва епителните клетки от увреждане или механично напрежение. Той е изключително неразтворим във вода и органични разтворители. Кератиновите мономери се свързват в снопове, образувайки междинни филаменти – здрави структури, които изграждат устойчиви, неминерализирани епидермални образувания при влечугите, птиците, земноводните и бозайниците [3][4]. Прекомерната кератинизация допринася за втвърдяването на определени тъкани, като например рогата на едрия рогат добитък и носорозите, както и остеодермите при броненосците [5]. Единственият друг биологичен материал, чиято здравина е съпоставима с тази на кератинизирани тъкани, е хитинът [8][9][10]. Кератинът съществува в два вида:

примитивни, по-меки форми, срещани при всички гръбначни животни, и по-твърди, производни форми, характерни единствено за зауропсидите (влечуги и птици).

2.2. Защо обектът на тази теза е изследването на механичните свойства на кератинови димери?

От потенциален лесно-заменяем материал за филтри за вода до нови полимери за всякакви употреби. Има много научни изследвания посветени на изучаването на потенциалните приложения на кератин.

Като цяло, кератините се класифицират в групи от тип I (киселинни) и тип II (от неутрални до основни). [31–33] Двойка протеини от тип I и тип II може да образува хетеродимер със структура тип „намотана спирала“ (coiled coil), т.е. две α -спирали, увити една около друга. Въпреки това, само определени двойки протеини от тип I и тип II реално образуват хетеродимер.

(защо трябва да се изследват механичните свойства на керат, как се изследват мех. Свойства и как се характеризират) (ласт филе 4:40)

Филаменти - нишки

3. Определяне на модула на Юнг на кератинови димер K14/K5

В настоящата работа използваме кератиновия димер от получен експеримент по структура на два кератинови димера, публикувана в Protein Data Bank с идентификатор 6JFV. Модула на Юнг беше оценен чрез симулация с Насочена Молекулно-динамична симулация. Използван е програмния пакет GROMACS [12].

В гореспоменатата експериментално-определена структура има 2 типа кератинови димери, формирани от четири пептидни вериги. От тях, изолирахме веригите A и B (Фигура 3.1.).

Структурата на избрания кератинов димер беше ориентирана в симулационната клетка така, че най-дългата главна ос да е ориентирана успоредно на оста X. Размерите на симулационната клетка бяха съобразени с провеждането на насочена МД, а именно размера по оста X - с дължина 2 пъти по-голяма от съответния размер на димера.

Фигура 3.1.: Начална структура на насочената МД симулация на кератинов димер K14/K5.

Симулационен протокол

Насочените МД симулации имат следния протокол. На дефинираната вече симулационна кутия са наложени периодични гранични условия. Кератиновите вериги бяха параметризирани със силовото поле CHARMM36m.

В симулационния обем бяха добавени молекули вода така, че плътността  да отговаря на плътността на водата при налягане 1 atm и температура 298 K и параметризирана с TIP3P модел.

В симулационния обем бяха добавени Na^+ и Cl^- йони, за да се получи физиологична йонна сила - 150 mM. За пресмятане на ван дер ваалсовите взаимодействия използвахме схема на прекъсване с радиус 1.2 nm, а електростатичните взаимодействия бяха третираны с PME алгоритъм, като радиуса на прекъсване беше избран 0.1 nm с константа на решетката за пресмятане във Фурие пространството - 0.12 nm.

Енергията на системата беше минимизирана по метода на градиентното спускане.

Уравновесяването на разтворителя беше извършено чрез симулация в NVT ансамбъл при ограничаване на подвижността на тежките протеинови атоми, последвана от NPT симулация за установяване на желаното налягане като и двете са с продължителност 100 ps. При симулациите за уравновесяване, температурата и налягането бяха контролирани съответно чрез термостат и баростат на Берендсен.

Началното състояние за провеждане на продуктивните насочени МД симулации беше получено след МД-симулация с продължителност 10 ns като температурата беше контролирана чрез V-rescale термостат, а налягането - чрез C-rescale баростат.

Продуктивните насочени МД симулации бяха проведени с NPT ансамбъл при скорости на промяна на равновесната дължина на потенциала на дърпащата сила - 0.0005, 0.001, 0.01 и 0.1 nm/ps константа на еластичност 105 kJ.mol⁻¹.nm⁻². Един

от които е изобразен на Фигура 3.2.

Фигура 3.2.: Димерът K14/K5, фиксиран отляво в насочена, молекулно-динамична симулация при 5 ps (ляво) и в края на симулацията - 10 ps (дясно). Скоростта на разтягане на протеина 0.1 nm/ps.

Резултати

Фигура 3.3.: Зависимостта на приложената от SMD симулацията сила (синя линия) и нейната плъзгаща средна стойност (оранжева линия) от промяната на дължината на димерът K14/K5 и при скорост на разтягане на димера 0.1 nm/ps.

Фигура 3.4.: Зависимостта на приложената от SMD симулацията сила (синя линия) и нейната плъзгаща средна стойност (оранжева линия) от промяната на дължината на димерът K14/K5 и при скорост на разтягане на димера 0.01 nm/ps.

Фигура 3.5.: Зависимостта на приложената от SMD симулацията сила (синя линия) и нейната плъзгаща средна стойност (оранжева линия) от промяната на дължината на димерът K14/K5 и при скорост на разтягане на димера 0.001 nm/ps.

Фигура 3.6.: Зависимостта на приложената от SMD симулацията сила (синя линия) и нейната плъзгаща се средна стойност (оранжева линия) от промяната на дължината на димерът K14/K5 и при скорост на разтягане на димера 0.0005 nm/ps.

Както се вижда на фигури 3.3. до 3.6. линиите плъзгащата се средна стойност на силата на силата се забелязват два от трите участъка, характерни за тази зависимост [13]:

- 1: Регион на линейна еластичност: Линейно се увеличава деформацията заедно с механичното напрежение докато не стигне равнина
- 2: Регион на насищане: Силата не зависи от деформацията.
- 3: След-добивна област: Въпреки че не е изобразено на графиката, се очаква стръмно нарастване на механичното напрежение сравнение с деформацията.

Идентифицирането на тези региони на графиките отразяващи зависимостта на механичното напрежение от деформацията в такива симулации не е винаги лесно или дори възможно. [6][7]

Изчисляване на механичните величини

Плъзгаща средна стойност на силата F_j се изчислява в прозорец от $2n$ последователни токи с индекси от $j-n$ до $j+n$ като

$$F_j =$$

$$1$$

$$(2n + 1)$$

$$= \sum_{i=j-n}^{j+n} F_i$$

$$j+n$$

$$i=j-n$$

За да пресметнем механичното напрежение е необходимо да оценим ефективното напречно сечение на димера. Ако използваме приближение на хомогенен цилиндър, то можем да определим ефективния радиус R_{eff} на цилиндъра чрез напречния инерчен радиус на димера $R_{g,x}$

$$R_{eff} = \sqrt{2} R_{g,x}$$

Така за напречното сечение се получава

$$A_{dry} = \pi R_{eff}^2$$

$$2 = 2 \pi R_{g,x}^2$$

$$2$$

Ако се вземе по внимание и факта, че взаимодействията в най-близките водни молекули до външната повърхност на протеина също оказват влияние на механичните характеристики на димера, то може да се дефинира и ефективно сечение по следния начин:

$$A_{hyd} = \pi (R_{eff} + r_w)^2$$

$$2$$

където r_w е характерния радиус на водната молекула, който най-често в литературата се приема за 0.14 nm.

Така след изчисляване на инерчния радиус от траекториите на симулациите, приемаме $R_{g,x} = 6.5 \text{ \AA}$ за $Adry$ и A_{hyd} се получава 2.67 nm² и 3.54 nm² съответно.

За да определим модула на Юнг (използвайки уравнение 1.6.2.2) в регионите, където силата е пропорционална на деформацията е нужно да определим коефициента на еластичност и равновесната дължина на кератиновия димер. За всяка скорост на разтягане на димера избираме съответните региони на линеен режим и чрез линейна регресия определяме наклона на линейната зависимост, както е показано на Фигури 3.7. до 3.10. Получените стойности за коефициента на еластичност са представени в таблица 3.1. Равновесната дължина е определена от началното състояние на SMD симулациите на кератиновия димер, а именно $L_0 = 13.2 \text{ nm}$.

Фигура 3.7.: Зависимост плъзгащата се средна стойност на приложената от SMD симулацията сила (синя линия) от промяната на дължината на димерът K14/K5 в региона на линейна еластичност при скорост на разтягане на димера 0.1 nm/ps.

Фигура 3.8.: Зависимост плъзгащата се средна стойност на приложената от SMD симулацията сила (синя линия) от промяната на дължината на димерът K14/K5 в региона на линейна еластичност при скорост на разтягане на димера 0.01 nm/ps.

Фигура 3.9.: Зависимост плъзгащата се средна стойност на приложената от SMD симулацията сила (синя линия) от промяната на дължината на димерът K14/K5 в региона на линейна еластичност при скорост на разтягане на димера 0.001 nm/ps.

Фигура 3.10.: Зависимост плъзгащата се средна стойност на приложената от SMD симулацията сила (синя линия) от промяната на дължината на

димерът K14/K5 в региона на линейна еластичност при скорост на разтягане на димера 0.0005 nm/ps.

Таблица 3.1: Стойности на коефициента на еластичност и модула на Юнг за областта на линейни деформации при различни скорости на разтягане на кератиновия димер

v (nm/ps)	k (kJ mol ⁻¹ nm ⁻²)	E_{dry} (GPa)	E_{hyd} (GPa)
0.1	126 ± 0.6	1.04 ± 0.01	0.78 ± 0.004
0.01	578 ± 3	4.75 ± 0.02	3.58 ± 0.02
0.001	587 ± 4	4.83 ± 0.03	3.64 ± 0.02
0.0005	1241 ± 9	10.2 ± 0.07	7.69 ± 0.06

Получените стойности за модула на Юнг със и без отчитане на първия хидратен слой съответно E_{dry} и E_{hyd} са представени в таблица 3.1. Като са посочените само статистическите неопределености и не се отчетени систематичните ефекти. Вижда се явна зависимост от скоростта на разтягане на кератиновия димер, като модулите на Юнг за 0.01 nm/ps и 0.001 nm/ps са много близки и са от същия порядък като тези от подобни симулации например [13] и такива свързани с експериментално установените стойности при малки деформации на α -кератинови влакна [16]. Трябва да се има предвид обаче, че директното сравнение м/у получените от проведените симулации резултати и цитираните експериментални данни се отнасят за различни йерархични кератинови структури. Експериментално са определени механичните свойства на косъм, който представлява композитна слоиста структура, частично изградена от кератинови нишки преплетени в пространството, а симулациите се отнасят до единичен кератинов димер във водна среда.

Заклучение

В дипломната работа е представен метода на молекулната динамика и негова

модификация - насочена молекулна динамика. Показано е как модула на Юнг на протеинов димер може да бъде оценен чрез насочена молекулно-динамична симулация с явно зададен разтворител. Направени на симулации при различни скорости на разтягане на димера. Изолираният димер демонстрира явно нелинеен и скорост-зависим механичен отговор. При малки деформации се наблюдава линейна зависимост между механичното напрежение и относителната деформация като ефективният модул на Юнг е около 4-5 GPa при суха геометрична площ и около 3-4 GPa когато при отчитането на напречното сечение се вземе предвид и първия хидратен слой. Получените резултати са от същия порядък като такива от подобни симулации налични в литературата.

Използвана литература

- [1] Abdulhamza⁸ HM, Farhan MS, Hassan SS, Aqeel Al-Hussainy H, Oriabi Al (2024). "In silico identification of antiviral compounds for the treatment of chikungunya virus infection: qsar modelling and md simulation analysis". *Medicine in Novel Technology and Devices*. **22** 100304. doi:10.1016/j.medntd.2024.100304.
- [2]⁷ Schlick T (1996). "Pursuing Laplace's Vision on Modern Computers". *Mathematical Approaches to Biomolecular Structure and Dynamics. The IMA Volumes in Mathematics and its Applications*. Vol. 82. pp. 219–247. doi:10.1007/978-1-4612-4066-2_13. ISBN 978-0-387-94838-6.
- [3]³ Fraser R (1972). *Keratins: Their composition, structure and biosynthesis*. Bannerstone House: Charles C Thomas. pp. 3–6. ISBN 978-0-398-02283-9.
- [4]⁴ Wang B, Yang W, McKittrick J, Meyers MA (March 2016). "Keratin: Structure, mechanical properties, occurrence in biological organisms, and efforts at bioinspiration". *Progress in Materials Science*. **76**: 229–318. doi:10.1016/j.pmatsci.2015.06.001.
- [5] Nasoori A (2020). "Formation, structure, and function of extra-skeletal bones in mammals". *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*. **95** (4): 986–1019. doi:10.1111/brv.12597. PMID 32338826.
- [6]⁵ C.-C. Chou, M. J. Buehler, Structure and mechanical properties of human trichocyte keratin intermediate filament protein, *Biomacromolecules* **13** (2012) 3522–3532.
- [7]⁵ C.-C. Chou, E. Lepore, P. Antonaci, N. Pugno, M.J. Buehler, Mechanics of trichocyte alpha-keratin fibers: experiment, theory, and simulation, *J. Mater. Res.* **30** (2015) 26–35.
- [8] "Keratin"³ Webster's Online Dictionary. 22 May 2023. Archived from the original on 1 May 2021. Retrieved 9 August 2018.
- [9] Vincent JF, ¹¹Veget UG (July 2004). "Design and mechanical properties of insect cuticle". *Arthropod Structure & Development*. **33** (3): 187–199. Bibcode:2004ArtSD...33..187V. doi:10.1016/j.asd.2004.05.006. PMID 18089034
- [10]⁴ Tombolato L, Novitskaya EE, Chen PY, Sheppard FA, McKittrick J (February 2010). "Microstructure, elastic properties and deformation mechanisms of horn keratin". *Acta Biomaterialia*. **6** (2): 319–330. doi:10.1016/j.actbio.2009.06.033. PMID 19577667.
- [11]⁶ Structure-Function Analyses of a Keratin Heterotypic Complex Identify Specific Keratin Regions Involved in Intermediate Filament Assembly. Lee, C.H., Kim, M.S., Li, S., Leahy, D.J., Coulombe, P.A. (2020) *Structure* **28**: 355-362.e4 PubMed: 31995743 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.str.2020.01.002> Primary Citation Related Structures: 6JFV
- [12] *Molecular Modelling (Principles and Applications)*: Andrew R. Leach (Second edition) 2001
- [13] Egípto Antunes, Célia F. Cruz, Nuno G. Azoia, Artur Cavaco-Paulo, Insights on the mechanical behavior of keratin fibrils, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 89, 2016, Pages 477-483, ISSN 0141-8130,
- [14] Qasim, Romasa. (2016).¹⁴ AN IN-SILICO PHARMACOPHORE BASED ANTI- VIRAL DRUG DESIGN FOR HEPATITIS-C VIRUS. 10.13140/RG.2.2.14542.56649.
- [16]¹⁰ Yang Yu, Wen Yang, Bin Wang, Marc André Meyers, Structure and mechanical behavior of human hair, *Materials Science and Engineering: C*, Volume 73, 2017, Pages 152-163, ISSN 0928-4931, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.12.008>.