



Конференция “Катедра Атомна физика на 80 г.”

**Проект SUMMIT:**  
**Моделиране на комплексни системи**

Пейчо Петков

Катедра “Атомна физика”, Физически факултет, Софийски университет

16 април 2026 г.

# Научен колектив

- доц. д-р Пейчо Петков — ФзФ, СУ
- доц. д-р Борислав Павлов — ФзФ, СУ
- доц. д-р Елена Лилкова — ИИКТ, БАН
- Елтон Шумка (докторант) — ФзФ, СУ
- Антон Петров (млад учен) — ФзФ, СУ
- Михаела Пехливанова (студент) — ФзФ, СУ
- Цветина Стойчева (студент) — ФзФ, СУ
- Петя Сиракова (студент) — ФзФ, СУ

В сътрудничество с:

проф. д.фз.н. Леандър Литов (СУ) и проф. д-р Невена Илиева (ИИКТ-БАН)

# Моделиране на комплексни системи

- Комплексните системи съдържат много взаимодействащи елементи, нелинейни връзки и възникващи свойства, които не следват директно от поведението на отделните части.
- Те често са многомащабни, чувствителни към началните условия и способни на самоорганизация, кооперативност и фазови преходи.
- Моделирането цели да свърже локалните правила на взаимодействие с наблюдаемото колективно поведение чрез математически и изчислителни модели.
- Такива модели дават възможност да се обясняват механизми, да се правят предсказания и да се сравняват конкуриращи се хипотези.

Това позволява да се изследват системи, за които е трудно и/или скъпо провеждането на директен експеримент, и да се открият ключовите параметри, управляващи поведението им.

Източници: Simon (1962); Sayama (2015); Kloeden & Platen (1992); Frenkel & Smit (2023).

# Цел на проекта и работни пакети

## Основна цел

Чрез компютърно моделиране да се получи разбиране на микроскопично ниво и/или да се оптимизират процеси в две области: биомолекулни взаимодействия и газови детектори.

## РП1: Биомолекулно моделиране

Самоорганизация на антимикробни пептиди и *in silico* оптимизация на взаимодействието между h1FN $\gamma$ -СТ и хепаран сулфатни олигозахариди.

## РП2: Детекторно моделиране

Моделиране и оптимизация на RPC/RCC газови детектори с фокус върху газови смеси с по-малък потенциал за глобално затопляне и алтернативни геометрии.

# Антимикробна резистентност

- Световната здравна организация определя антимикробната резистентност (AMR) като една от водещите глобални заплахи за общественото здраве и развитието.
- В официалния *Global antibiotic resistance surveillance report 2025* СЗО представя глобален анализ на антибиотичната резистентност, базиран на над 23 милиона бактериологично потвърдени случая.
- Докладът обхваща данни от 104 държави за 2023 г. и 110 държави за периода 2016–2023 г., което показва, че проблемът е устойчив, глобален и измерим.
- Тази тенденция подчертава нуждата от нови антимикробни стратегии, включително рационален дизайн и по-добро разбиране на механизма на действие на антимикробните пептиди.

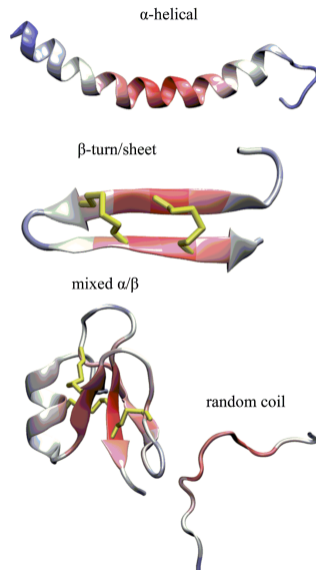
Изследването на структурата, самоорганизацията и взаимодействията на антимикробните пептиди е важен етап от решаването на проблема с AMR.

Източници: WHO (2025), *Global antibiotic resistance surveillance report 2025*; WHO (2023), *Antimicrobial resistance fact sheet*.

# Антимикробни пептиди (AMPs) и механизъм на действие

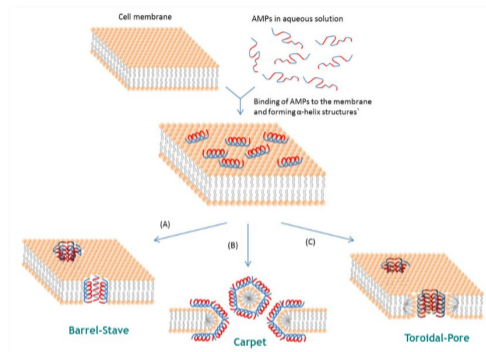
- къси амфифилни молекули, обикновено катионни
- част от вродения имунитет на широк кръг организми
- взаимодействат селективно с бактериалната клетъчна обвивка
- дестабилизират бактериалните мембрани чрез пори или подобно на “килим” покриване
- част от AMPs проявяват и немембранни ефекти: вътреклетъчни взаимодействия, агрегация и имуномодулация

Източници: Zasloff (2002); Hancock & Sahl (2006); Wimley (2010).



# AMPs: Модели на действие и роля на самоасоциацията

- Класическите модели за мембранно действие: “бъчвообразен”, “тороидален” и “килимен”
- В много случаи активната форма е динамичен олигомер или агрегат, който променя локалната структура и/или свойства на мембраната.
- Самоасоциацията определя прагова локална концентрация.
- Самоорганизацията може да усилва действието чрез кооперативност, но и да потиска активните конформации.



Източници: Shai (1999); Petkov et al. (2019); Shen et al. (2020).

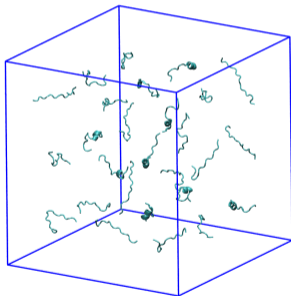
Изследването на агрегацията е ключово за разбирането на връзката между молекулярна структура, механизъм и селективност, а то там и за дизайна на нови пептиди.

# МД на самоорганизирането на Уперин 3.5 в разтвор

## Уперин 3.5

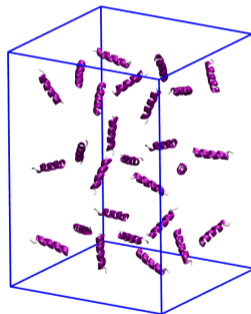
Дължина на пептидната верига 17 аминокиселини, изолиран от кожните секрети на австралийската жаба *Uperoleia rugosa*, силна активност срещу както Грам-положителни, така и Грам-отрицателни бактерии.

- GROMACS
- CHARMM36m
- явно зададен разтворител TIP3P
- Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> 0.15 M



случайно избрани 27 конформации от симулация (МД с размяна на реплики) на

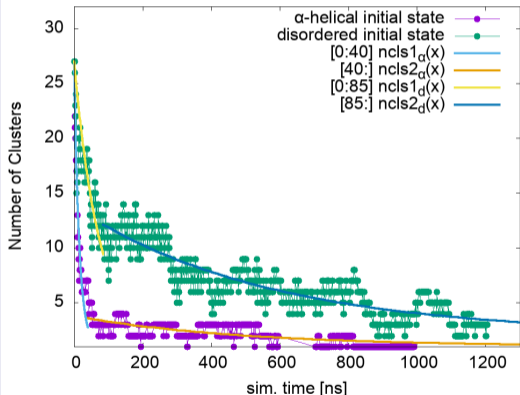
МОНОМЕР ВЪВ ВОДА



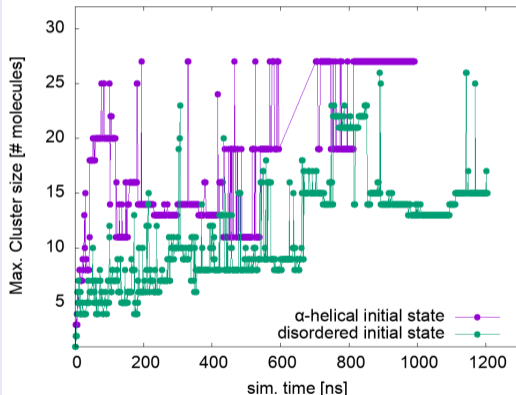
$\alpha$ -спирална началната структура

# MD на самоорганизирането на Уперин 3.5 в разтвор

## Брой на клъстерите

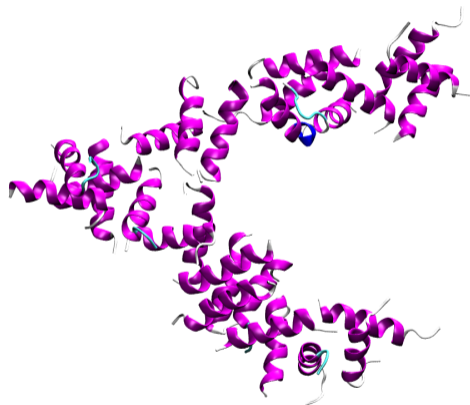
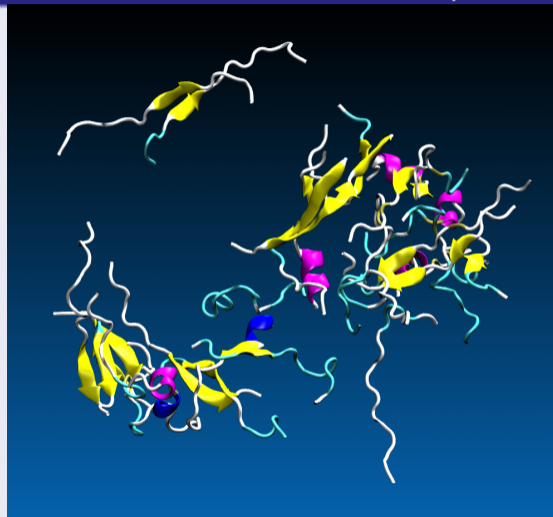


## Големина на максималния клъстер



# MD на самоорганизирането на Уперин 3.5 в разтвор

Крайно състояние



# Смес на неутрални и катионни пептиди с природен произход

## Материали

- два пептида от слузта на *Helix aspersa*
- p1: KVKDNQWRP, заряд +2, 1.17 kDa
- p2: VNVVGGGGGIVGGGIGGGGM, неутрален, 1.57 kDa
- моно- и бикомпонентни разтвори при 10 mg/mL
- физиологична соленост: NaCl 0.15 M

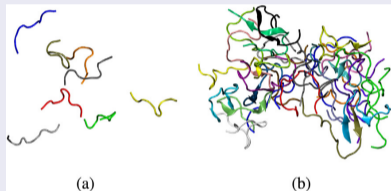
## Методи

- MD симулации на мономери и концентрирани разтвори
- GROMACS 2016.8, CHARMM36, TIP3PS, 2  $\mu$ s production runs
- umbrella sampling за стабилност и дисоциация на агрегатите
- CD, SEC-MALS, MADLS, SAXS и TEM за експериментална валидация

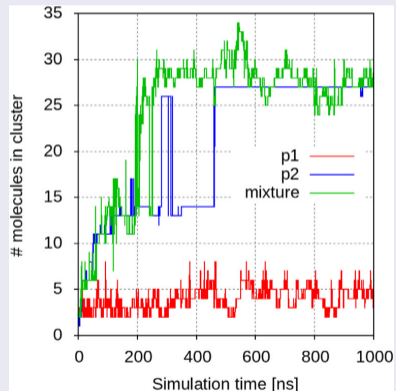
Източник: Petkov et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 778, 152294 (2025).

# Смес на неутрални и катионни пептиди с природен произход — MD

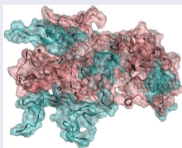
MD p1 (a) and p2 (b)



максимален клъстер: p1, p2, p1/p2 смес

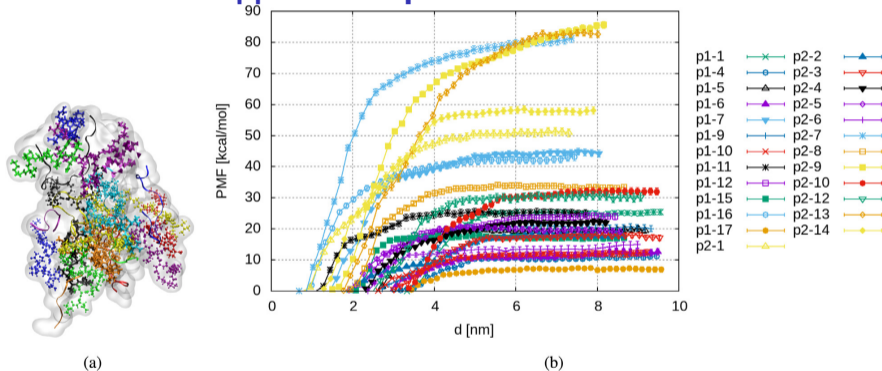


MD p1/p2 смес - максимален клъстер



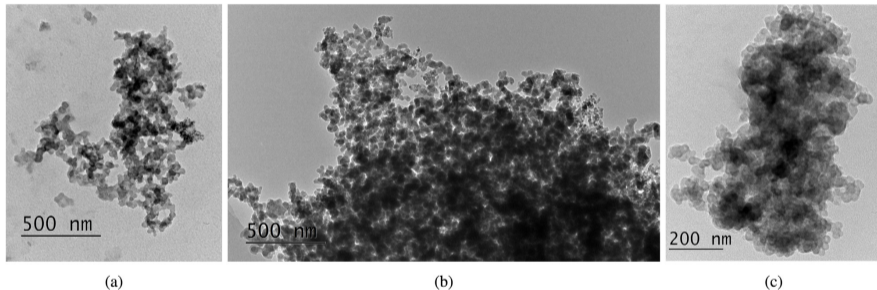
Източник: Petkov et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 778, 152294 (2025).

# Смес на неутрални и катионни пептиди с природен произход — пресмятане на свободната енергия на свързване на пептидните вериги



(a) Структура на максималния клъстер от p1–p2, използван за пресмятане на свободната енергия на свързване (b) Потенциал на средното поле в пространството на колективната променлива (разстояние  $m/u$  центровете на масите на клъстера и съответния пептид)

# Смес на неутрални и катионни пептиди с природен произход — TEM



Представителни TEM изображения на клъстери от p1 (a), p2 (b) and смес p1/p2 (c)

Източник: Petkov et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 778, 152294 (2025).

# Смес на неутрални и катионни пептиди с природен произход: ключови резултати

- Катионният пептид p1 самостоятелно не образува големи стабилни агрегати, тъй като електростатичното отблъскване ограничава нарастването на клъстерите.
- Неутралният хидрофобен пептид p2 формира плътни агрегати и играе ролята на кондензационно ядро в смесените системи.
- В разтвор на смес p1/p2 се формират слоеви агрегати: хидрофобно ядро от p2 и повърхностен слой от катионни p1 мономери, изложени към разтворителя.
- Размерът на тези смесени клъстери е ограничен спрямо монокомпонентните p2 алигомери поради баланса между хидрофобен ефект и електростатично отблъскване; експериментално са наблюдавани агрегати от порядъка на стотици нанометри.

## Интерпретация

Смесените агрегати могат да функционират като транспортна форма: скритото хидрофобно ядро ограничава нежелани взаимодействия, а експонираните положително заредени остатъци улесняват насочването към отрицателно заредената бактериална повърхност.

# Смес на неутрални и катионни пептиди с природен произход — изследване на антимикробната активност

## Материали

- нискомолекулна фракция ( $< 3$  kDa) от слуз на *Cornu aspersum*
- доминиращи пептиди p1: KVKDNQWRP и p3: LFGGHQGGGLVGGLWRK
- MALDI-TOF/TOF за идентификация и de novo секвениране
- моно- и бикомпонентни разтвори на p1, p3 и p1+p3

## Методи

- MD симулации на мономери и концентрирани разтвори при 10 mg/mL
- GROMACS, CHARMM36, TIP3P, production runs до 2  $\mu$ s
- UV-Vis и флуоресцентна спектроскопия за проследяване на самоасоциацията
- MIC/MIC<sub>50</sub> чрез broth microdilution срещу *B. subtilis* и *E. coli* 3458

Източник: Каунаров et al., *In silico and physico-chemical characterization of cluster formation dynamics in peptide solutions*, *Biochem. Biophys. Rep.* 39, 101753 (2024).

# Антибактериална активност на p1, p3 и p1+p3

- Срещу *B. subtilis* пептидът p3 показва най-силен ефект: пълно инхибиране още при 0.7 mg/mL, докато p1 достига само около 63% инхибиране дори при 11.4 mg/mL.
- При същия щам сместа p1+p3 дава пълно инхибиране при 1.4 mg/mL, а референтният bombinin — при 5.7 mg/mL.
- MIC<sub>50</sub> за *B. subtilis* е най-нисък за p3 (0.4 mg/mL), следван от p1+p3 и bombinin (0.7 mg/mL), а p1 остава най-слаб (1.4 mg/mL).
- Срещу *E. coli* най-нисък MIC<sub>50</sub> показва именно сместа p1+p3: 0.1 mg/mL, с близо 55% инхибиране още при най-ниската тествана концентрация.
- За *E. coli* е наблюдаван и нискоконцентрационен синергизъм: сместа превъзхожда всеки от компонентите поотделно в диапазона, най-близък до реалните физиологични условия.

Източник: Каунаров et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 39, 101753 (2024).

# Разтвори на p1, p3 и p1+p3

- UV-Vis анализът показва различни концентрационни прагове за олигомеризация: около 5.0 mg/mL за p1, 2.5 mg/mL за p3 и 1.0 mg/mL за сместа p1+p3.
- Флуоресцентните и рН-зависимите спектри показват различно поведение на сместа спрямо двата монокомпонентни разтвора, което е съвместимо с различен тип агрегати.
- По-хидрофобният p3 се самоасоциира по-лесно и показва по-силна антибактериална активност, докато сместа съчетава по-ранна самоорганизация с по-висока активност при ниски концентрации.

## Основен извод

Експерименталните данни подкрепят хипотезата, че спонтанното образуване на наноразмерни клъстери в разтвор е важна част от механизма на антимикробно действие и може да води до синергия в многокомпонентни естествени системи.

Източник: Каунаров et al., *Biochem. Biophys. Rep.* 39, 101753 (2024).

# hIFN $\gamma$ -CT и HS октазахариди: задача и значение

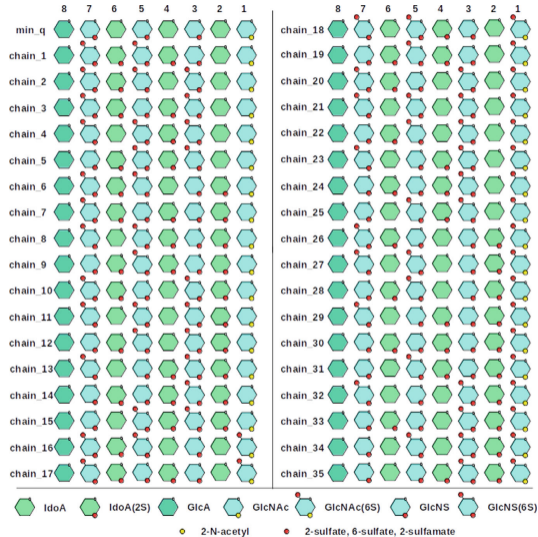
- Човешкият интерферон  $\gamma$  е ключов имуномодулаторен цитокин, но неговата свръхактивност е свързана с възпалителни и автоимунни състояния.
- Освен с рецептора си, hIFN $\gamma$  се свързва силно и с хепаран сулфат/хепарин чрез C-крайните базични клъстери на пептида.
- Задачата е да се оцени как различното подреждане на сулфатните групи в HS-подобни октазахариди влияе върху свързването към hIFN $\gamma$ -CT.

## Защо това е важно

Рационално подбрани HS-подобни последователности могат да действат като лиганд, който улавя hIFN $\gamma$  преди свързване с клетъчния му рецептор и така подпомага дизайна на потенциални инхибитори.

Източник: Petkov et al., *In Silico Analysis of the Interaction of Human Interferon  $\gamma$  C-Terminal Peptide and Heparan Sulphate Derived Octasaccharides*, *Compt. rend. Acad. bulg. Sci.* 78(3), 2025.

# Библиотека от HS-подобни октазахариди



Източник: Lilkova et al., *Modelling the Interaction of the hIFN $\gamma$  C-Terminal Peptide and HS-Derived Octasaccharides*.

- др8 хепарансулфатни последователности с фиксирани крайни остатъци: GlcA и GlcNAc
- всички кандидати съдържат точно една N-ацетилирана глюкозаминава единица и общо седем сулфатни групи
- разрешените мономери са: GlcNAc, GlcNAc(6S), GlcNS, GlcNS(6S), IdoA, IdoA(2S) и GlcA.

## hIFN $\gamma$ -CT и HS-подобни октазахариди: методи

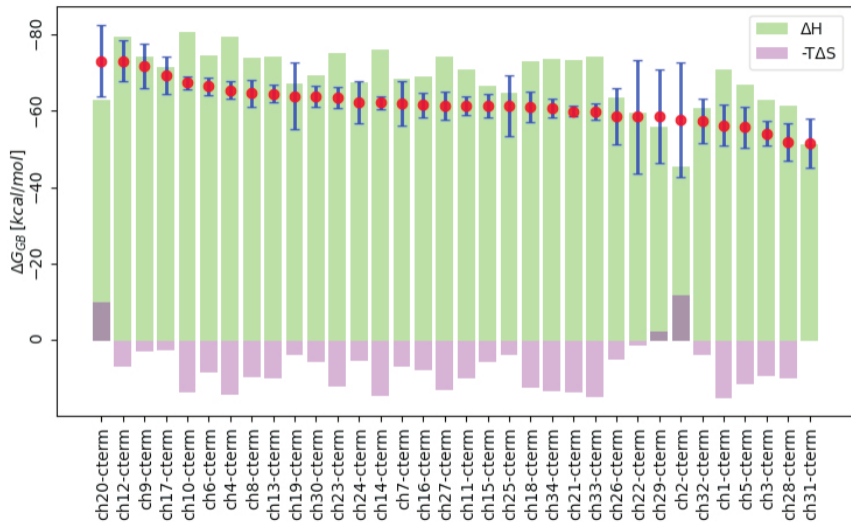
- Изследвани са 35 различни dr8 октазахаридни последователности, всяка с една N-ацетилирана глюкозаминова единица и общо седем сулфатни групи.
- Пептидният модел е hIFN $\gamma$ -CT с последователност AAKTGKRKRSQMLFRGRRASQ.
- За всяка двойка пептид–октазахарид са подготвени по пет различни начални ориентации и са проведени MD симулации по 1  $\mu$ s.
- Използвани са GROMACS 2021.1 и CHARMM36 при NPT условия ( $T = 310$  K,  $P = 1$  atm).
- Свободната енергия на свързване е оценена чрез MM-GBSA, а ентропийният принос — чрез QHA върху последните 450 ns от траекториите.

### Цел на анализа

Да се класират сулфационните модели според афинитета им към hIFN $\gamma$ -CT и да се стесни наборът от кандидати за последващ синтез и експериментално тестване.

Източник: Petkov et al., *Compt. rend. Acad. bulg. Sci.* 78(3), 2025.

# hIFN $\gamma$ -CT и HS октазахариди: резултати



# hIFN $\gamma$ -CT и HS октазахариди: заключения

- Всички изследвани октазахариди показват енталпийно благоприятно свързване към hIFN $\gamma$ -CT, но с различен афинитет в зависимост от разпределението на сулфатните групи.
- Открит е предпочитан сулфационен мотив: единично вместо двойно сулфатиране на позиция 2 и сулфатиране вместо несулфатиране на позиция 5.
- Това правило позволява наборът от кандидати за експериментално тестване да се намали приблизително пет пъти.

Източник: Petkov et al., *Compt. rend. Acad. bulg. Sci.* 78(3), 2025.

## РП2: Симулация на газови детектори

- Численото моделиране е ключов метод за проектиране, оптимизация и интерпретация на работата на газови детектори с висока времева разделителна способност.
- Типичният симулационен цикъл включва: пресмятане на електростатично поле, първична йонизация, транспорт и умножение на получените свободни заряди в газа, и определяне на индуцирания сигнал върху сигналните електроди.
- Основна цел на моделирането е да се свързат микроскопичните характеристики на газовата смес с наблюдаеми величини като индуциран заряд, ефективност и времева разделителна способност.
- При големи лавини е необходимо да се отчита и обратното влияние на натрупания заряд в газовия обем върху локалното електрично поле.

## RPC и RCC детектори

- **RPC** (Resistive Plate Chamber) използва два резистивни плоски електрода, формиращи газов процеп, в който йонизиращите частици пораждат електронна лавина в почти еднородно поле. Работят с фреон базирани гасови смеси.
- **RCC** (Resistive Cylindrical Chamber) е коаксиална цилиндрична алтернатива, при която геометрията създава радиален градиент на електричното поле. Чрез подходящ избор на конструкция, това дава допълнителни възможности за контролиране на газовото умножение. До сега най-добри работни характеристики са получени с фреон базирани гасови смеси.
- Очакваните предимства на RCC са по-проста механична конструкция, възможност за работа под налягане и потенциално използване на газове смеси с по-малък потенциал за глобално затопляне.

В рамките на проекта се разглеждат различни газове смеси и се изследват различни RCC геометрии.

# Garfield++ като основен симулационен инструмент

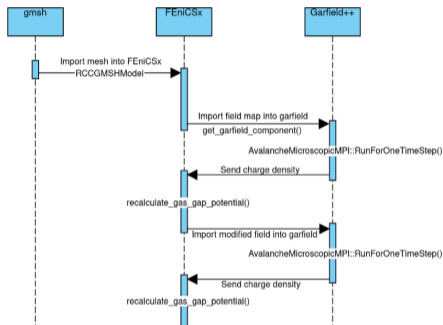
- Garfield++ е стандартен пакет за детайлна симулация на газови детектори: електрични полета, йонизация, електронен транспорт, лавинно умножение и индуциран сигнал.
- За първичната йонизация се използва програмата HEED, а за изчисляване на транспортните свойства на газовите смеси — Magboltz.
- Индуцираният сигнал се пресмята чрез теоремата на Ramo–Shockley, използвайки тегловни полета и траекториите на движещите се заряди.
- За сложни геометрии Garfield++ може да работи с аналитични модели, FEM мрежи и peBEM за пресмятане на електростатичните полета, но за големи лавини, и особено при натрипването на заряд в пространството е нужно използването на високопроизводителни изчисления.

# Паралелна изчислителна среда за симулации на RCC детектори

- Единен Python интерфейс, който свързва GMSH за геометрия и мрежа, DOLFINx/FEniCSx и PETSc за пресмятане на електростатичното поле, и Garfield++ за електронния транспорт и пресмятането на сигнала.
- Паралелизация с разпределена памет чрез класовете SensorMPI и AvalancheMicroscopicMPI, както и комуникация между Garfield процеси и FEM пресмятащи процеси чрез MPI.
- Позволява изчисляване тегловните полета и преизчисляване на електростатичното поле при натрупване на заряд в газовия обем.
- В Garfield++ е добавен и аналитичен RCC модел за пресмятане на електростатично поле и тегловен потенциал, за симулации с слабо лавинно умножение.

Източник: Shumka, *Nucl. Instrum. Meth. A* 1077 (2025) 170550;

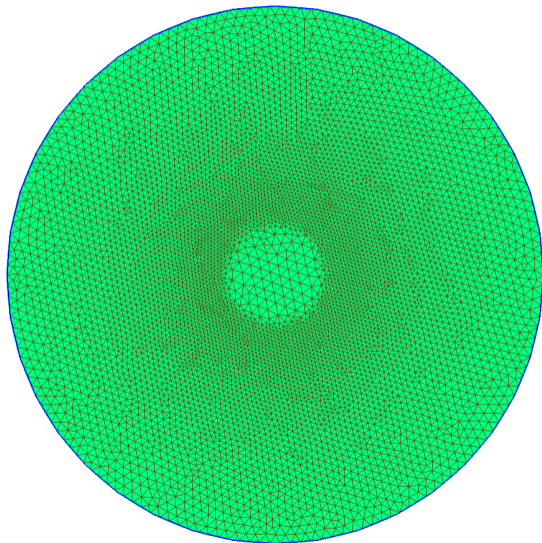
# Диаграма на последователността на паралелната симулация



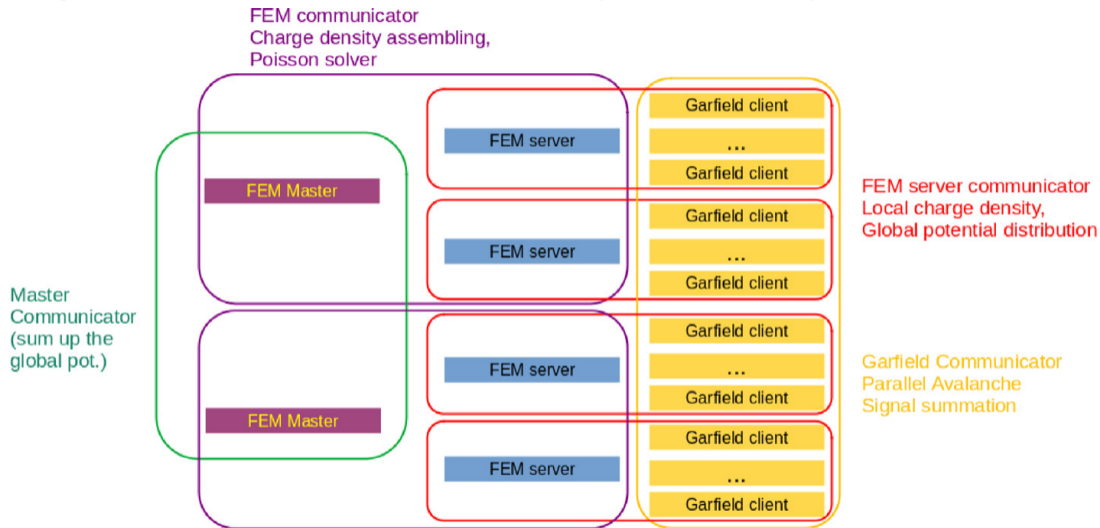
- конструиране на геометрията и мрежата на RCC модела
- задаване на ролята на отделните MPI процеси
- пресмятане на електростатичния потенциал и тегловното поле
- задаване на газовата смес, сензора, електронната лавина и йонния транспорт, както и задаване на времеви прозорец за симулацията
- инициализиране на лавините
- цикъл по времеви стъпки - електронен транспорт, прехвърляне на началните точки на йоните и йонен дрейф, електростатичния потенциал в газовия процес се преизчислява

Източник: Shumka, *Nucl. Instrum. Meth. A* 1077 (2025) 170550;

# Метод на крайните елементи - мрежа

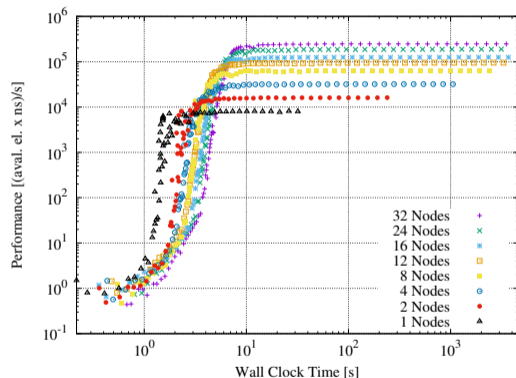
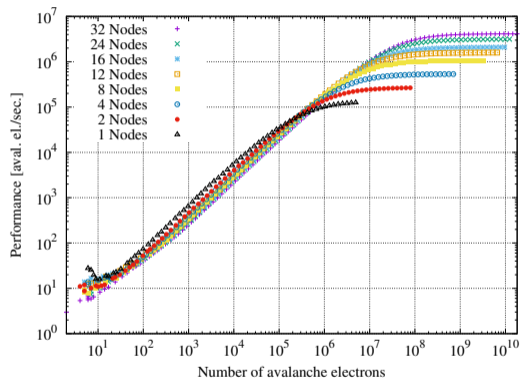


# Комуникационен контекст на паралелната реализация



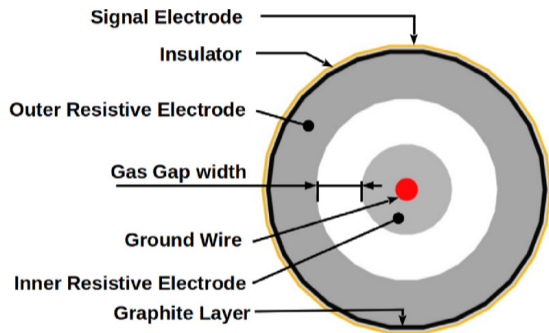
Източник: Shumka, *Nucl. Instrum. Meth. A* 1077 (2025) 170550.

# RPC модел и производителност на паралелната версия — DEEP-EST cluster module

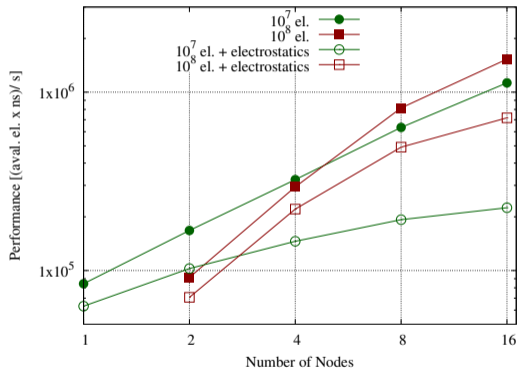


2 mm газозов процес, стандартна фреон базирана газова смес  
24 MPI procs. per computing node

# RCC модел и производителност на паралелната версия — DISCOVERER

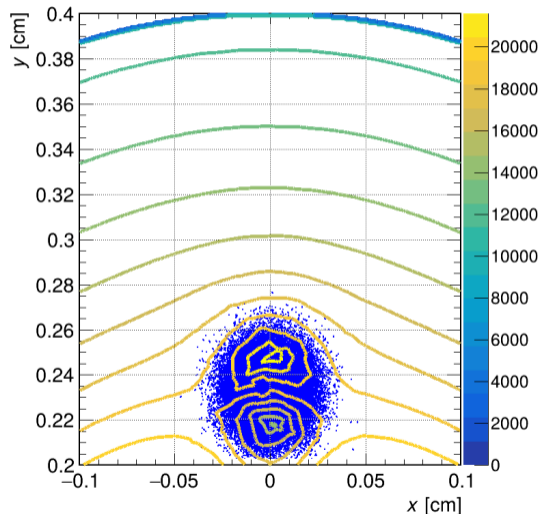
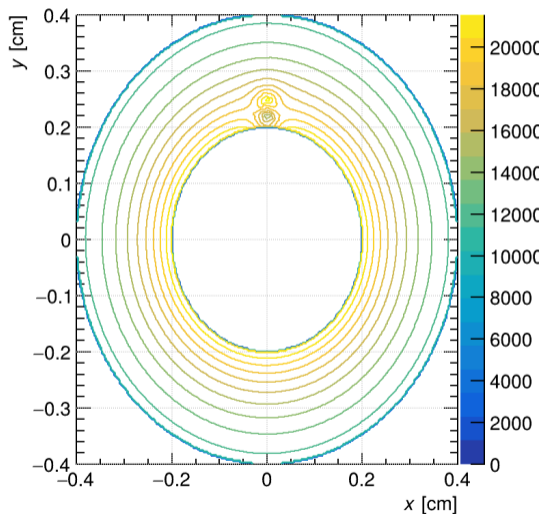


1 mm газова проца, газова смес  $Ar/CO_2$



128 MPI procs. per computing node

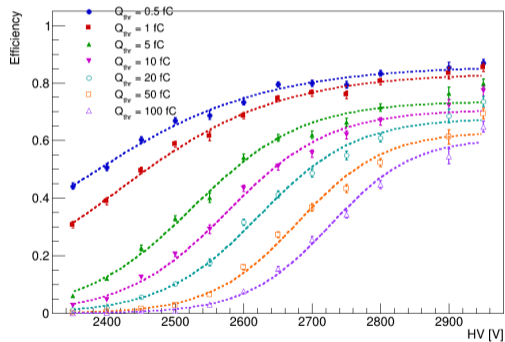
# Пертурбации на електростатичното поле



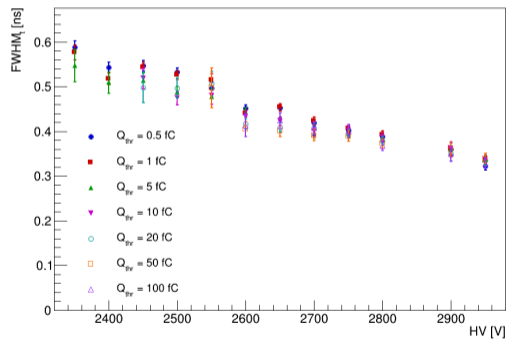
# RCC модел — предварителни резултати

0.5 mm газова процеп, газова смес  $Ar/CO_2$

Efficiency vs HV



$FWHM_t$  vs HV



# Заклучения

- Изследванията върху разтвори на антимикробни пептиди показват, че спонтанното образуване на наноразмерни клъстери. Формата и размера на клъстерите за зависят от типа на антимикробния пептид, концентрацията,  $pH$  и началната структура.
- Афинитета на свързване на HS-подобните октазахариди с човешки интерферон гама може да се модулира чрез контролиране на разпределението на сулфатните групи. *In silico* пресяването съществено стеснява набора от експериментални кандидати.
- Разработена е платформа за симулиране на RPC и RCC, осигуряваща коригирането на електростатичното поле вледствие на натрупания в газовия обем заряд. Използват се само свободни програмни пакети и библиотеки.
- Изследвани са различни газови смеси и геометрии на детектори със съпротивителни електроди с цел намаляване на индекса на глобално затопляне на смесите.
- Предложен е модел на RCC, работещ с газова смес, която не съдържа фреон и  $SF_6$ .

# Благодарности към свързани проекти и програми

## Освен проект SUMMIT благодарим и за подкрепата от:

- Bulgarian National Science Fund:  
DN-11/20/2017
- Bulgarian National Science Fund:  
KP-06-OPR 03-10/2018
- Bulgarian National Science Fund:  
KP-06-COST-20/23 / KP-06-COST-20/2023
- INSISTT
- Centre of Excellence in Informatics and ICT  
BG05M2OP001-1.001-0003
- INFRAMAT
- COST Action CA21169
- Science and Education for Smart Growth  
Operational Program
- DEEP project series

# Благодарности

## Финансиране

Това изследване е финансирано от Европейския съюз – NextGenerationEU, чрез Националния план за възстановяване и устойчивост на Република България, проект SUMMIT BG-RRP-2.004-0008-C01.

## Изчислителни ресурси

Благодарим за предоставеното изчислително време и инфраструктура на суперкомпютъра Discoverer (Sofia Tech Park) и на DEEP-EST supercomputer в Juelich Supercomputing Centre, използвани за молекулно-динамичните и детекторните симулации.

Благодаря за вниманието