

RAPORT STIINTIFIC SI TEHNIC

Etapa a II-a a proiectului Nr. 198/2014

*Sistem integrat pentru modelare biomoleculara,
cu aplicabilitate la studiul bacteriilor Gram negative
(SIMBAGRAN)*

I. REZUMATUL ETAPEI

Etapa a II-a a proiectului, intitulata "*Realizarea gridului de calcul si a sistemului de management al fluxurilor de lucru pentru modelare in biologie moleculara*", a avut drept obiective principale implementarea prototipului grid pentru biologie computationala, programarea bazei de date conexe activitatii de modelare a structurii subcelulare, precum si realizarea sistemului de management al *workflow*-urilor.

In cadrul etapei s-au obtinut urmatoarele rezultate:

1. Prototipul gridului de calcul pentru biologie computationala

S-a implementat sistemul distribuit de resurse de calcul pentru biologie computationala prin conectarea la infrastructura grid a clusterelor HPC administrate de CO si P1. Au fost realizate instrumentele software pentru accesul utilizatorilor in grid si a fost proiectata interfata web a portalului prin intermediul careia acestia vor realiza simulari si analiza de dinamica moleculara. Prototipul grid a fost testat prin calcule de modelare a moleculelor de lipopolizaharide (LPS).

2. Sistemul de management al fluxurilor de lucru

A fost elaborata specificatia functionala si s-a implementat aplicatia software de management al fluxurilor de lucru. Modulul de gestiune a *workflow*-urilor permite crearea de fluxuri de lucru noi, private sau publice - prin incarcarea de *flow*-uri de tip Taverna, adaugarea de metadate pentru identificarea ulterioara si publicarea *flow*-urilor in vederea executarii de catre alti utilizatori.

3. Baza de date RoNBio

A fost dezvoltata baza de date destinata arhivarii informatiei persistente necesare pentru suportul activitatii stiintifice a utilizatorilor. S-au programat aplicatiile web pentru popularea si interogarea bazei de date. Aplicatia de interogare permite efectuarea de cautari avansate, utilizand metadate, pentru regasirea informatiilor de interes.

4. Design-ul modulelor de modelare si parametrizare a moleculelor de LPS

S-au elaborat proceduri automate de parametrizare *coarse-grained* si *fine-grained* pentru molecule de LPS complete si s-au proiectat modulele de modelare corespunzatoare. Schema de parametrizare rezultata a fost aplicata pentru parametrizarea a doua moleculelor LPS izolate de *Escherichia coli* (cu mutatia D31m4 si, respectiv, serotip O55:B5), precum si a structurilor de lipid A specifice pentru trei tulpini bacteriene (CLS2001, CLS2015, CLS031 din LipidBank).

5. Design-ul modulelor si a fluxului de lucru pentru modelarea interactiei proteinelor bacteriene cu liganzi

Au fost elaborate modele de interactiune intre compusi farmaceutici antibacterieni si proteine tinta in cadrul formalismului QSAR. S-au conceput proceduri automate de modelare a interactiunii proteina-ligand, reprezentate sub forma de suite de module utilizand aplicatia CADD Suite din cadrul Galaxy Project. Suitele descriu pregatirea datelor pentru andocare moleculara, respectiv andocarea propriu-zisa, si cuprind atat module destinate procesarii si verificarii datelor structurale (receptor si ligand din PDB, liganzi pentru andocare), cat si module pentru andocare, module de analiza, validare si rescoring.

II. DESCRIEREA STIINTIFICA SI TEHNICA

INTRODUCERE

Raportul sintetizeaza rezultatele obtinute in cea de-a doua etapa a proiectului, in cadrul careia

s-au realizat, printre altele, prototipul gridului national pentru biologie computationally, instrumente software si baza de date pentru modelarea lipopolizaharidelor, precum si sistemul de management al fluxurilor de lucru pentru modelare computationally.

Prezentam mai jos sumarul contributiilor partenerilor de proiect la rezultatele etapei:

- CO - achizitionarea echipamentelor de calcul si de stocare de date necesare pentru realizarea prototipului grid si a portalului RoNBio; integrarea sistemelor de calcul in infrastructura grid; dezvoltarea si implementarea componentelor software pentru accesul utilizatorilor in sistem; elaborarea de proceduri computationally pentru determinarea parametrilor potentialului necesari in modelarea LPS si la testarea unor module de parametrizare; testarea, impreuna cu partenerii de proiect, a eficientei si fiabilitatii sistemului grid prin calcule de modelare a moleculelor LPS; dezvoltarea bazei de date RoNBio si a aplicatiei pentru popularea si interogarea acesteia; elaborarea de proceduri automate pentru modelarea interactiunii dintre liganzi si proteine tinta; contributi la modelarea si parameterizarea unor molecule de lipid A; actualizarea si intretinerea sistemului electronic de informatii al proiectului.
- P1 - modelarea si parameterizarea unor molecule de lipid A provenind de la diverse tulpini bacteriene; parametrizarea moleculelor de LPS complete si proiectarea modulelor corespunzatoare; contributi la testarea eficientei si a fiabilitatii sistemului grid prin calcule de modelare a moleculelor LPS; elaborarea unor modele de interactiune dintre compusi farmaceutici antibacterieni si proteine tinta; contributi la dezvoltarea modulelor pentru importul datelor din baze de date externe.
- P2 - elaborarea specificatiei functionale si implementarea sistemului de management al fluxurilor de lucru; contributi la dezvoltarea aplicatiei pentru popularea si interogarea bazei de date RoNBio; proiectarea modulelor de modelare a moleculelor de LPS si a interactiei proteinelor bacteriene cu compusi farmaceutici antibacterieni; contributi la dezvoltarea componentelor software ce asigura accesul utilizatorilor prin intermediul portalului la sistemul grid.

III. DISEMINARE

1. COMUNICARI

[1] Ionut Vasile, Dragos Ciobanu-Zabet, Mihnea Dulea, *Developing the computing environment for new research communities in Romania*, EGI Community Forum 2015, Bari, Italia, 10-13 november 2015 (Oral Presentation)

[2] Vasile, Ionut; Ciobanu-Zabet, Dragos; Dulea, Mihnea; Mernea, Maria, *BioScientific Workflows on a prototype Computing Grid*, 13th National Conference of Biophysics "CNB 2015", June 4-6, 2015, UMF "Victor Babes", Timisoara, Romania (Poster)

[3] M. Mernea, O. Calborean, S. Avram, D. Mihailescu, *A theoretical study on molecular damage produced by radiation probed by Terahertz spectroscopy*, NATO ARW on THz Diagnostics of CBRN effects and Detection of Explosives & CBRN, 3-6 November 2015, Izmir, Turkey (Poster)

[4] J. Stiens, V. Matejev, Y. Zhang, G. He, C. De Tandt, R. Vounckx, D. Maes, D. Mangelings, S. Declerck, D. Mihailescu, M. A. Mernea, *Change Detection in (Bio)chemical Liquids with Ultrasensitive Label-Free and Immobilization-Free Sensors Operating the GHz-THz Range*, 4th International Symposium on Sensor Science, S3: Chemical Sensors, 13-15 July 2015, Basel, Switzerland (Oral Presentation)

[5] Mernea M., Calborean O., Mihailescu D, *Validation of molecules force field parameters using Terahertz spectroscopy*, Annual Conference of COST Action MP1204 & International Conference on Semiconductor Mid-IR Materials and Optics SMMO2015, April 8-11, Prague, Czech Republic (Oral Presentation)

[6] Mernea M., Vasile I., Calborean O., Stiens J., Zhang Y., Muyldermans S., Maes D, Mihailescu D, *Experiments and molecular modeling on GHz-THz sensing of camel single*

domain antibodies binding to lysozyme, 13th National Conference of Biophysics "CNB 2015"- June 4-6, Timisoara, Romania (Oral Presentation)

2. ARTICOLE

[1] O. Grigore, O. Calborean, G. Cojocaru, R. Ungureanu, M. Mernea, M. P. Dinca, S. Avram, D.F. Mihailescu, T. Dascalu, *High-intensity THz pulses application to protein conformational changes*, Romanian Reports in Physics (Under evaluation; ISI)

[2] M. Mernea, L.C. Borcan, F. Borcan, S. Avram, *Antipsychotics as Psychosis Drugs and Neuroprotective Promoters Evaluated by Chemical QSAR - in silico and in vivo Studies*, Letters in Drug Design & Discovery (Accepted for publication; ISI)

[3] M.V. Putz, C. Duda-Seiman, D. Duda-Seiman, A.M. Putz, S. Avram, M. Mernea, D. Mihailescu, I. Alexandrescu, *Chemical Structure-Biological Activity Models for Pharmacophores' 3D Interactions*, Structural chemistry (Under evaluation; ISI)