

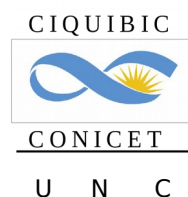
# Modelando membranas con Gromacs, Gaussian, sudor y lágrimas

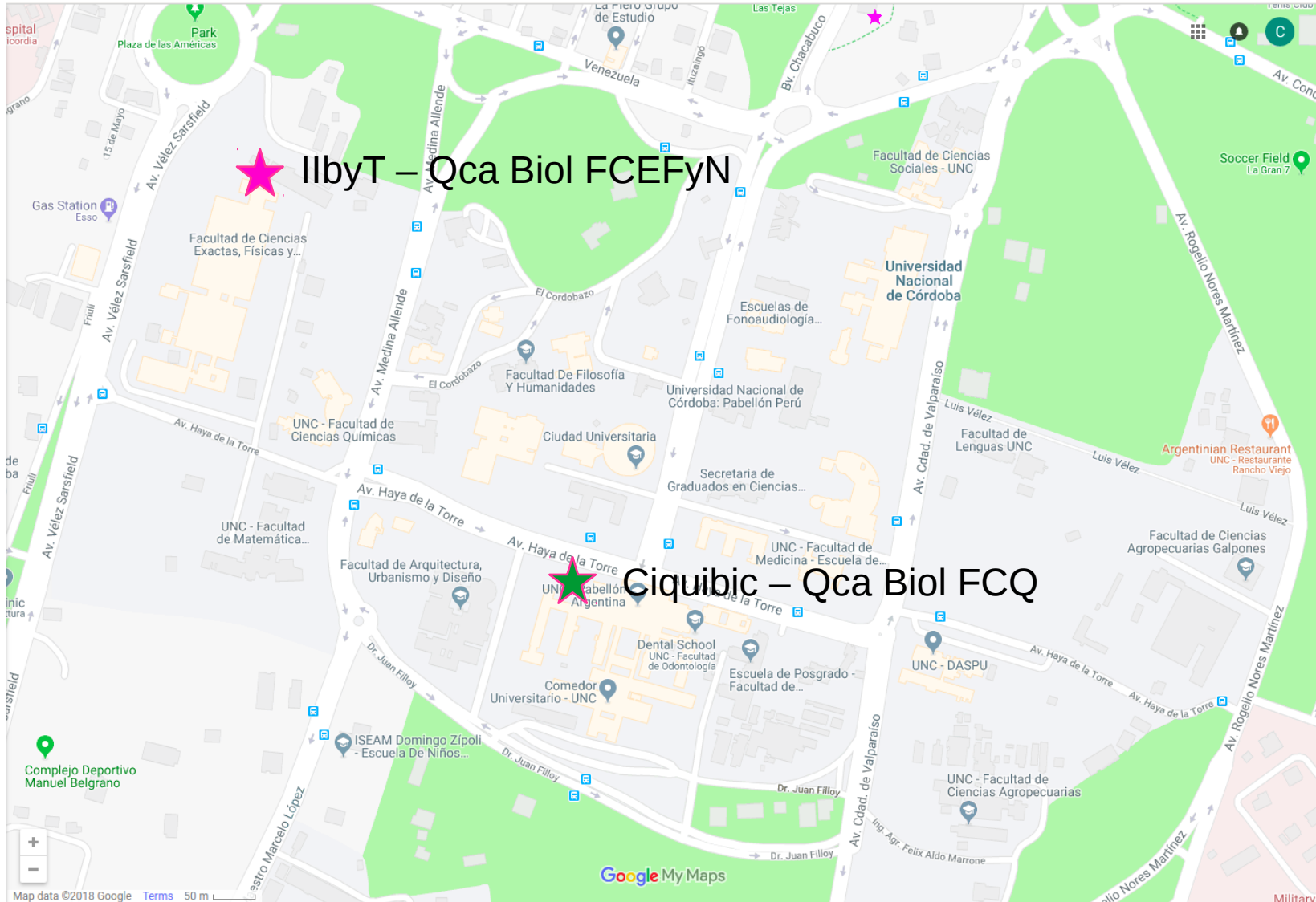
Virginia Miguel  
Iván Felsztyna

Ubeiden Cifuentes  
Carla Rosetti

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS DE CÓRDOBA-CÁTEDRA  
DE QUÍMICA BIOLÓGICA-FACULTAD DE CS. EXACTAS FÍSICAS Y  
NATURALES

CIQUIBIC-CONICET – DEPARTAMENTO de QCA BIOL Ranweil  
Caputto, FACULTAD de CIENCIAS QUÍMICAS, UNC





IlbyT – Qca Biol FCFyN

Ciquibic – Qca Biol FCQ

# Sistemas que estudiamos

- Productos naturales bioactivos-membrana  
– receptor
- Proteína-membrana

**CARACTERIZACIÓN BIOINFORMÁTICA DE LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR GABAA Y DE SU ENTORNO MOLECULAR POR PRODUCTOS NATURALES BIOACTIVOS**

**Dr. Virginia Miguel**

**BIOINSECTICIDAS GABAÉRGICOS CON BAJA TOXICIDAD EN MAMÍFEROS: APROXIMACIÓN BIOINFORMÁTICA Y MOLECULAR DE SU MECANISMO DE ACCIÓN**

**BIÓL. Iván Felsztyna**

**REGULACIÓN DE LA CONFORMACIÓN Y FUNCIONALIDAD DE PROTEÍNAS DE MEMBRANA POR EL AMBIENTE LIPÍDICO**

**Lic. Ubeiden Cifuentes**

**INTERACCIÓN DE PROTEÍNAS TRANSMEMBRANA DE PASO ÚNICO CON EL ENTORNO LIPÍDICO**

**Dra. Carla Rosetti**

## *Uso típico de los clusters del CCAD*

- **Sistemas de 5000 a 100000 partículas (máx: 300000)**
- **Módulo: gromacs/2016.1 ; gromacs/5.0.4**
- **Cola: gpu**
- **Almacenamiento de datos ~ 1G/día**
- **Gaussian 09 (instalado en el home)**

## Gaussian 09

Major New Features:

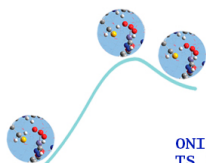
- ◆ ONIOM IRC & frequencies
- ◆ TD-DFT optimizations, EOMCC energies
- ◆ IEFPCM solvation for all properties
- ◆ Anharmonic frequencies, FCHT analysis

Performance Enhancements:

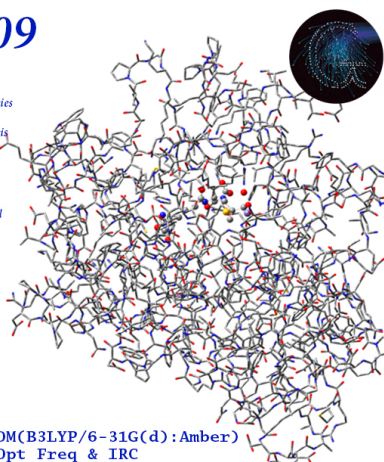
- ◆ Optimizations for large molecules
- ◆ New IRC algorithm
- ◆ Large frequency calculations in parallel

Challenging Calculation:

- ◆ Isopenicillin N synthase reaction paths



ONIOM(B3LYP/6-31G(d):Amber)  
TS Opt Freq & IRC



## PLUMED



**GROMACS**  
FAST. FLEXIBLE. FREE.



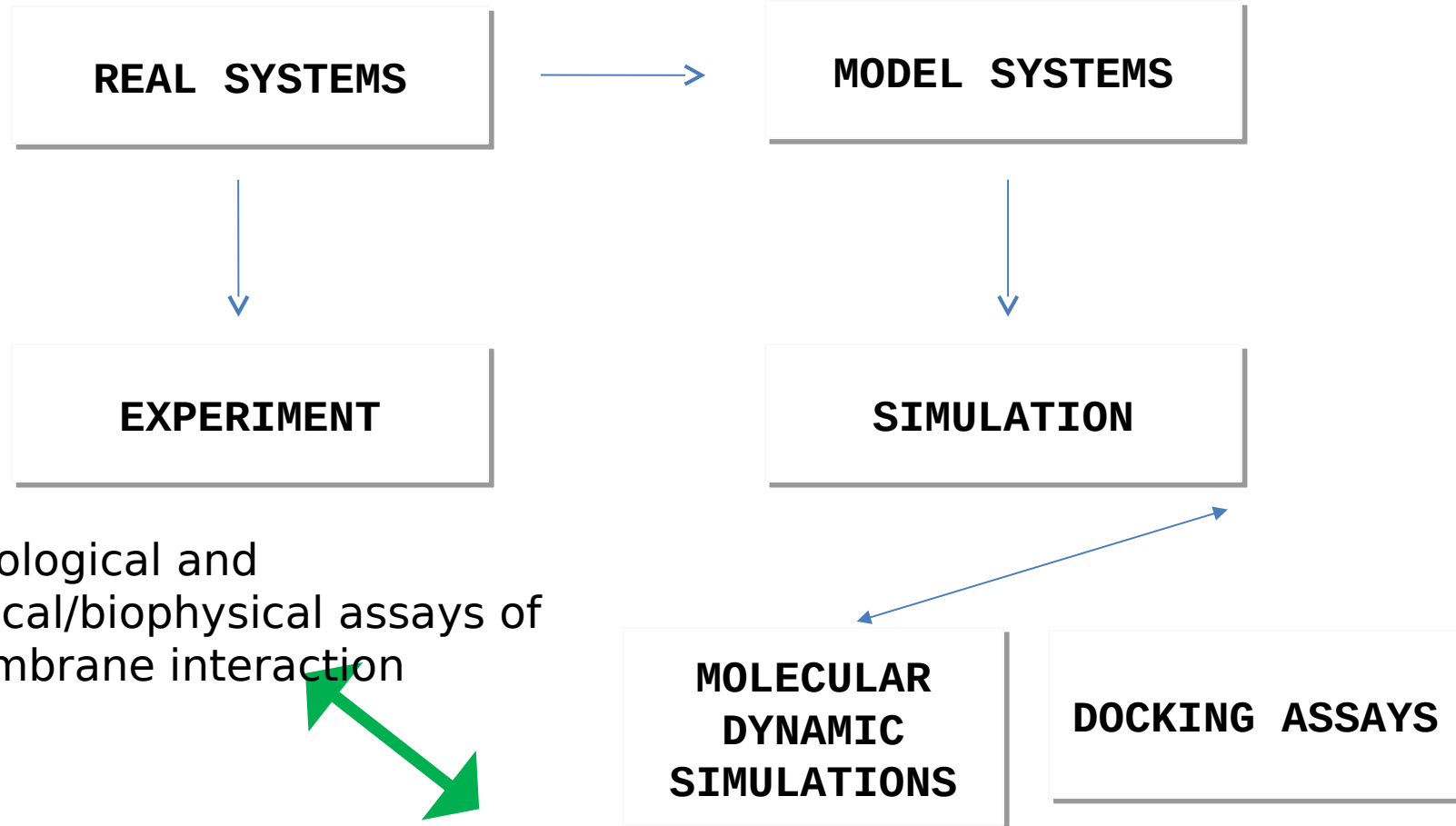
PLUMED is an open source library for free energy calculations in molecular systems which works together with some of the most popular [molecular dynamics engines](#). Free energy calculations can be performed as a function of many order parameters with a particular focus on biological problems, using state of the art methods such as metadynamics, umbrella sampling and Jarzynski-equation based steered MD. The software, written in C++, can be easily interfaced with both fortran and C/C++ codes.

**gromacs-2016-5**

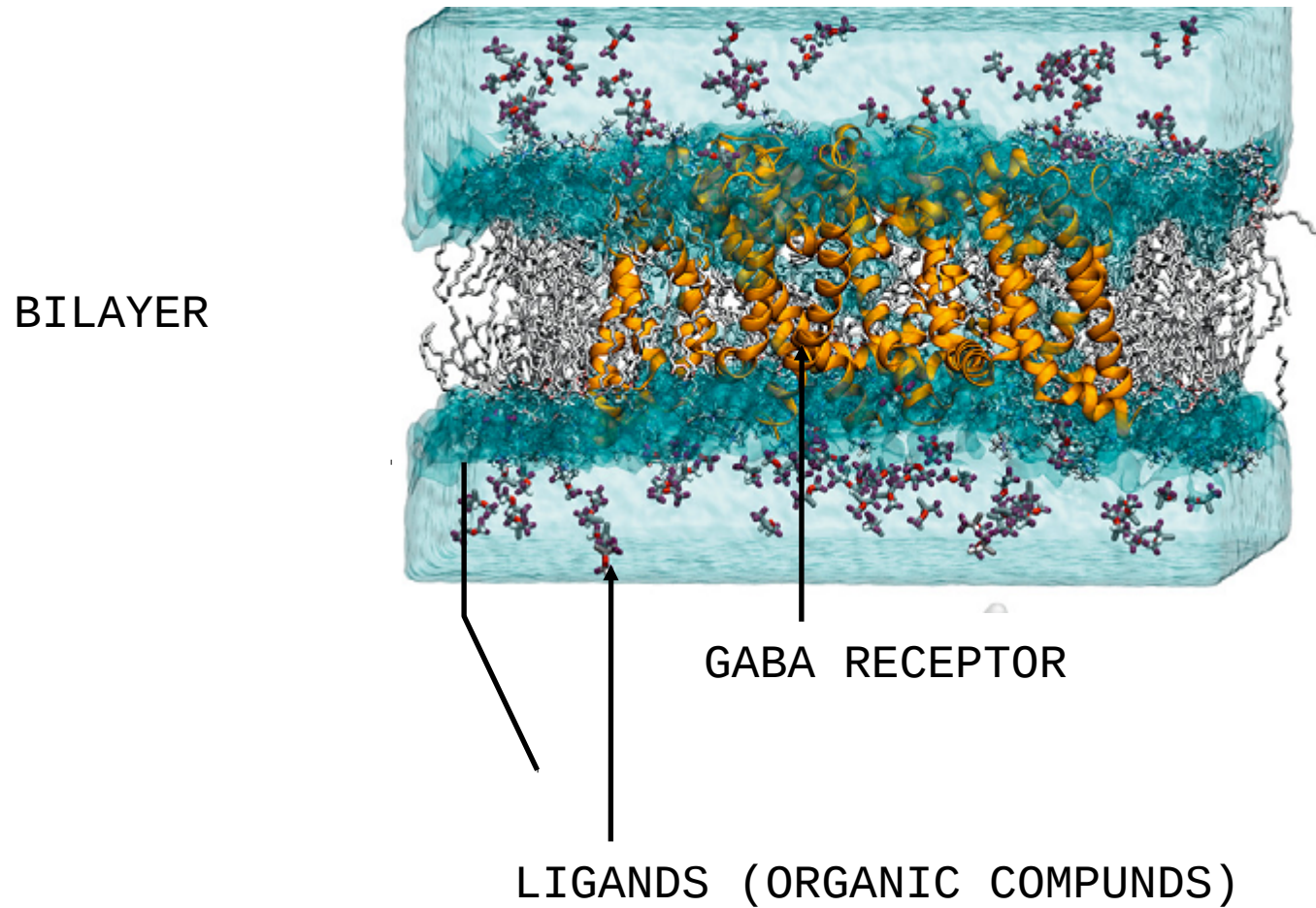
**gromacs-2018-3**

**gromacs-4-5-7**

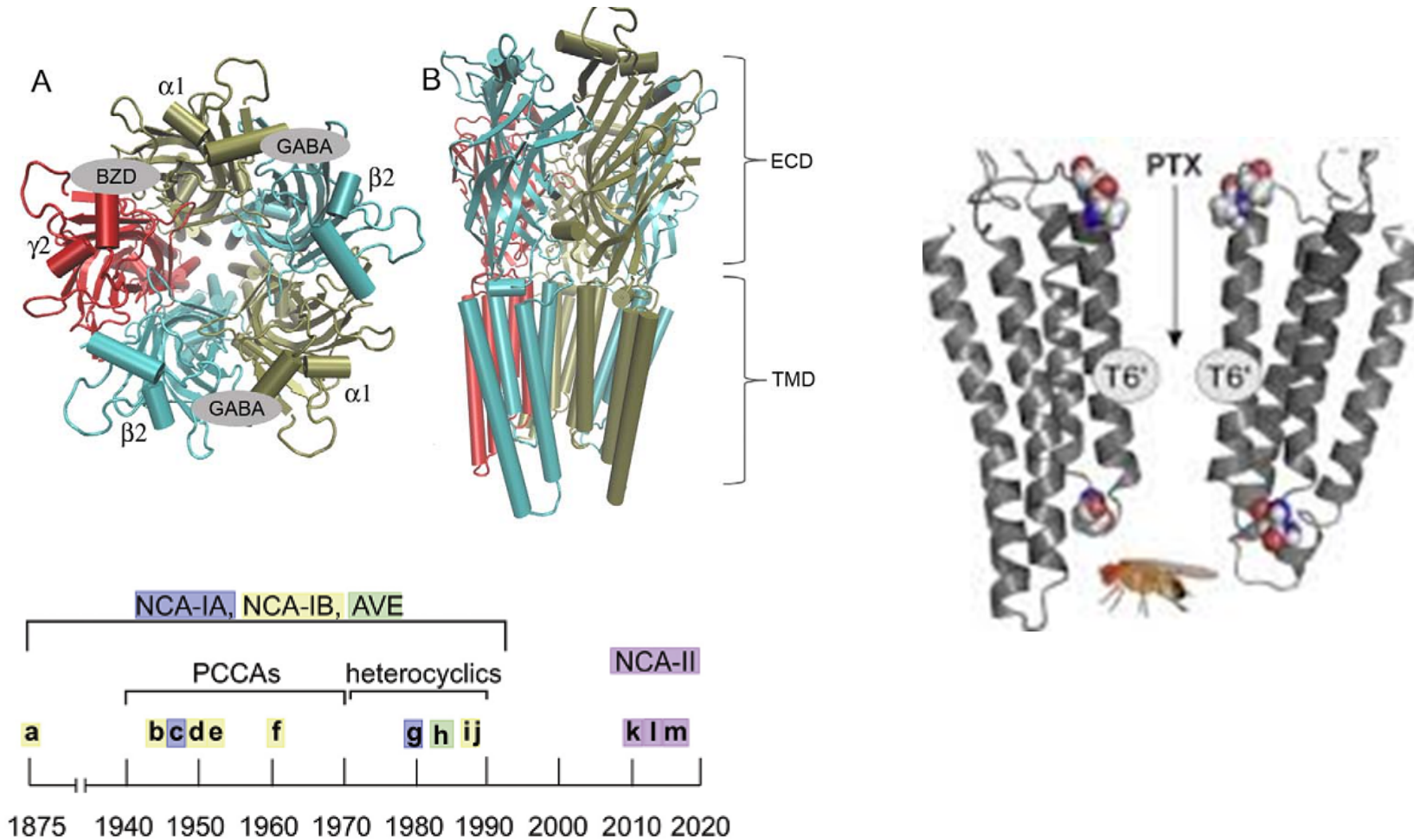
# GABA<sub>A</sub> RECEPTOR SPECIFIC ACTIVITY VS NONSPECIFIC INTERACTIONS



## SPECIFIC ACTIVITY VS NONSPECIFIC INTERACTIONS



**- COMPARATIVE DOCKING STUDIES OF PUTATIVE INSECTICIDES USING VERTEBRATE AND INVERTABRATE GABAA RECEPTORS.**



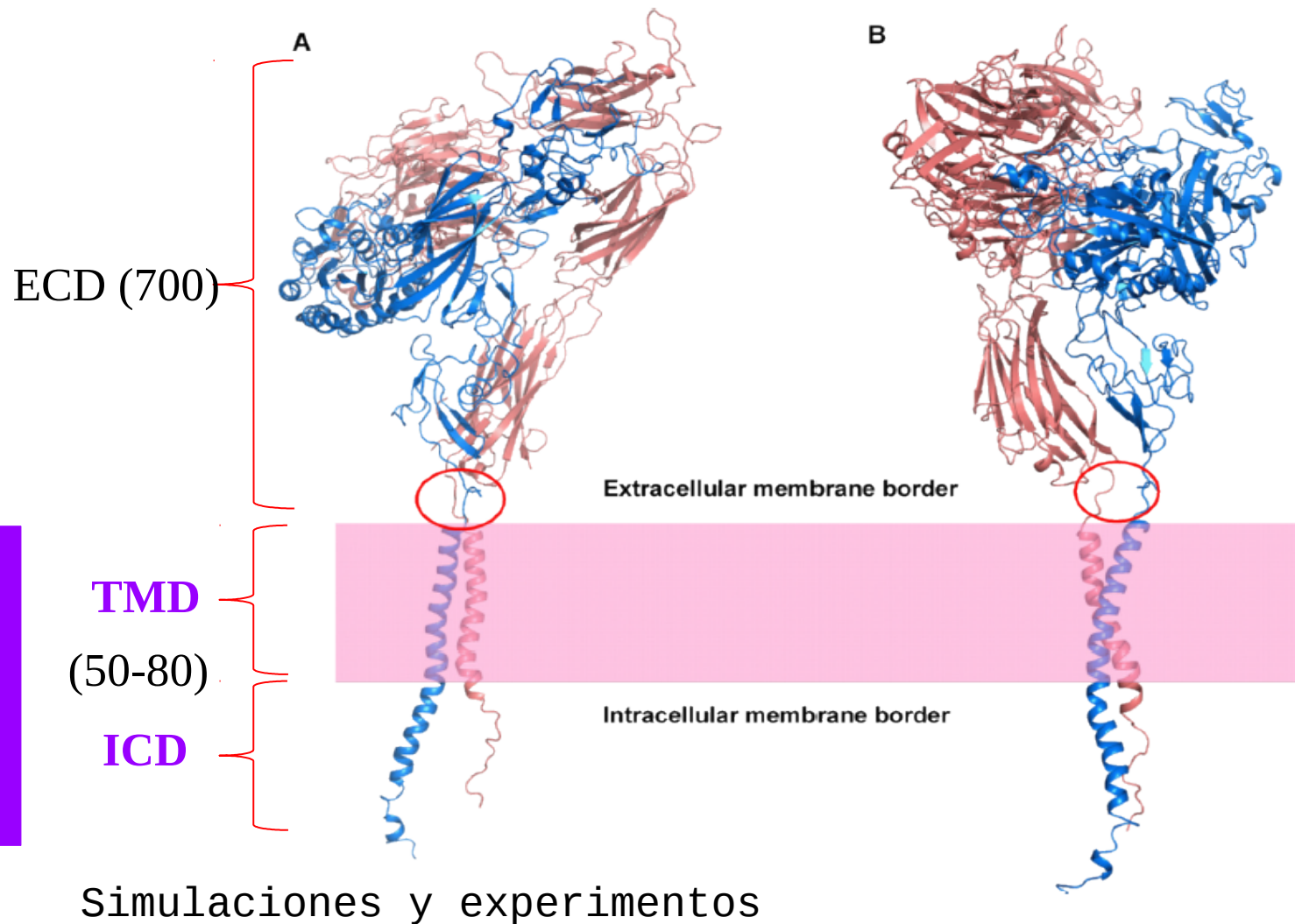
**Fig. 1.** Chronology of GABAergic noncompetitive antagonist and allosteric modulator pesticides. Year for discovery or first introduction: **a** picrotoxinin 1875, **b** lindane 1945, **c** TETS 1949, **d** dieldrin 1949, **e** toxaphene 1951, **f**  $\alpha$ -endosulfan 1961, **g** TBPS 1979, **h** avermectin 1985, **i** fipronil 1988, **j** EBOB 1988, **k** flu 2010, **l** mDA 2013, **m** BPB 2013.



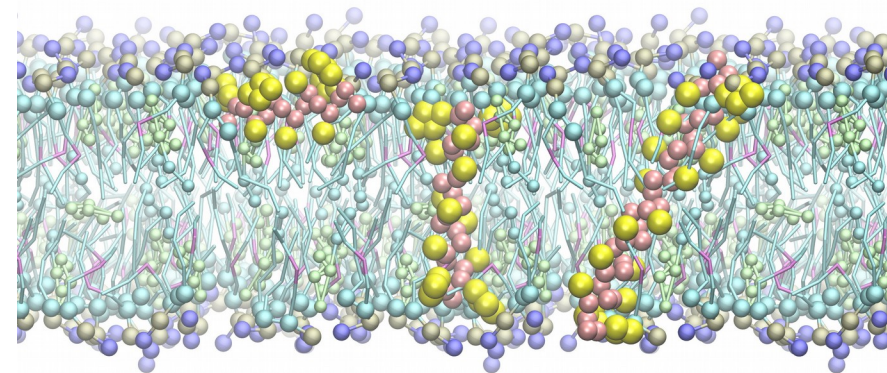
# REGULACIÓN ENTRE PROTEÍNAS DE MEMBRANA Y EL AMBIENTE LIPÍDICO

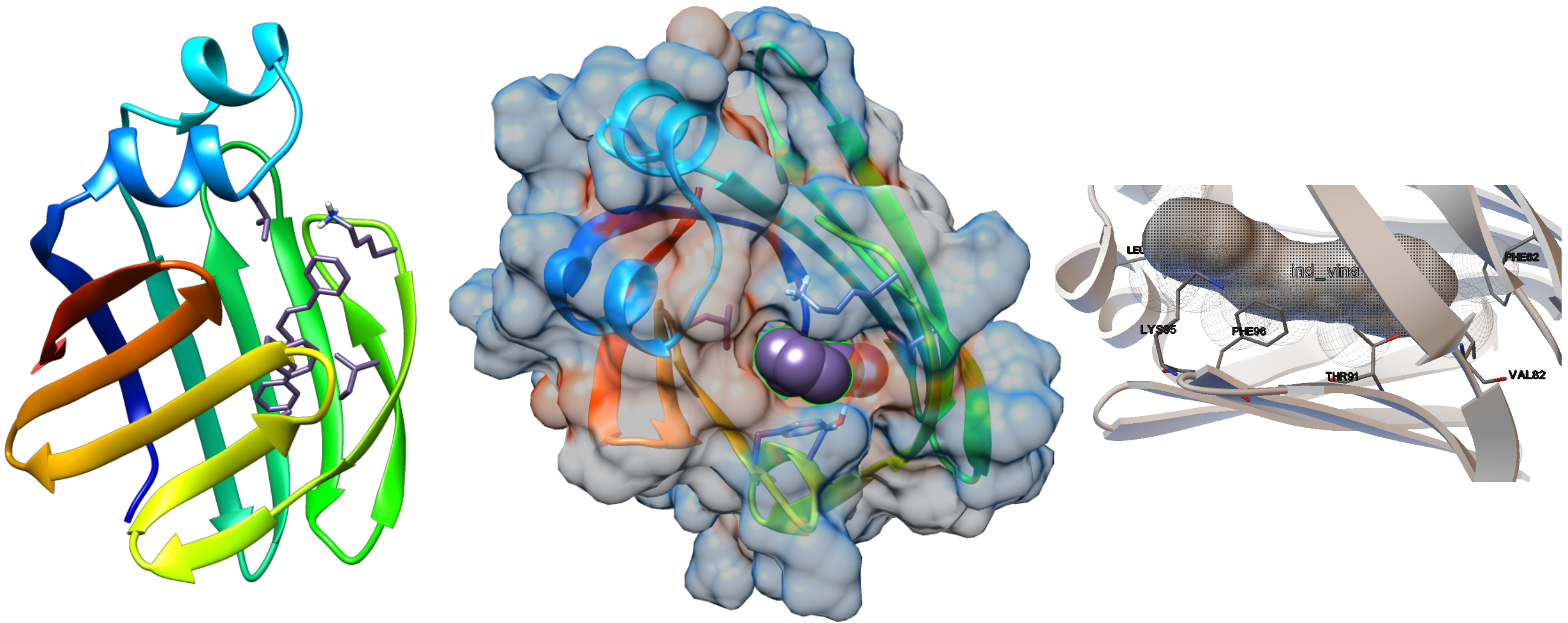
Integrinas

Interacción y conformación de los segmentos transmembrana → funcionalidad



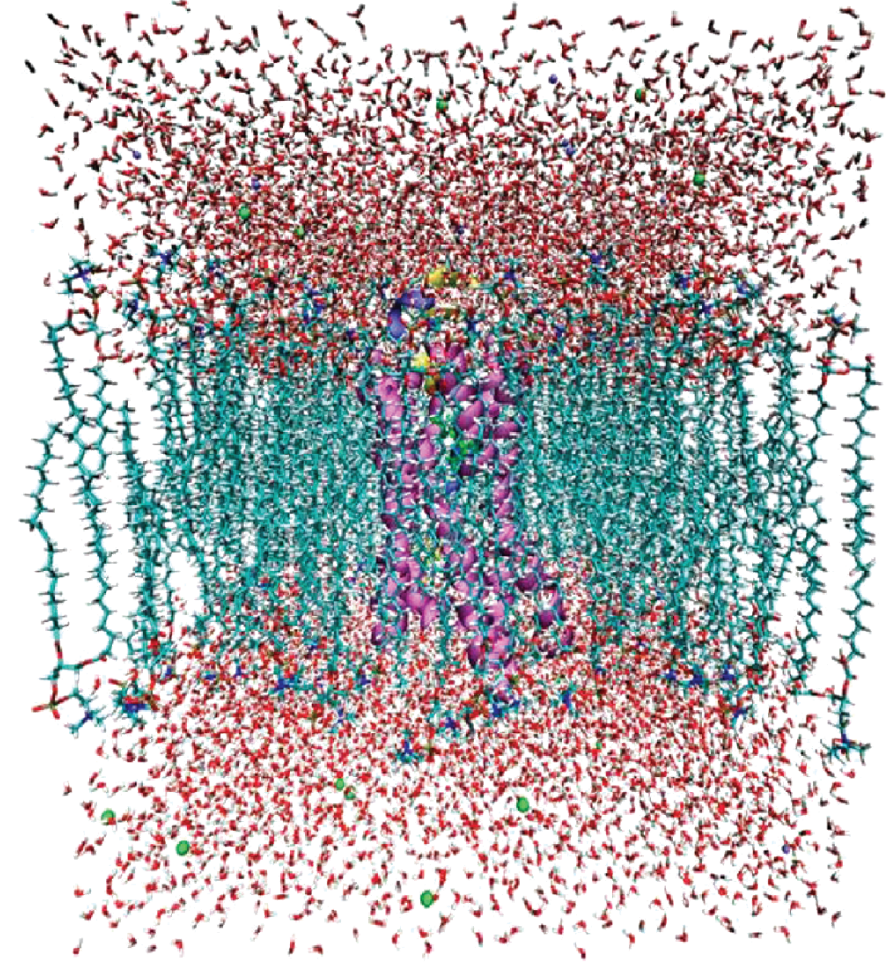
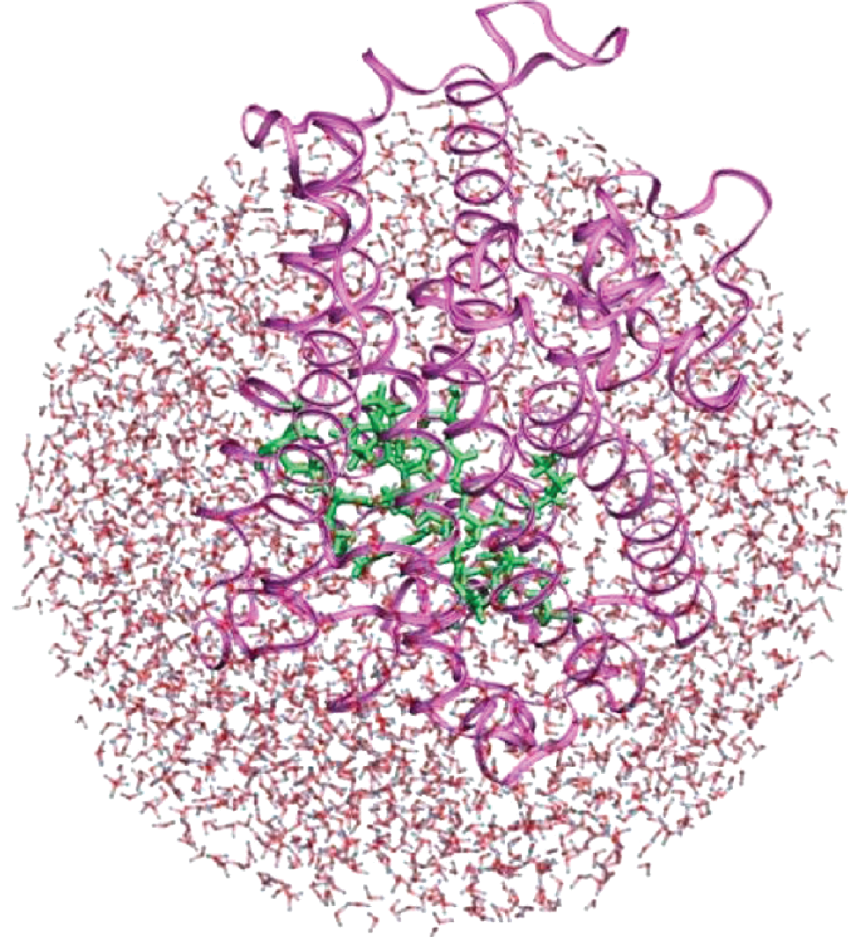
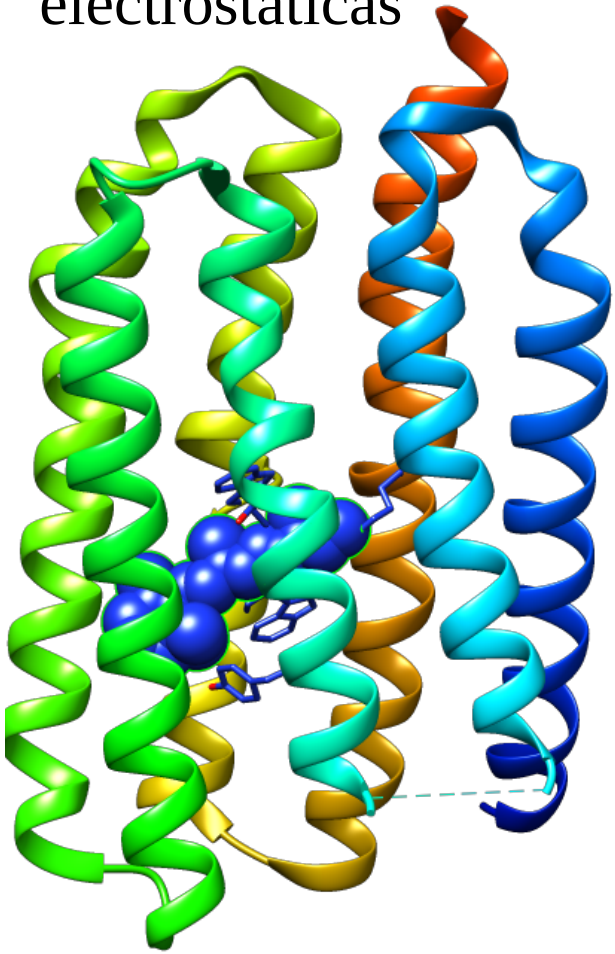
Sistemas modelo





“Efecto de asociación de L-BABP sobre la organización y estabilidad de las diferentes fases de las membranas lipídicas modelo, por medio de fluorescencia con sondas como DPH y Laurdan”

“Conformación y dinámica de proteorodopsina en liposomas compuestos por lípidos de diferente largo y con grupos polares que imponen variadas condiciones de interacciones electrostáticas”



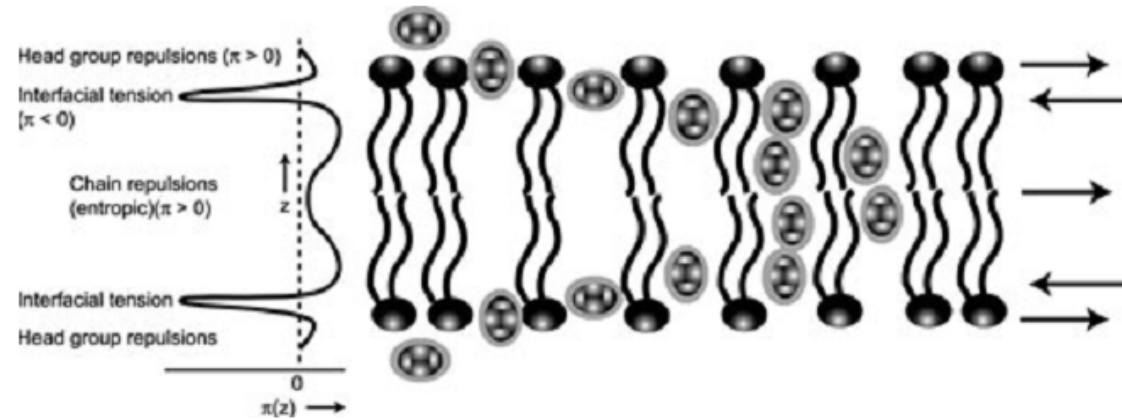
Rodopsina solvatada (modelo I, Izquierda) y el complejo rodopsina/membrana(POPC)/agua/ion (modelo II, derecha)

A green proteorhodopsin from *Exiguobacterium* sp. S17.

# Qué querríamos poder hacer en mendieta?

- *Instalar Gromacs\_LS para cómputo del perfil de presión z en la membrana (mucho requerimiento de memoria)*
- *Instalar-usar Gaussian09 en el cluster*
- *Sistemas grandes (proteína transmembrana con ligando)*

## LATERAL PRESURE PROFILE IN LIPID BILAYER



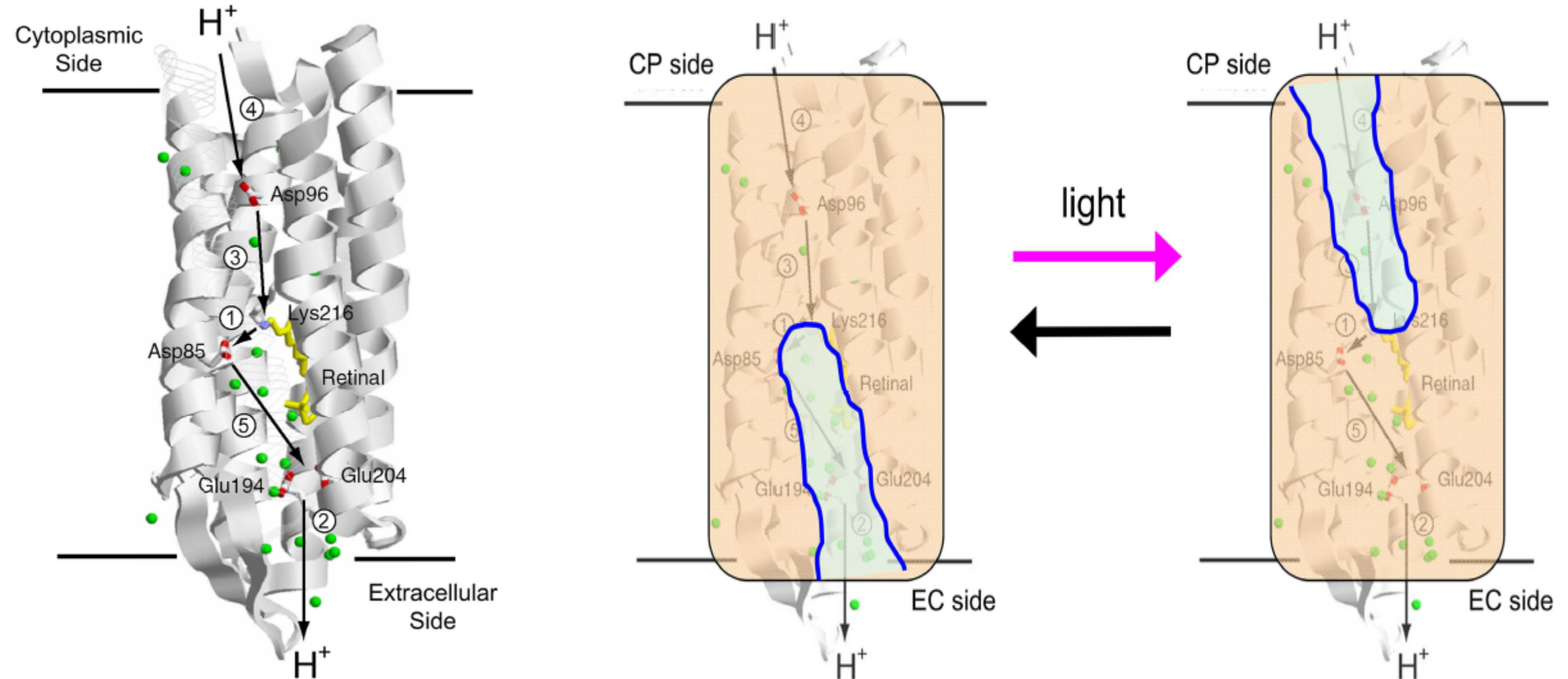
**Fig. 2.** Schematic illustration of the impact of the membrane lateral pressure profile on the position of a drug molecule in the lipid bilayer. Adapted from Bagatolli LA, Ipsen, JH, Simonsen, AC & Mouritsen OG (2010) An outlook on organization of lipids in membranes: searching for a realistic connection with the organization of biological membrane. *Prog Lipid Res* **49**, 378–389, with permission from Elsevier.

patched the GROMACS source code (v4.5.5) **GROMACS-LS**  
The 3D stress tensor is obtained by “rerunning” the trajectory with the mdrun\_LS

**Necesidad de mayor memoria para trayectorias .trr**

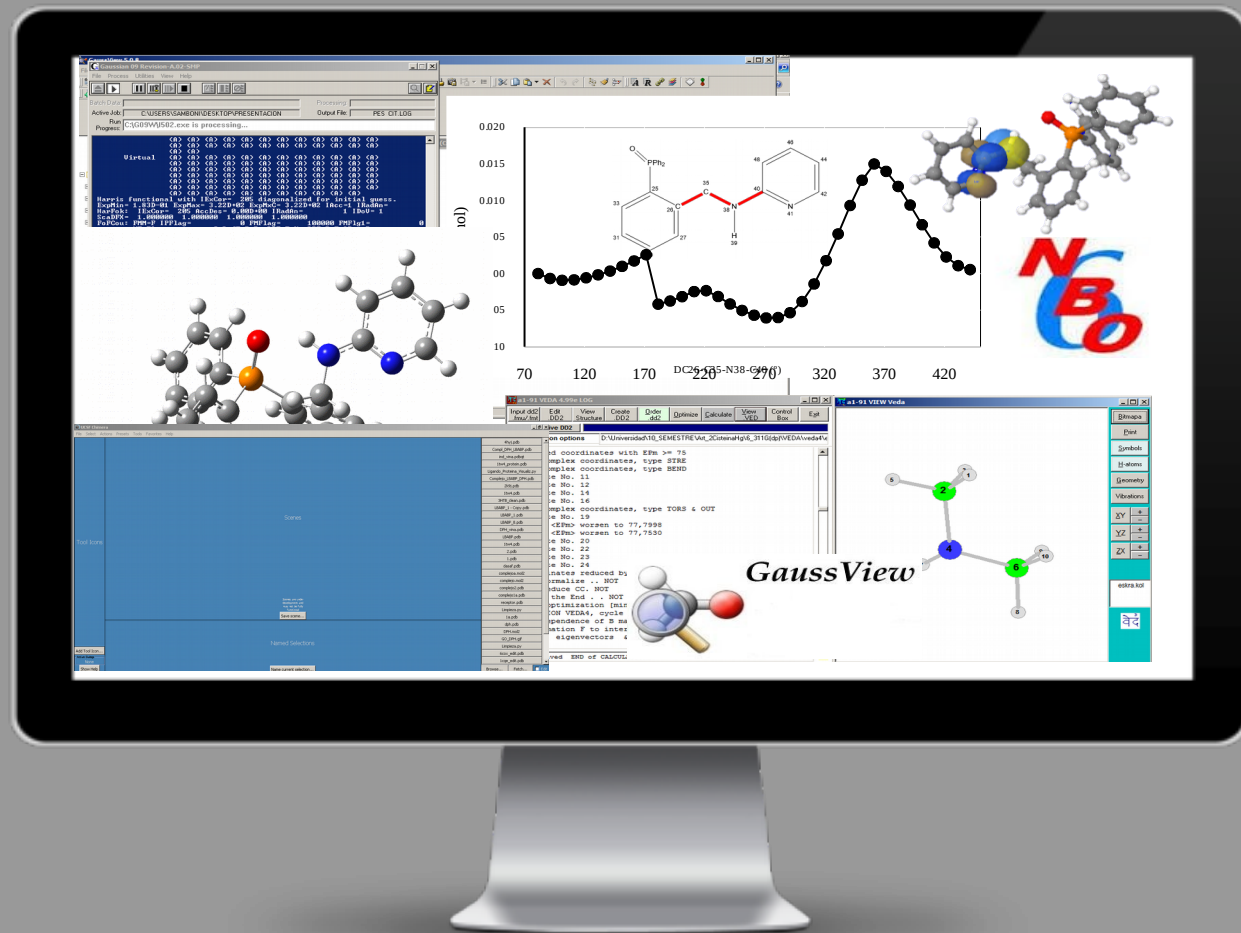
Desde otra perspectiva computacional...

Estudiar algunos de los pasos de transferencia de protones y cómo es regulado por el ambiente lipídico utilizando estrategias de QM/MM y DFT.



Kandori, Hideki. (2015), *Front. Mol. Biosci.* 2:52.

# Desde lo más básico con g09



Correr g09 en paralelo con Linda

- 1 PES
- 2 GO
- 3 IR
- 4 UV-Vis TD-DFT
- 5 RMN
- 6 Descriptores Químicos
- 7 NBO
- 8 QM/M M