Simulaciones numéricas de sistemas en fase líquida.

Resumen:

Durante el año pasado se ha avanzado en el desarrollo de potenciales intermoleculares refinados y simulaciones moleculares de diversos proyectos utlizando tanto programas y potenciales propios como paquetes de simulación de uso común, así como cálculos moleculares para la construcción de superficies de potencial utilizando el programa gaussian 09. Se concluyeron dos artículos que han sido enviados a publicación, a uno de los cuales ya se le hicieron las correcciones señaladas por los referees. Asimismo se presentó un trabajo en un congreso internacional. Hay que hacer notar que uno de estos artículos corresponde a la tesis doctoral de F. Favela quien se espera que se gradue este año.

Avances

Se desarrolló un potencial basado en cálculos cuánticos para la interacción de KCl con agua. Esto implicó el cálculo de superficies de energía potencial de K+ con agua, de Cl- con agua y de K+ con Cl-. Con este potencial se realizaron simulaciones moleculares preliminares y se espera en el siguiente año tener resultados sobre la hidratación de este sistema. Se realizaron simulaciones BOMD de compuestos de Arsénico en agua. Se calcularon espectros EXAFS y se ha enviado a publicación este trabajo. En cuanto al Cisplatino se tiene una superficie de energía potencial cuántica tanto de la deformación del Cisplatino como de su interacción con el agua. Ya se tiene una version inicial del potencial de interacción y en el siguiente año se espera realizar simulaciones moleculares. Se desarrolló un potencial de interacción para el acetronitrilo a partir de cálculos cuánticos y se tiene ya un potencial de interacción. Se han realizado simulaciones del acetonitrilo líquido y sólido con buenos resultados. Se espera enviar proximamente a publicación estos resultados. Se ha refinado el potencial de interacción de la hidroxilamina para reproducir las vibraciones intramoleculares en gas y en líquido. Se espera iniciar simulaciones con este sistema proximamente. Se ha calculado una superficie de energía potencial a partir de cálculos cuánticos para el metanol y se trabajará en el ajuste de los parámetros para obtener un potencial de interacción para el metanol puro. Se está trabajando en el programa de ajuste para poder reproducir la disociación del protón de la molécula de agua. Paralelamente se han realizado cálculos cuánticos preliminares de la disociación en fase gas. Puesto que el cálculo de la interacción cuántica de dos lípidos es un problema demasiado grande para lograr un cálculo de buena calidad se han hecho cálculos con diferentes fragmentos para obtener una respresentación adecuada de la molécula y poder generar potenciales de interacción que después sean transferibles al lípido completo. En este momento ya se cuenta con una metodología que permitirá, a partir de cálculos DFT sobre fragmentos calcular la interacción entre moleculas de POPC-POPC y POPC con agua. A partir de esto se generará una superficie de energía potencial que nos permita refinar los parámetros de interacción de estas moléculas. Para el caso de los polienos se tomó como modelo un polieno de menor tamaño a la Anfotericina para probar que podemos utilizar el mismo nivel de cálculo que para el POPC, esto nos permitirá generar superfices de energía potencial consistentes para estos compuestos y poder realizar simulaciones con los potenciales generados a partir de estas superficies. Una vez que se tengan los potenciales refinados procederemos a la realización de simulaciones moleculares con estos sistemas,

Durante el año pasado avanzamos considerablemente en nuestro interés de realizar un estudio sobre las propiedades moleculares de la membrana celular, utilizando como modelo una bicapa de POPC y colesterol. Hemos ya encontrado el protocolo teórico para relazar estos estudios así como el campo de fuerzas adecuado. Concluimos una serie de simulaciones de Dinámica Molecular a lo largo de un diagrama de fase propuesto para la mezcla binaria anterior en el cual debería de ocurrir una fase mixta de líquido ordenado y líquido desordenado. La existencia de esta fase mixta esta a discusión, por tanto un resultado de Dinámica Molecular al respecto ayudará a avanzar en el entendimiento de comportamiento fisicoquímico de este sistema. Hemos concluido el estudio y mostrado que si aparece un comportamiento no monotónico de diversas propiedades moleculares por tanto apoyando la existencia de la fase mixta. Además la Dinámica Molecular permite hacer una investigación del comportamiento molecular del sistema, sobretodo porque utilizamos un modelo atomístico en nuestra simulación. Encontramos que aparecen nanodominios de liquido ordenado y líquido desordenado, generando una zona de interfase donde el ancho de la membrana cambia. Pensamos que esta zona debe de ser

distinta dependiendo del esterol en la membrana y por tanto explicaría la acción diferenciada de polienos en células de mamífero y de hongo, que esta de acuerdo con una investigación previa que desarrollamos sobre la electrofisiológia de los canales de polienos. El artículo correspondiente fue concluido y enviado a refereo recibiendo diversas observaciones que ya atendimos y será enviado nuevamente en los próximos días.

Como continuación del proyecto anterior ya hemos desarrollado una Dinámica Molecular de un sistema cuatro veces más grande para ver el efecto de talla sobre el comportamiento de los nanodominios y generar un sistema sobre el cual podremos hacer el estudio comparativo con una membrana con ergosterol y con cambios en la composición de la membrana. Cabe mencionar que los experimentos correspondientes de fuerza atómica y electrofisiológia están en marcha.

Cálculos realizados.

Simulaciones de dinámica molecular con el programa Gromacs 4.6.7 y 5.0.4 de los siguientes sistemas:
512 moléculas de lípidos con las siguiente concentraciones de colesterol: 0 a 50% en pasos de 5%. Esta serie se calculó a tres diferentes temperaturas para cubrir el diagrama de fase propuesto para la mezcla POPC-colesterol. Asimismo se hizo estudio descrito anteriormente con el programa CHARMM36 con el proposito de comprara los Force Fields correspondientes y determinar el protocolo teórico adecuado.

Se realizaron cálculos de GROMACS de una mezcla heterogenea de POPC, colesterol y esfingomielina para estudiar la formación de dominios en la bicapa lipídica.

Se realizaron cálculos cuanticos con el programa gaussian 09 para los siguientes sistemas:
Interacción de fragmentos de POPC con diferentes longitudes de cola y utilizando diferentes bases y métodos de calculo para la correlación electrónica (MP2 y DFT).
Interacción de natamicina como un modelo de menor tamaño de la anfotericina B, utilizando diferentes bases y métodos de calculo para la correlación electrónica (MP2 y DFT).

Software utilizado

GROMMACS, CHARMM, gaussian 09 y programas propios de Monte Carlo.

Recursos utilizados

128 cores en 35 jobs de 72 horas.

Lista de colaboradores

Iván Ortega Blake
Fernando Favela Rosales
Jorge Hernández Cobos
Enrique Sanchez-Marcos
Alejandro Ramírez Solís
Humberto Saint-Martin Posada
Mauricio Carvajal Tinoco
Mauricio Carrillo Tripp

Artículos enviados

“On the coexistence of phases of the POPC-Cholesterol system: A molecular dynamics study”.
F. Favela-Rosales, J. Hernandez-Cobos, M.D. Carvajal-Tinoco & I. Ortega-Blake
Biophysical Journal.

"On the aqueous solvation of SmI2: a Born-Oppenheimer Molecular Dynamics Density Functional theory cluster approach"
Ramirez-Solis, Alejandro; Amaro-Estrada, J.I.; Hernandez-Cobos, Jorge; Maron, Laurent
Journal of Physical Chemistry A.

Congresos

Favela Rosales F., Millan Pacheco V., Hernandez Cobos J. Carvajal Tinoco, M.D. & Ortega Blake, I.
Is there a lo+ld coexisence phase in the POPC-Chol mixture? An insight through molecular dynamics simulations. Biophysical Journal, 110 (3), 322a.
50th Meeting of the Biophysical Society.
Los Angeles, USA.
2016.