

RAPORT STIINTIFIC SI TEHNIC

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

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

I. REZUMATUL ETAPEI

Obiectivele principale ale etapei a III-a a proiectului, "Realizarea portalului RoNBio", au fost: a) realizarea portalului de aplicatii pentru modelare complexa in biologie moleculara; b) proiectarea si dezvoltarea de module si sabloane de fluxuri de lucru pentru simularea numerica a structurilor bacteriene.

Principalele rezultate obtinute in cadrul etapei sunt urmatoarele:

1. Portalul pentru modelare complexa in biologia moleculara

A fost extinsa aplicatia software de management al fluxurilor de lucru (cu actualizarea corespunzatoare a specificatiilor functionale ale acesteia), in vederea optimizarii constructiei de workflow-urilor pentru modelare moleculara.

S-au implementat functionalitati care permit utilizatorului sa-si configureze in portal, prin mijloace grafice, pasii de executie ai workflow-urilor, astfel incat sistemul permite in prezent doua moduri de definire a fluxurilor de lucru: a) prin incarcarea fisierelor .t2flow rezultate in urma configurarii workflow-urilor in Taverna Workbench, care sunt interpretate de sistem si prezentate in forma grafica, putand fi modificate in portal; b) prin configurarea directa in portal a pasilor de executie ai unui workflow-urilor, utilizand functionalitatea Workflow Designer.

Interfata pentru simulari si analiza de dinamica moleculara (DM) a fost restructurata astfel incat accesul la aplicatiile software necesare sa se faca in trei etape corespunzatoare fluxului de lucru al utilizatorilor: preprocesarea datelor, crearea si executia de workflow-uri specifice simularilor de DM folosind serviciile furnizate de catre portal, vizualizarea si analiza rezultatelor. S-au implementat in sistem script-uri de modelare din suita MMTSB si s-a asigurat accesul la distanta al utilizatorilor la programul de vizualizare VMD prin intermediul VirtualGL si TurboVNC.

Portalul si sistemului integrat pentru modelare biomoleculara au fost testate si optimizate prin construirea, executarea si stocarea de module si workflow-uri pentru simulari de dinamica moleculara, modelarea unor molecule de lipopolizaharide (LPS), precum si a interactiunii dintre liganzi si proteine bacteriene.

2. Module functionale si sabloane de workflow-uri pentru simularea numerica a structurilor bacteriene

Au fost proiectate, s-au programat si au fost stocate in portal, in vederea reutilizarii, module si sabloane de fluxuri de lucru pentru efectuarea unor operatiuni de baza din modelarea moleculara, cum sunt conversia formatelor fisierelor de date, simularile de dinamica moleculara, sau modelarea interactiunii proteina-ligand. Acestea sunt utile pentru modelarea de subsisteme bacteriene complexe - monostraturi de LPS, bistraturi lipidice, membrana bacteriana.

In prima parte a dezvoltarii si optimizarii componentelor workflow-ului de modelare si parametrizare a moleculelor de LPS s-au dezvoltat module de cautare a structurilor moleculare in baze de date, module de conversie a formatului (utilizand suita Open Babel), s-au integrat in portal utilitare de desenare 2D si de construire 3D a moleculelor pornind de la structura chimica, si s-au realizat module pentru calcule de mecanica moleculara bazate pe CHARMM. Modulele de parametrizare ale moleculelor de LPS au fost utilizate pentru a construi modele 3D in cazul a 10 lipide A specifice bacteriilor *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter jejuni* si *Escherichia coli*, iar rezultatele au fost stocate in baza de date RoNBio.

S-a realizat prima etapa de proiectare si dezvoltare a modulelor de modelare a monostraturilor de LPS si a bistraturilor lipidice caracteristice membranei exterioare a bacteriilor Gram negative si s-a programat fluxul de lucru de modelare a bistraturilor de LPS - DPPE.

Au fost realizate 9 module din fluxul de modelare a membranelor bacteriene, incepand cu citirea structurii proteinei membranare in CHARMM si pana la obtinerea modelului de membrana, urmand ca modulul de pregatire a structurii proteinei descarcata dintr-o baza de date sa fie dezvoltat in etapa urmatoare.

S-a programat fluxul de lucru pentru modelarea interactiunii proteina-ligand, care utilizeaza programul de docking Autodock Vina. Demonstrarea workflow-ului in cazul docarii ligandului 4-nitrofenil-alfa-D-galactopiranoza (9PG_ideal.sdf) pe sistemul *permeaza de lactoza* (LacY), de la *E. coli* (4ZYR.pdb), a evidentiat un timp total de executie superior oricarei solutii similare cunoscute care sa ofere automatizarea procesarii pre-docare si docarea moleculara.

II. DESCRIEREA STIINTIFICA SI TEHNICA

INTRODUCERE

Raportul prezinta rezultatele celei de-a treia etape a proiectului, care a fost consacrata in principal realizarii portalului de aplicatii pentru modelarea computationala a subsistemelor celulare complexe, precum si proiectarii si dezvoltarii de module si sabloane de fluxuri de lucru pentru automatizarea procedurilor de modelare.

Contributiile partenerilor de proiect la rezultatele etapei au fost urmatoarele:

- CO - Proiectarea interfeței portalului si implementarea instrumentelor software pentru simulari si analiza de dinamica moleculara; dezvoltarea workflow-ului pentru simulari de dinamica moleculara; dezvoltarea si demonstrarea workflow-ului de modelare a interactiunii proteina-ligand; dezvoltarea workflow-ului de modelare a bistraturilor de LPS – DPPE si a modulelor aferente; contributii la: proiectarea si dezvoltarea sabloanelor de workflow-uri, proiectarea si realizarea modulelor de modelare a monostraturilor de LPS, proiectarea si dezvoltarea modulelor de modelare a membranelor bacteriene; actualizarea si intretinerea sistemului electronic de informatii al proiectului.
- P1 – Testarea modulelor de parametrizare a moleculelor LPS si popularea bazei de date RoNBio; contributii la: proiectarea sabloanelor de workflow-uri, proiectarea si dezvoltarea modulelor de modelare a membranelor bacteriene, dezvoltarea modulelor de modelare si parametrizare a moleculelor LPS, proiectarea modulelor de modelare a monostraturilor de LPS si bistraturilor lipidice.
- P2 - extinderea aplicatiei software de management al workflow-urilor prin adaugarea functiei de configurare grafica; elaborarea specificatiei functionale si implementarea sistemului optimizat de management al fluxurilor de lucru; proiectarea si implementarea bazei de date si a interfeței de monitorizare a activitatii portalului; contributii la: implementarea sabloanelor de workflow-uri, dezvoltarea si optimizarea modulelor de modelare si parametrizare a moleculelor LPS, dezvoltarea modulelor de modelare a monostraturilor de LPS si bistraturilor lipidice, proiectarea si implementarea instrumentelor de reprezentare 2D si 3D.

Toti partenerii au participat la testarea, optimizarea si demonstrarea portalului si a sistemului integrat.

III. DISEMINARE

1. COMUNICARI LA CONFERINTE

- *Spectroscopic assessment of LPS monolayers formation on the surface of allantoin crystals, a proposed model of Gram-negative outer membranes*, Ahmed Kareem Hammood, Mernea, Maria, Calborean, Octavian, Mihailescu, Dan Florin, Congresul anual al Asociatiei Medicale Romane, 25-27.04.2016, Bucharest, Romania (Poster)
- *Lipopolysaccharide Association with Allantoin Crystals Addressed through THz and FTIR Spectroscopy*, Ahmed Kareem Hammood, Mernea, Maria, Calborean, Octavian, Mihailescu, Dan Florin, International Conference on Analytical and Nanoanalytical Methods for Biomedical

and Environmental Sciences "IC-ANMBES 2016", 29.06-01.07.2016, Brasov, Romania (Poster);

- *Molecular modeling of protein binding events that can be detected with a millimeter-wave sensor*, Mernea, Maria, Vasile, Ionut, Calborean, Octavian, Avram, Speranta, Zhang, Yuchen, Maes, Dominique, Muyldermans, Serge, Stiens, Johan, Mihailescu, Dan Florin, 4th Annual Conference of COST Action MP1204 & SMMO2016 Conference, 21-24.03.2016, Lisbon, Portugal (Oral presentation);
- *Anti-HIV Inhibitors Interactions with Lipid Bilayers by Steered Molecular Dynamics Simulations*, Calborean, Octavian, Mernea, Maria, Mihailescu, Dan Florin, 14th National Conference of Biophysics - CNB 2016, 02-04.06.2016, Cluj-Napoca, Romania (Oral presentation);
- *Computational Approach Of Conformational Changes of ASIC1*, Ghica Loredana, Niculae, Raluca, Mernea, Maria, Vasile, Ionut, Mihailescu, Dan Florin, 14th National Conference of Biophysics - CNB 2016, 02-04.06.2016, Cluj-Napoca, Romania (Poster);
- *GHz-THz Characterization of Lysozyme Binding to Different Camel Single Domain Antibodies - Experiments and Molecular Modeling*, Mernea, Maria, Vasile, Ionut, Calborean, Octavian, Stiens, Johan, Zhang, Yuchen, Maes, Dominique, Muyldermans, Serge, Mihailescu, Dan Florin, 14th National Conference of Biophysics - CNB 2016, 02-04.06.2016, Cluj-Napoca, Romania (Poster);
- *Protein X-rays damage addressed by THz spectroscopy - A theoretical study*, Mernea, Maria, Calborean, Octavian, Dragomir, Cornelia, Mihailescu, Dan Florin, 14th National Conference of Biophysics - CNB 2016, 02-04.06.2016, Cluj-Napoca, Romania (Poster);
- *Analysis of protoporphyrins-lipid Bilayer Interactions Through Molecular dynamics*, Ciocanaru, Andreea Ioana, Calborean, Octavian, Airini, Razvan, Mihailescu, Dan Florin, 14th National Conference of Biophysics - CNB 2016, 02-04.06.2016, Cluj-Napoca, Romania (Poster);
- *Investigating the Glicatyon of Bovine serum albumin by terahertz spectroscopy*, Airini, Razvan, Ungureanu, Mariana, Stoian, Gheorghe, Calborean, Octavian, Mihailescu, Dan Florin, 14th National Conference of Biophysics - CNB 2016, 02-04.06.2016, Cluj-Napoca, Romania (Poster)

2. CAPITOLE DE CARTE

- *Radiation induced molecular damage addressed by Terahertz spectroscopy - a theoretical study*, Mernea M., Calborean O., Vasile I., Avram S., Mihailescu D.F., in Terahertz and Mid Infrared Radiation - Generation, Detection and Applications (series: NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics), under review;
- *Protein Structure and Flexibility: Experiment vs. Simulation*, Mernea M., Calborean O., Petrescu L., Avram S. Rodewald A., Mihailescu D.F., in Humanities 2020. Future Challenges in Education and Research, under review;
- *Up-Converting Nanoparticles: Promising Markers for Biomedical Applications*, Petrescu L., Avram S., Mernea M., Mihailescu D., in Sustainable Nanosystems Development, Properties, and Applications, Ed. IGI Global, ISBN 9781522504924, 2016.