II Jornadas sobre Proyectos Fin de Carrera en las Ingenierías Informáticas

Cloud computing y diseño de fármacos: Docking Virtual sobre Amazon EC2

Diego Alonso López
Ingeniero Informático
Director: Luis M. A. Quintales

http://informatica.usal.es

FACVLTAD D CiENCiAS
VNiVERSiDAD
D SALAMANCA
http://ciencias.usal.es

Departamento de Informática y Automática

Salamanca, 26 de febrero de 2010

Salamanca, 26 de febrero de 2010

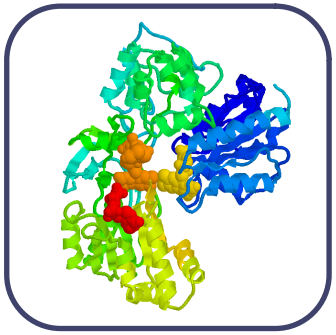
Objetivos

Conceptos
Herramientas
Propuesta de Sistema
Análisis Comparativo
Interpretación de Resultados
Conclusiones

Conceptos: CADD

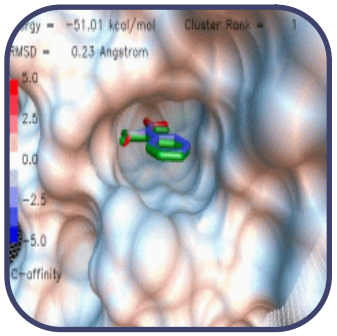
- **CADD**: Computer Aided Drug Design
- Un **fármaco** es una molécula que interfiere en un determinado proceso bioquímico de forma que dicho proceso se ve bloqueado o reforzado por la acción del fármaco.
- El proceso de búsqueda de nuevos y mejores fármacos suele llevar de **10 a 12 años de investigación y desarrollo con un gasto medio de 800 millones de €**, tras lo cual tan solo un 5-10% de las moléculas que llegan a fase de ensayo clínico terminan siendo comercializadas.
- La **informática** es una herramienta fundamental para intentar **reducir la complejidad** en este tipo de procesos.

Conceptos: CADD



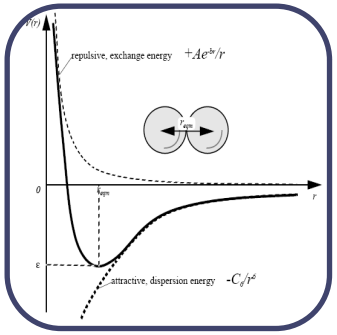
Modelización

Estructura experimental o modelización computacional.



Predicción del modo de unión al ligando

Experimentalmente cristalizando un complejo o a gran escala y de manera automática con programas de **docking**.

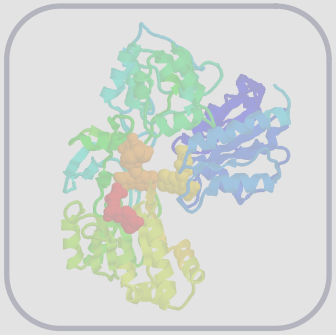


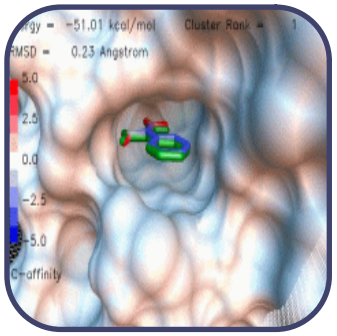
Evaluación de la interacción ligando-proteína

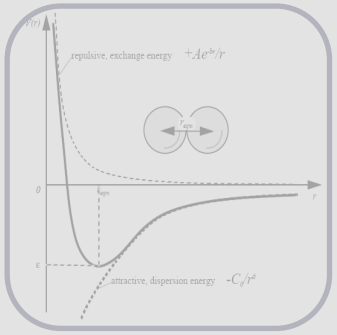
Exploración exhaustiva del acoplamiento para los casos de unión más favorables.

Diseño de fármacos asistido por computación

Conceptos: CADD







Modeliza

Estructura experiment
computac

teracción ligando-
eína

va del acoplamiento
ión más favorables.

Docking Virtual

Filtrado de un librería de ligandos mediante simulaciones del modo de unión a la macromolécula estudiada

Conceptos: CADD

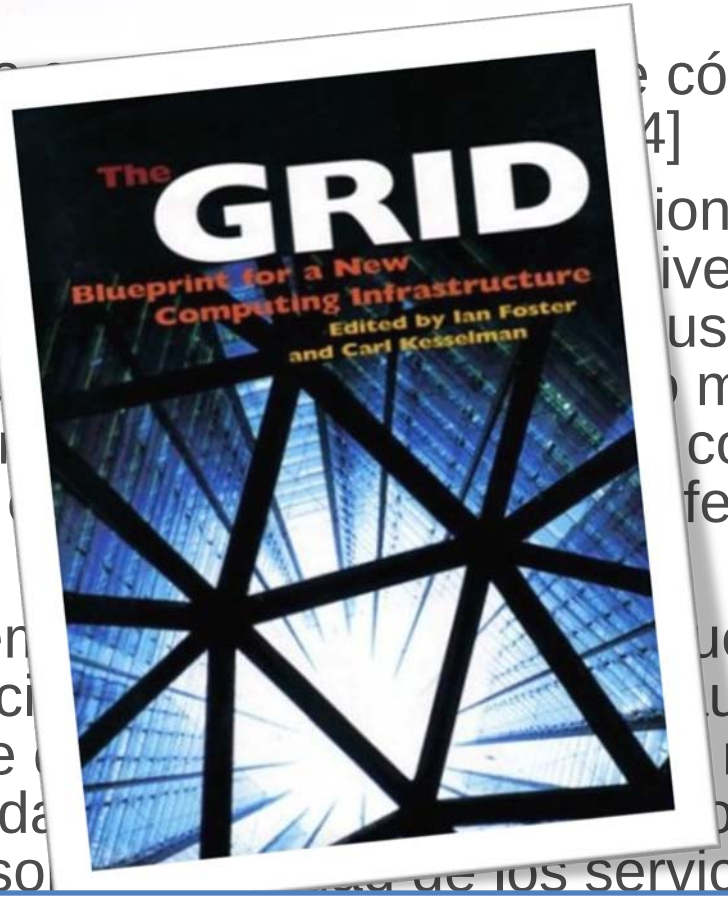
Conceptos: CADD

Conceptos: Supercomputación (HPC)

- **HPC**: High Performance Computing
- Area **compleja** y **dinámica** [illegible] a las **tende**[illegible] sladan a la info[illegible]
- Ranki[illegible]
- Cuatro [illegible] utación a nivel [illegible]
- Recursos cada día más **accesibles** pero también más **demandados**

Conceptos: Redes GRID

- “Un servicio par e cómputo y almacenamient 4]
- “La computació iones, es el modelo de computación ivel superior de desarrollo. El ob usión de una simple pero poderosa c mecanismo de manejo debe se colección heterogénea de ferentes recursos.” [15]
- “Un tipo de siste ue permite compartir, selecci utónomos geográficamente real dependiendo de su disponibilida , costo y requerimientos so de los servicios que establecen

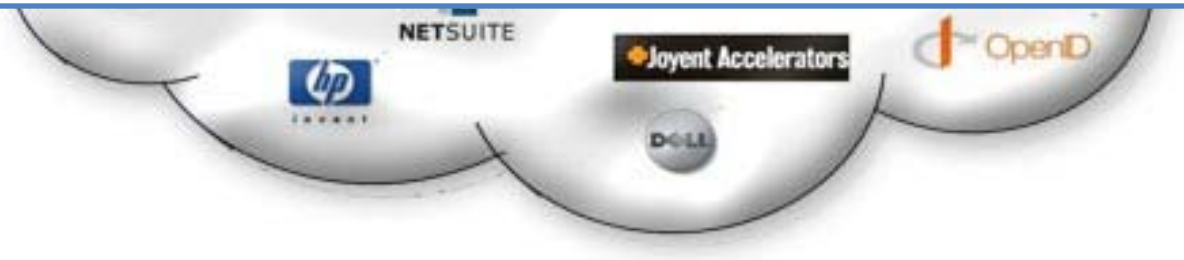


“The Grid: Blueprint for a New Computing Infraestructure”
I.Foster & C.Kesselman (ed.), Morgan-Kaufmann, 1999.

Conceptos: Cloud Computing

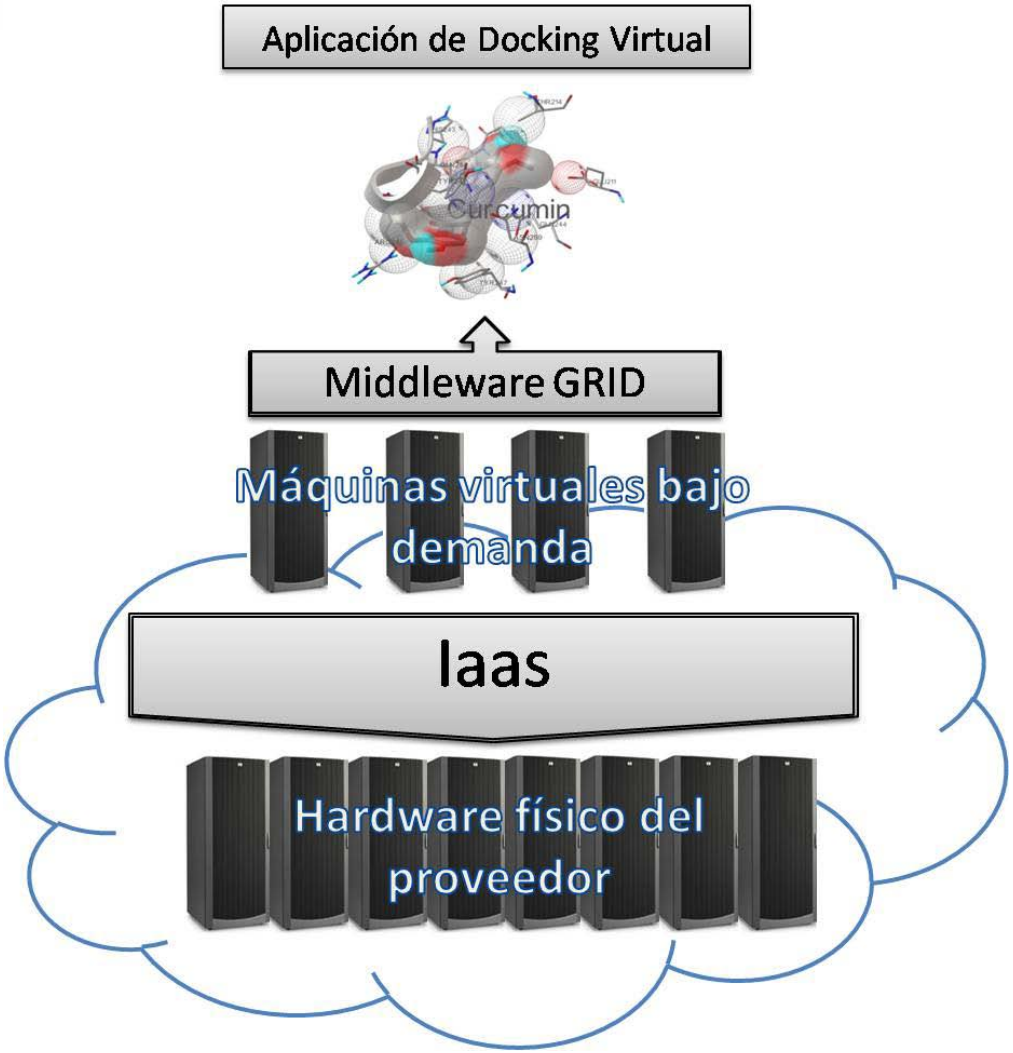
Conceptos: Cloud Computing

Acceso bajo demanda, y mediante pago por uso, a recursos hardware y software virtualizados, al margen de la infraestructura IT del usuario y compartidos con otros clientes.

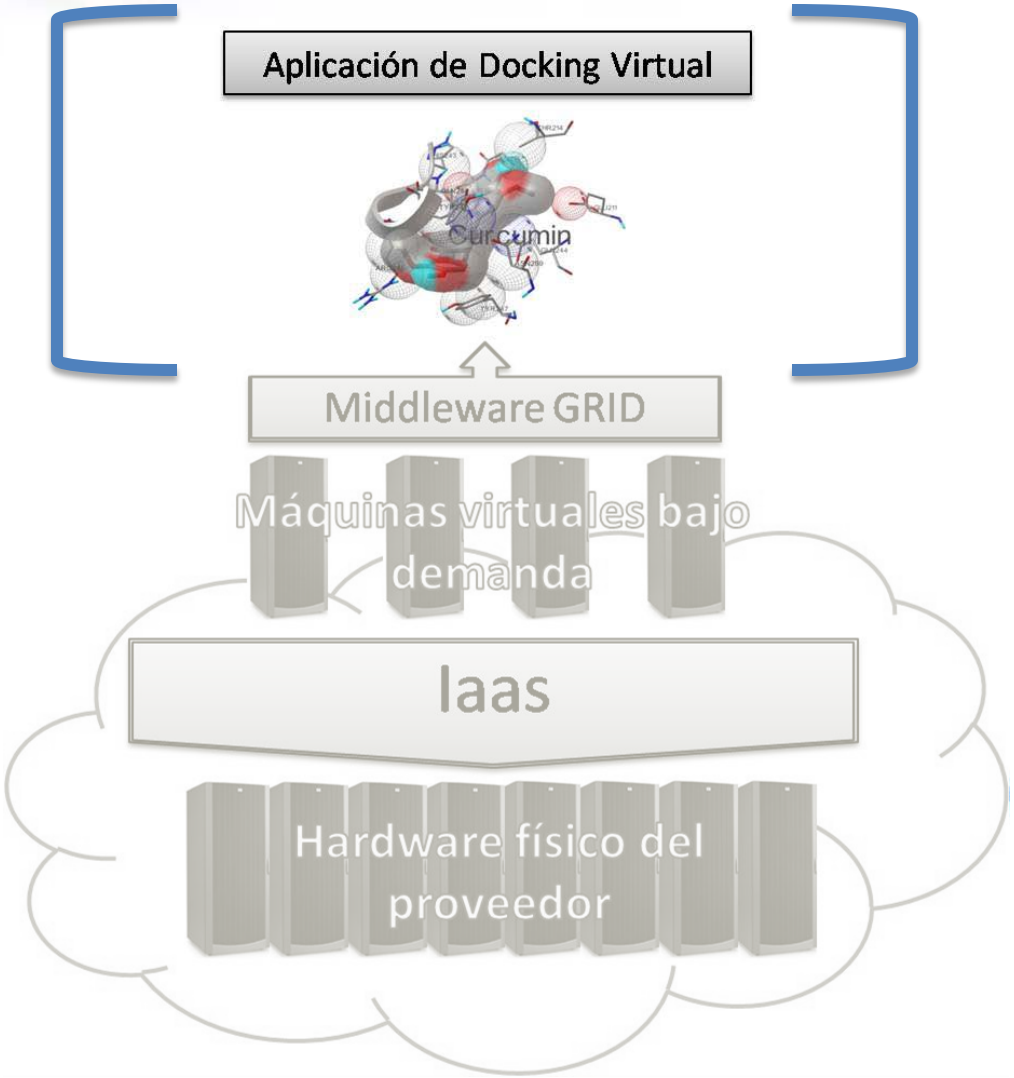


Conceptos: Cloud Computing

Sistema Propuesto



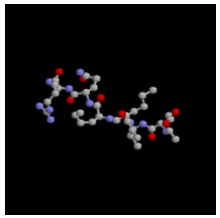
Sistema Propuesto



Cálculo de Docking Virtual

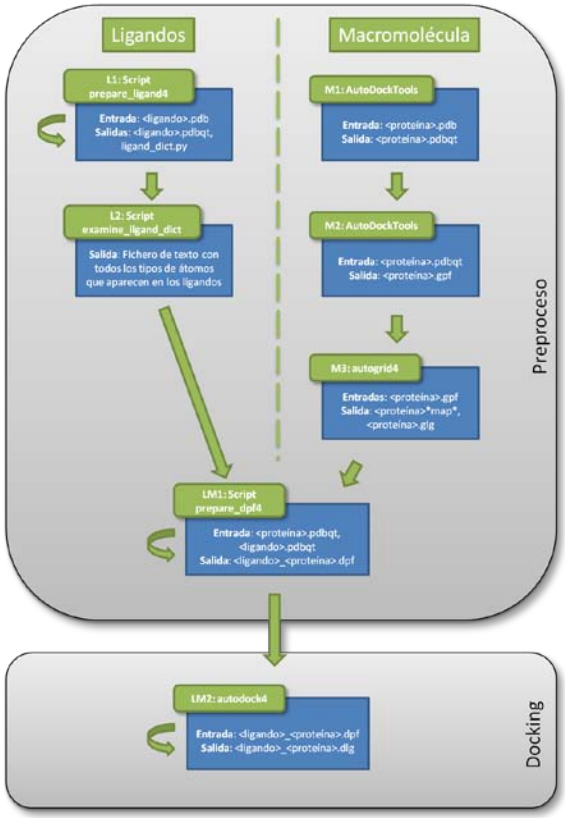
Proteína ABCG2

NCI Diversity Set

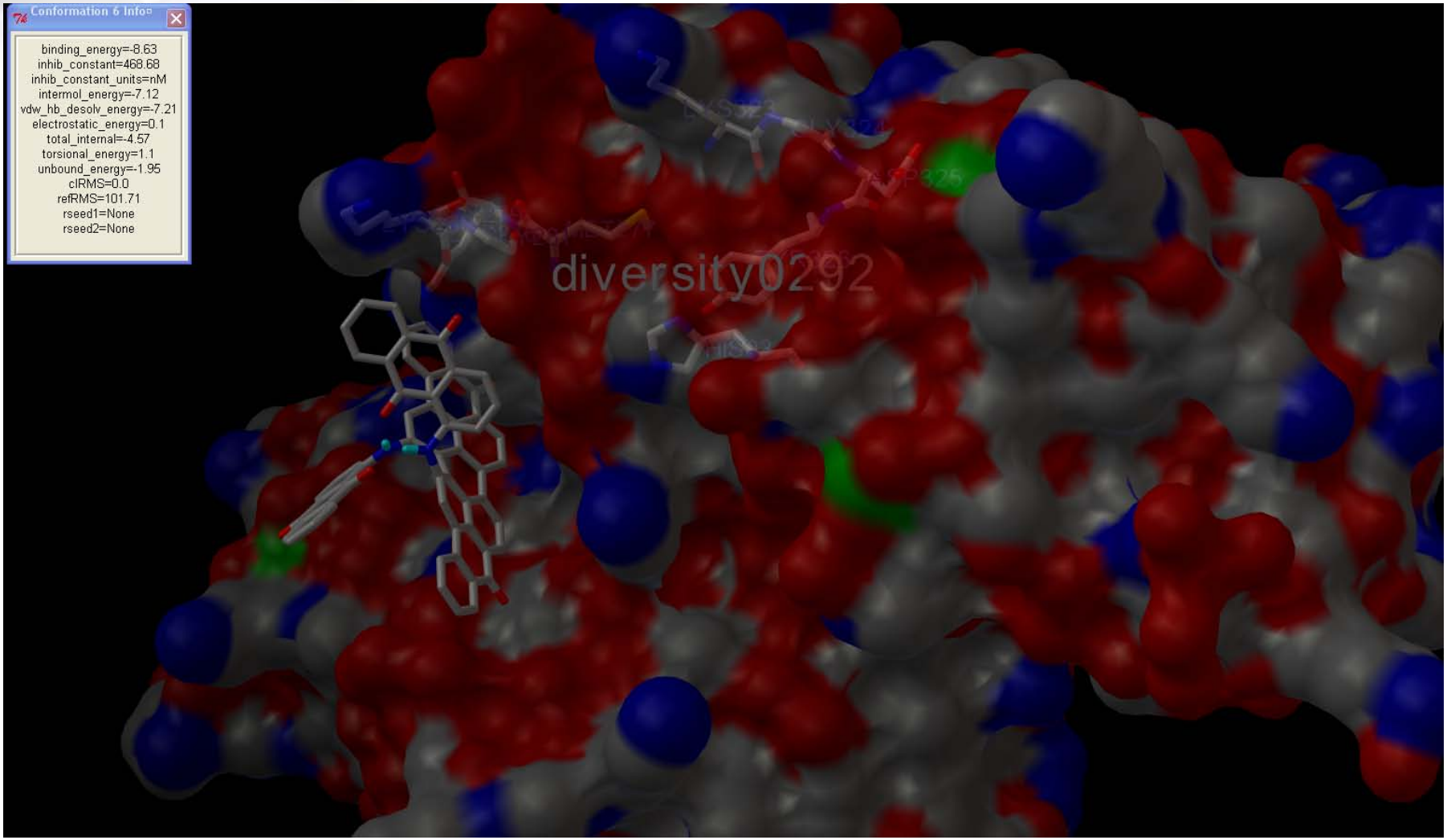


x 1990

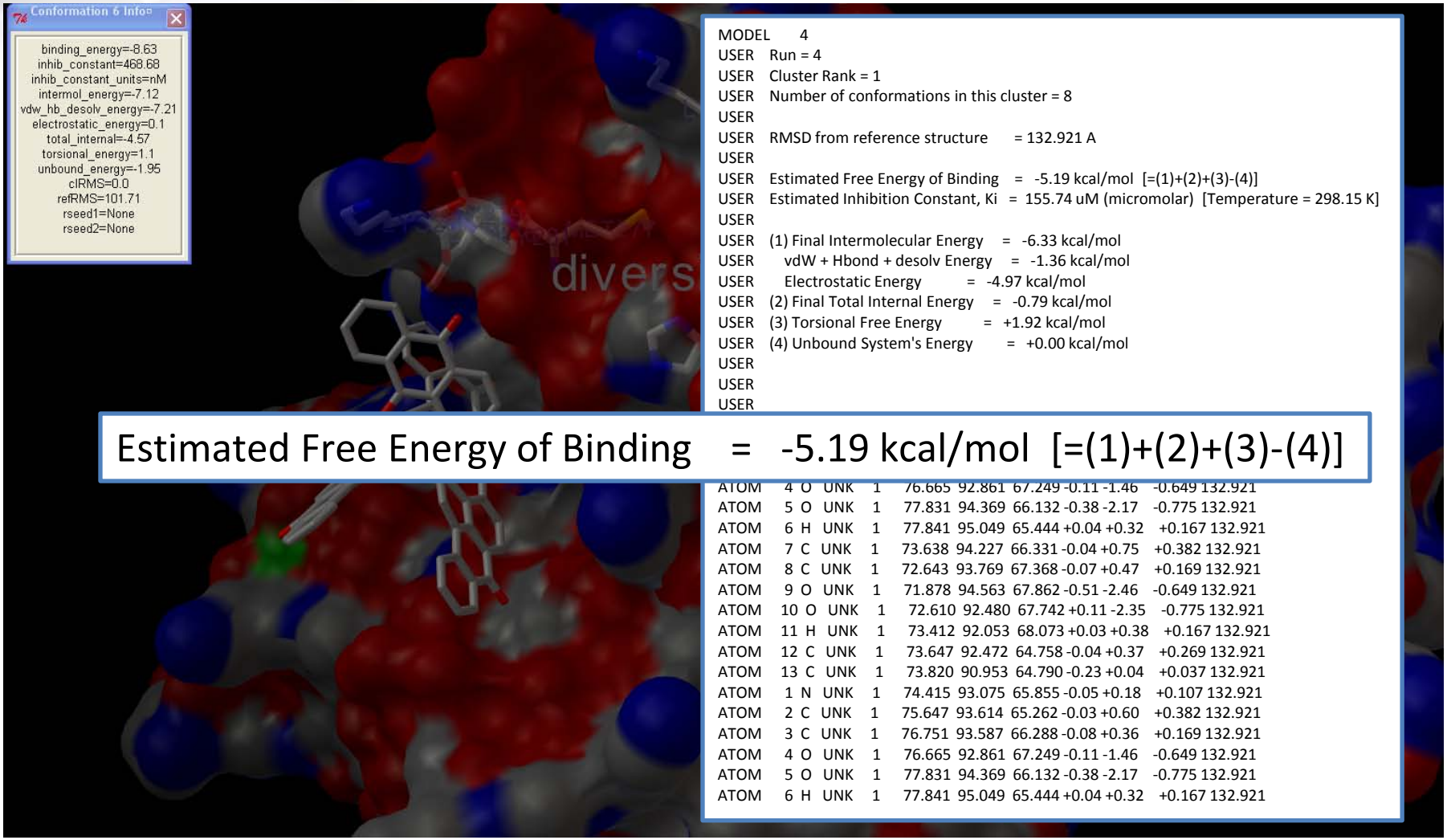
Algoritmo Docking Virtual



Resultados


Conformation 6 Info
binding_energy=-8.63
inhib_constant=468.68
inhib_constant_units=nM
intermol_energy=-7.12
vdw_hb_desolv_energy=-7.21
electrostatic_energy=0.1
total_internal=-4.57
torsional_energy=1.1
unbound_energy=-1.95
cIRMS=0.0
refRMS=101.71
rseed1=None
rseed2=None
diversity0292

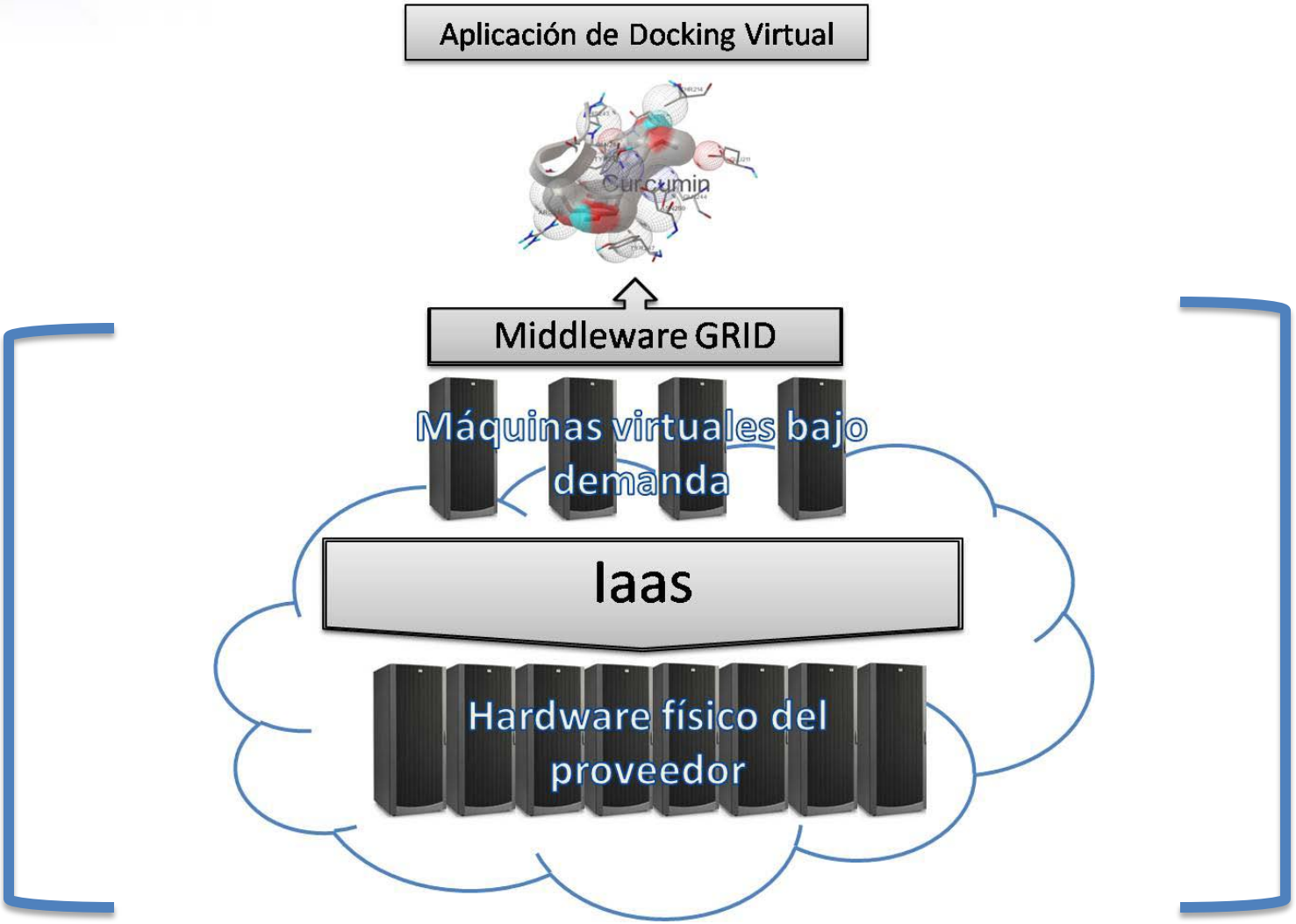
Resultados



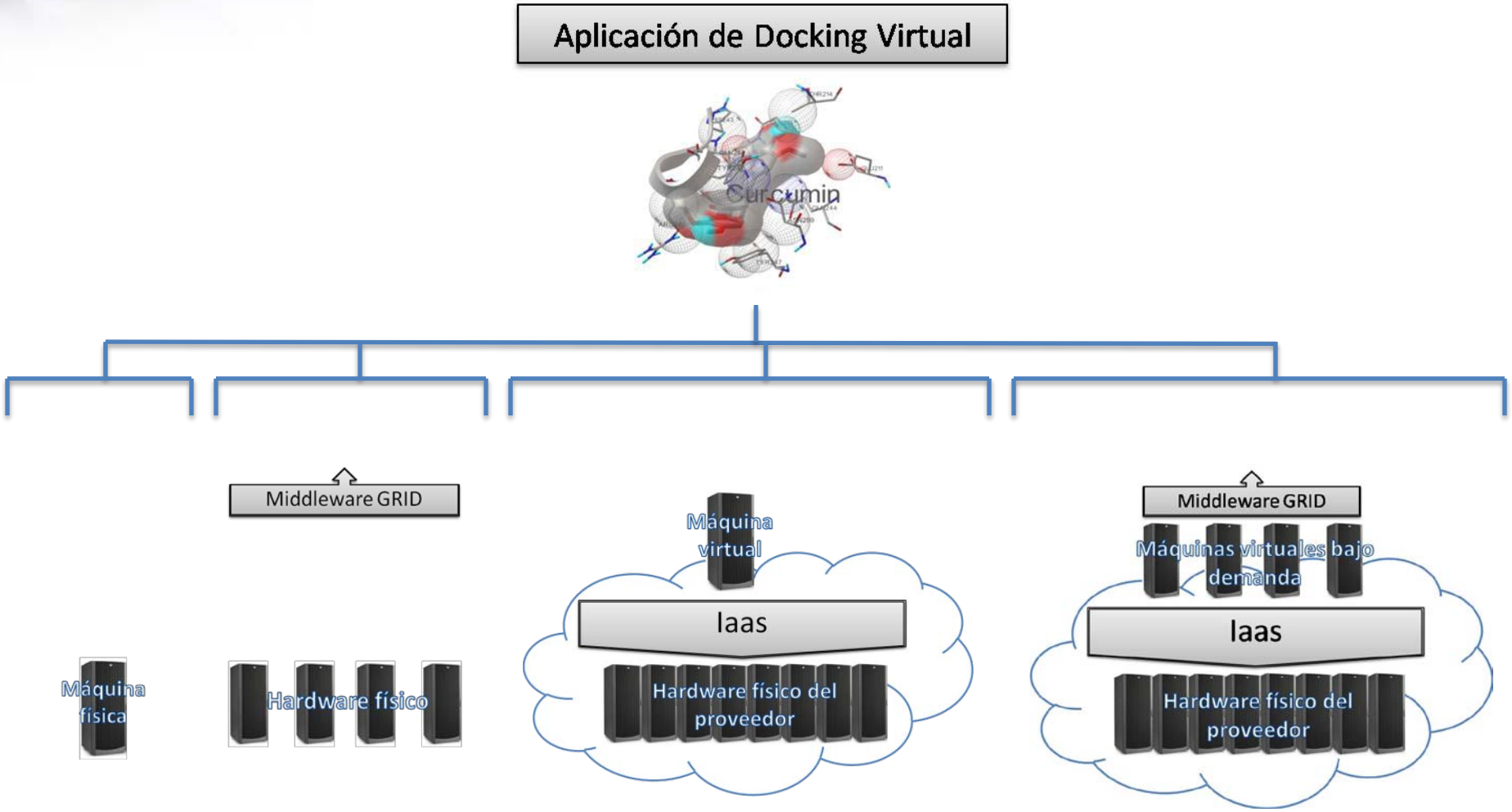

```
MODEL     4
USER    Run = 4
USER    Cluster Rank = 1
USER    Number of conformations in this cluster = 8
USER
USER    RMSD from reference structure      = 132.921 A
USER
USER    Estimated Free Energy of Binding    =   -5.19 kcal/mol  [=(1)+(2)+(3)-(4)]
USER    Estimated Inhibition Constant, Ki   =  155.74 uM (micromolar)  [Temperature = 298.15 K]
USER
USER    (1) Final Intermolecular Energy     =   -6.33 kcal/mol
USER        vdW + Hbond + desolv Energy     =   -1.36 kcal/mol
USER        Electrostatic Energy            =   -4.97 kcal/mol
USER    (2) Final Total Internal Energy     =   -0.79 kcal/mol
USER    (3) Torsional Free Energy           =   +1.92 kcal/mol
USER    (4) Unbound System's Energy         =   +0.00 kcal/mol
USER
USER
USER
ATOM     4  O   UNK     1      76.665  92.861  67.249 -0.11 -1.46    -0.649 132.921
ATOM     5  O   UNK     1      77.831  94.369  66.132 -0.38 -2.17    -0.775 132.921
ATOM     6  H   UNK     1      77.841  95.049  65.444 +0.04 +0.32    +0.167 132.921
ATOM     7  C   UNK     1      73.638  94.227  66.331 -0.04 +0.75    +0.382 132.921
ATOM     8  C   UNK     1      72.643  93.769  67.368 -0.07 +0.47    +0.169 132.921
ATOM     9  O   UNK     1      71.878  94.563  67.862 -0.51 -2.46    -0.649 132.921
ATOM    10  O   UNK     1      72.610  92.480  67.742 +0.11 -2.35    -0.775 132.921
ATOM    11  H   UNK     1      73.412  92.053  68.073 +0.03 +0.38    +0.167 132.921
ATOM    12  C   UNK     1      73.647  92.472  64.758 -0.04 +0.37    +0.269 132.921
ATOM    13  C   UNK     1      73.820  90.953  64.790 -0.23 +0.04    +0.037 132.921
ATOM     1  N   UNK     1      74.415  93.075  65.855 -0.05 +0.18    +0.107 132.921
ATOM     2  C   UNK     1      75.647  93.614  65.262 -0.03 +0.60    +0.382 132.921
ATOM     3  C   UNK     1      76.751  93.587  66.288 -0.08 +0.36    +0.169 132.921
ATOM     4  O   UNK     1      76.665  92.861  67.249 -0.11 -1.46    -0.649 132.921
ATOM     5  O   UNK     1      77.831  94.369  66.132 -0.38 -2.17    -0.775 132.921
ATOM     6  H   UNK     1      77.841  95.049  65.444 +0.04 +0.32    +0.167 132.921
```

Estimated Free Energy of Binding = -5.19 kcal/mol [=(1)+(2)+(3)-(4)]

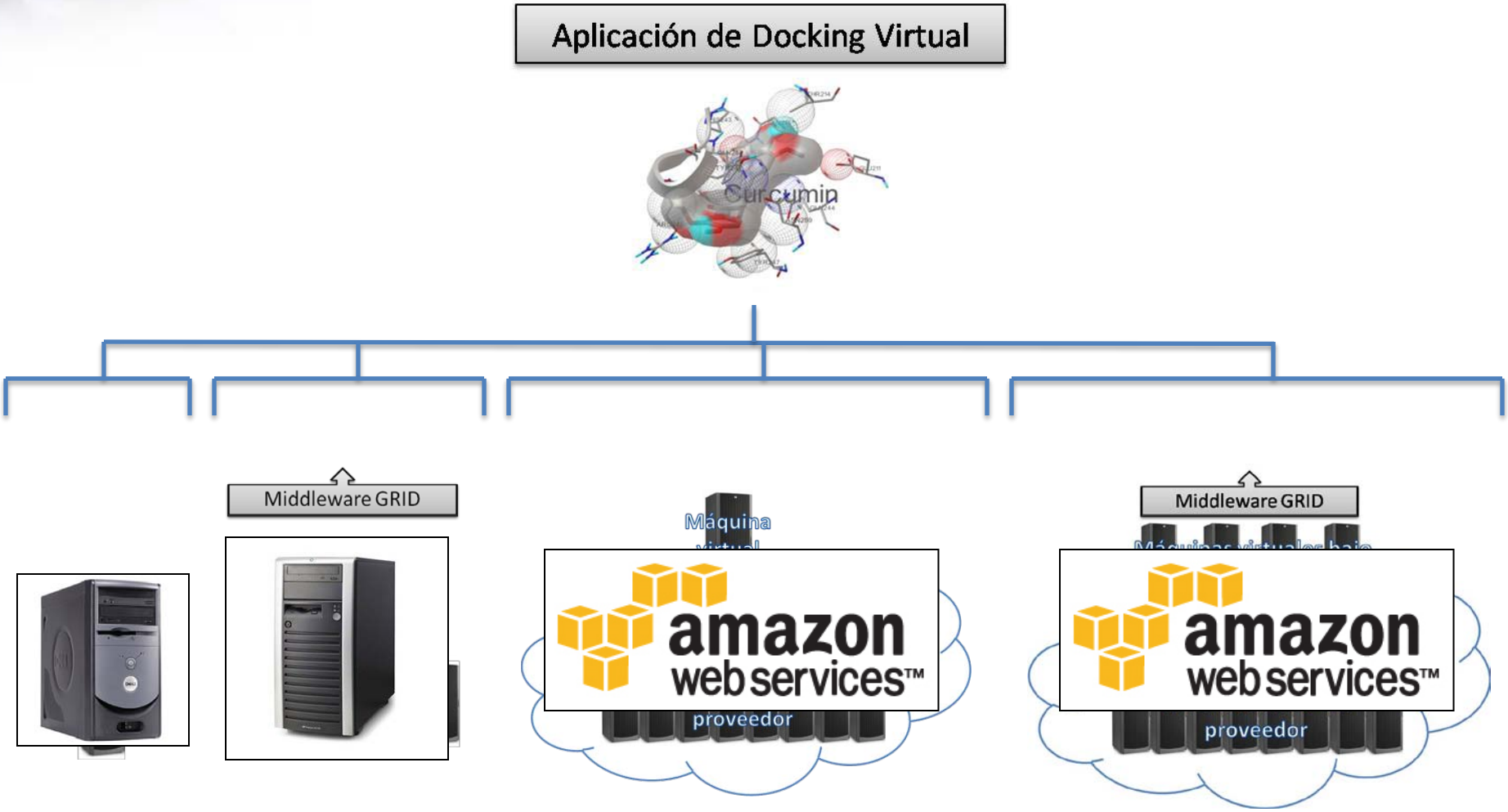
Sistema Propuesto



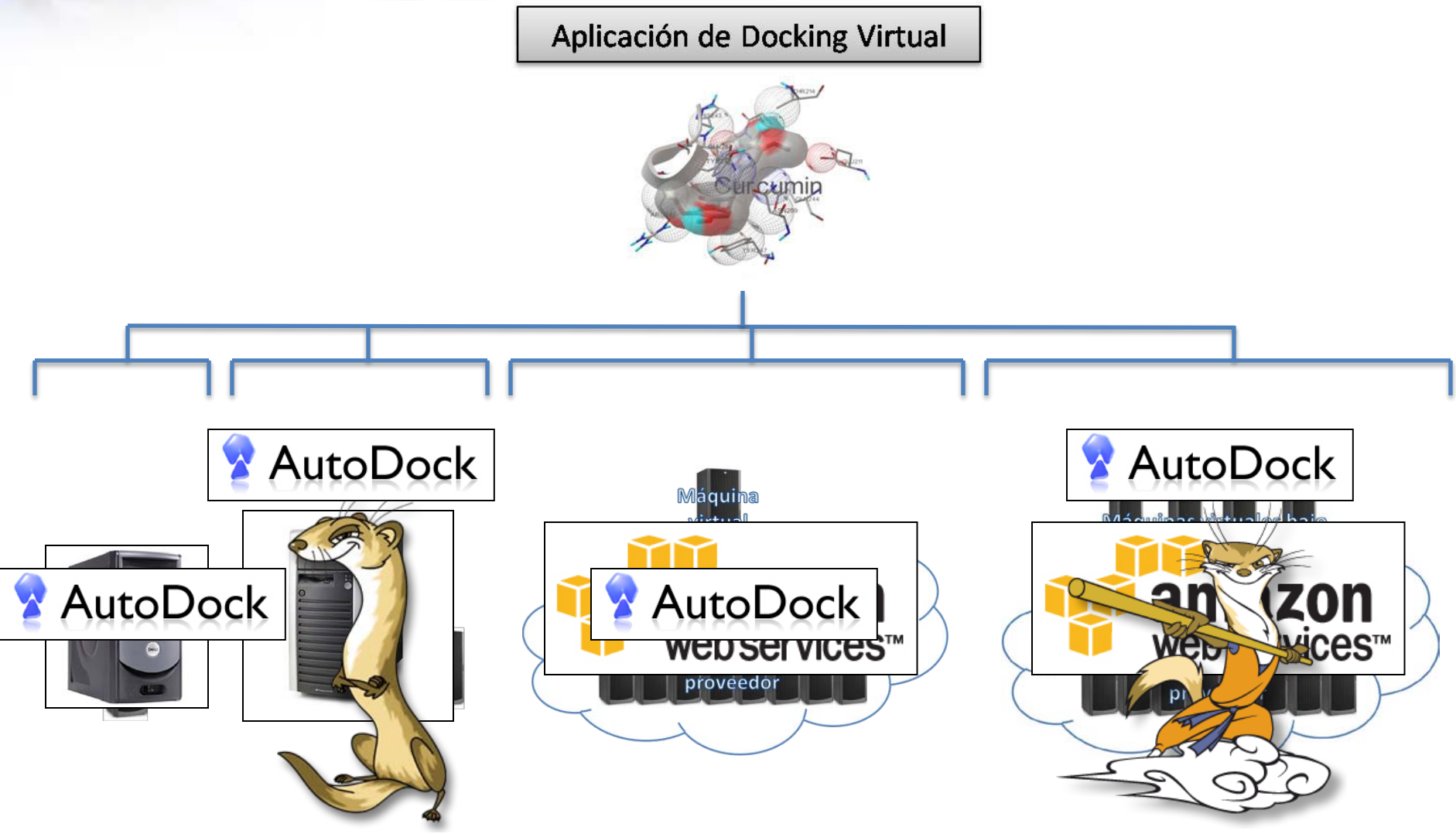
Plataformas



Plataformas



Plataformas

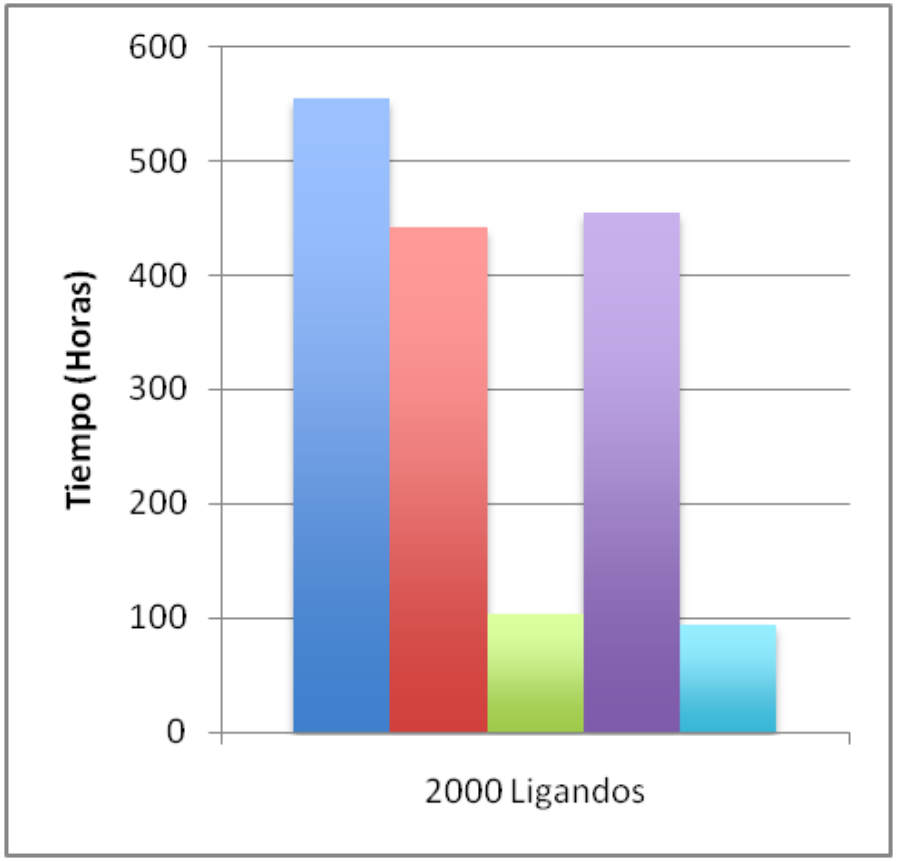


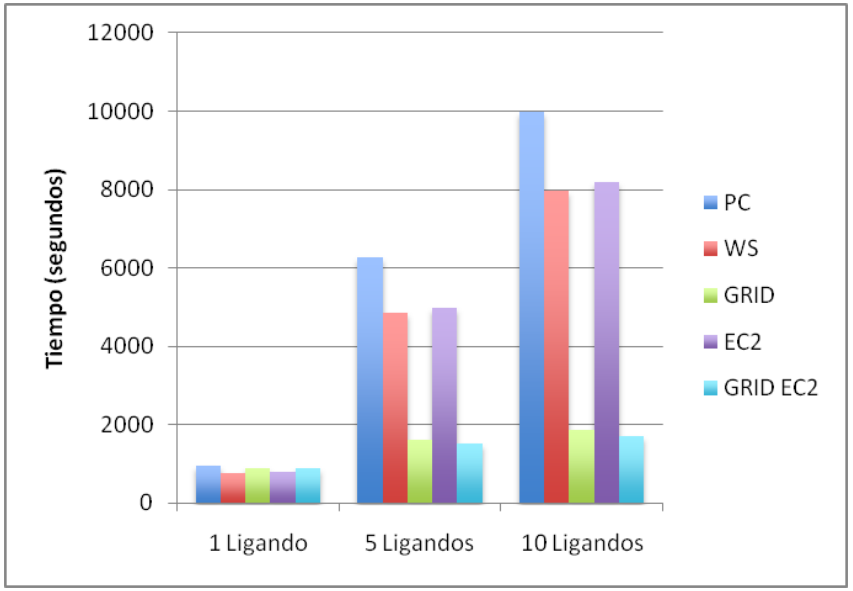
Herramientas: Amazon Web Services

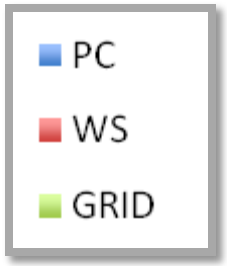
- Infraestructura hardware infrautilizada
- Amazon EC2 (Elastic Compute Cloud)
- Pago por uso
- Diferentes tipos de AMI's (Amazon Image Machine) básicas bajo demanda
- AMI's personalizadas por terceros

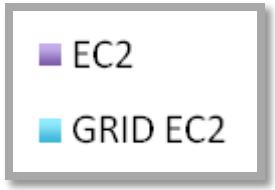
amazon web services™

Resultados: Rendimiento

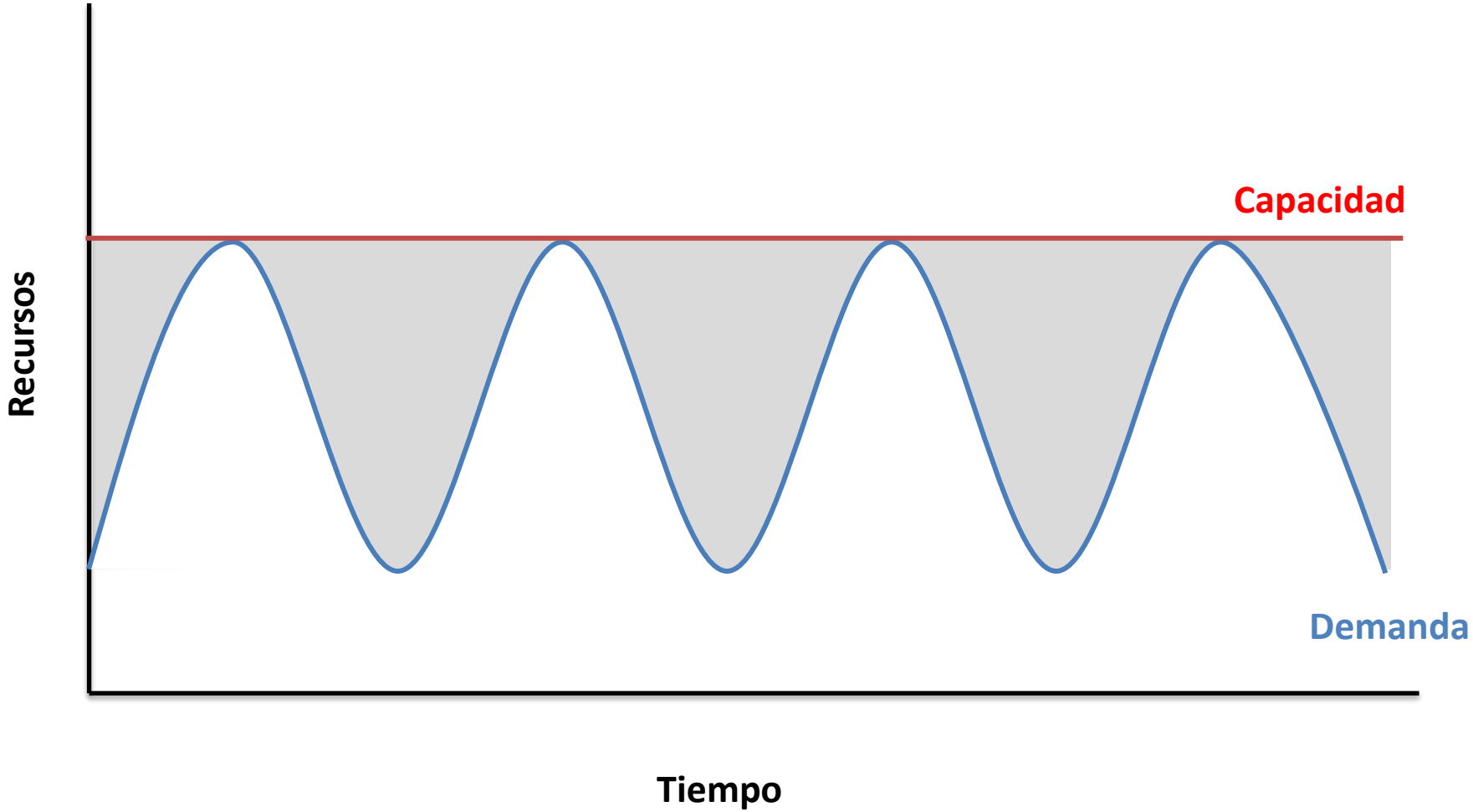




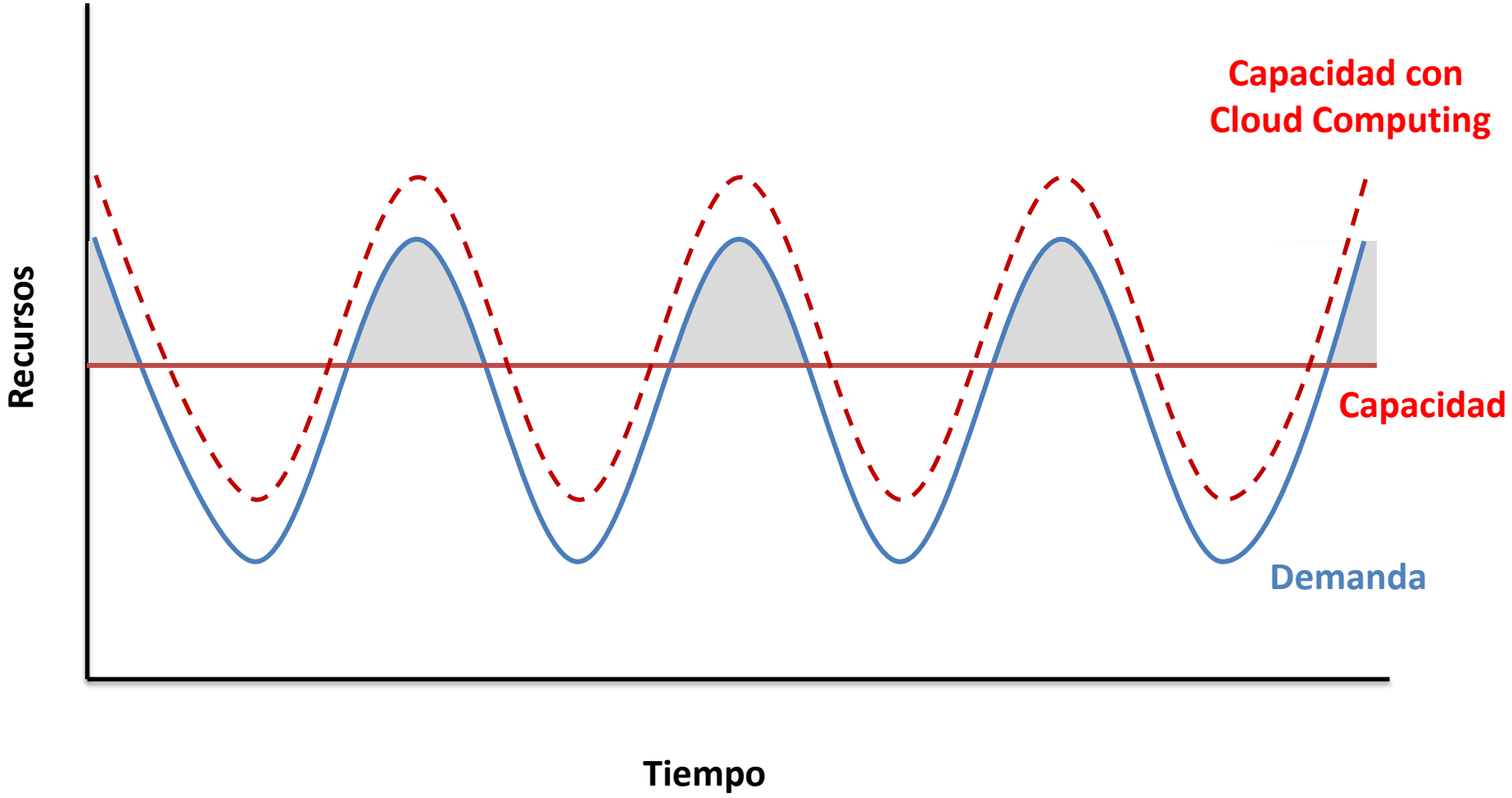




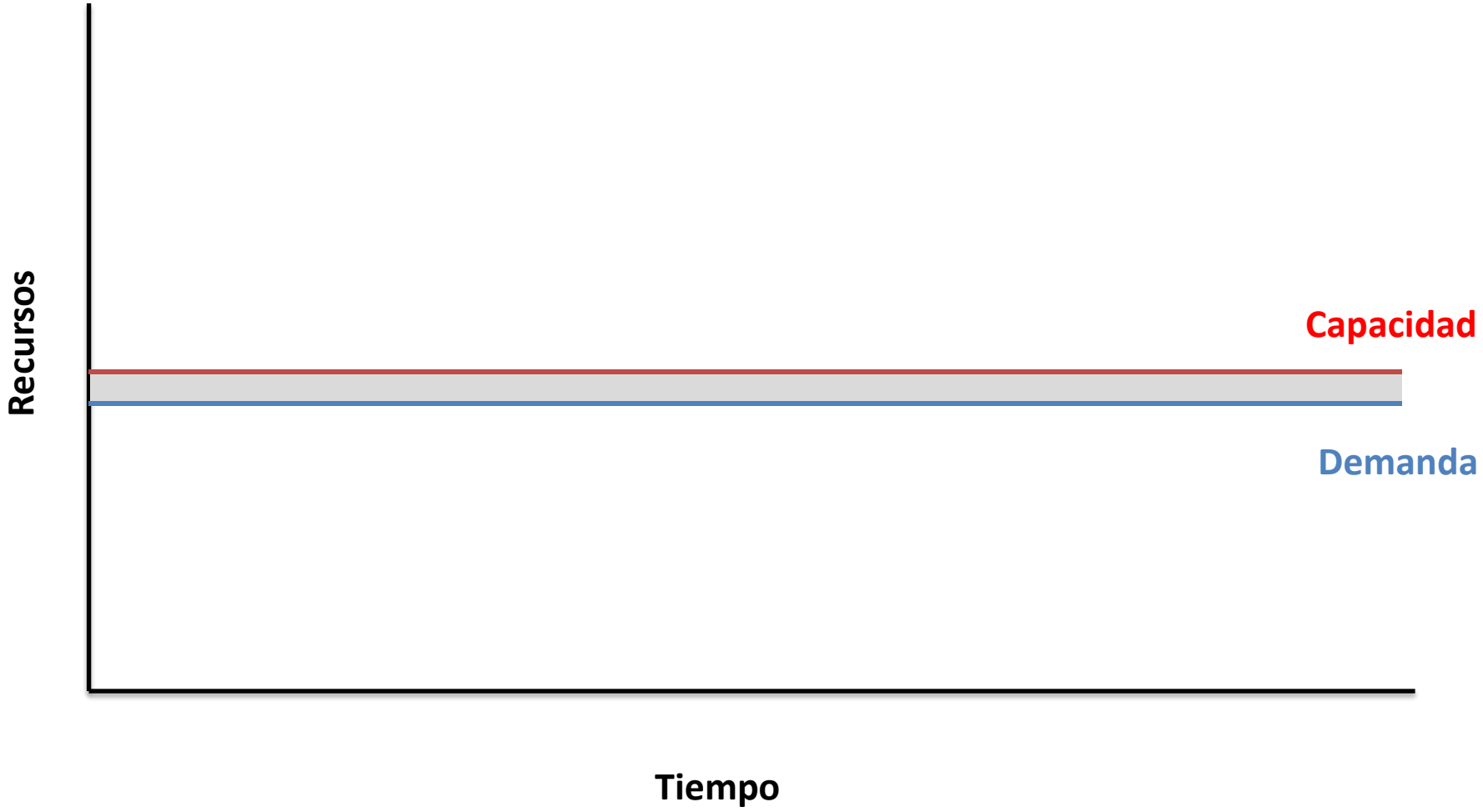
Resultados: Recursos Elásticos



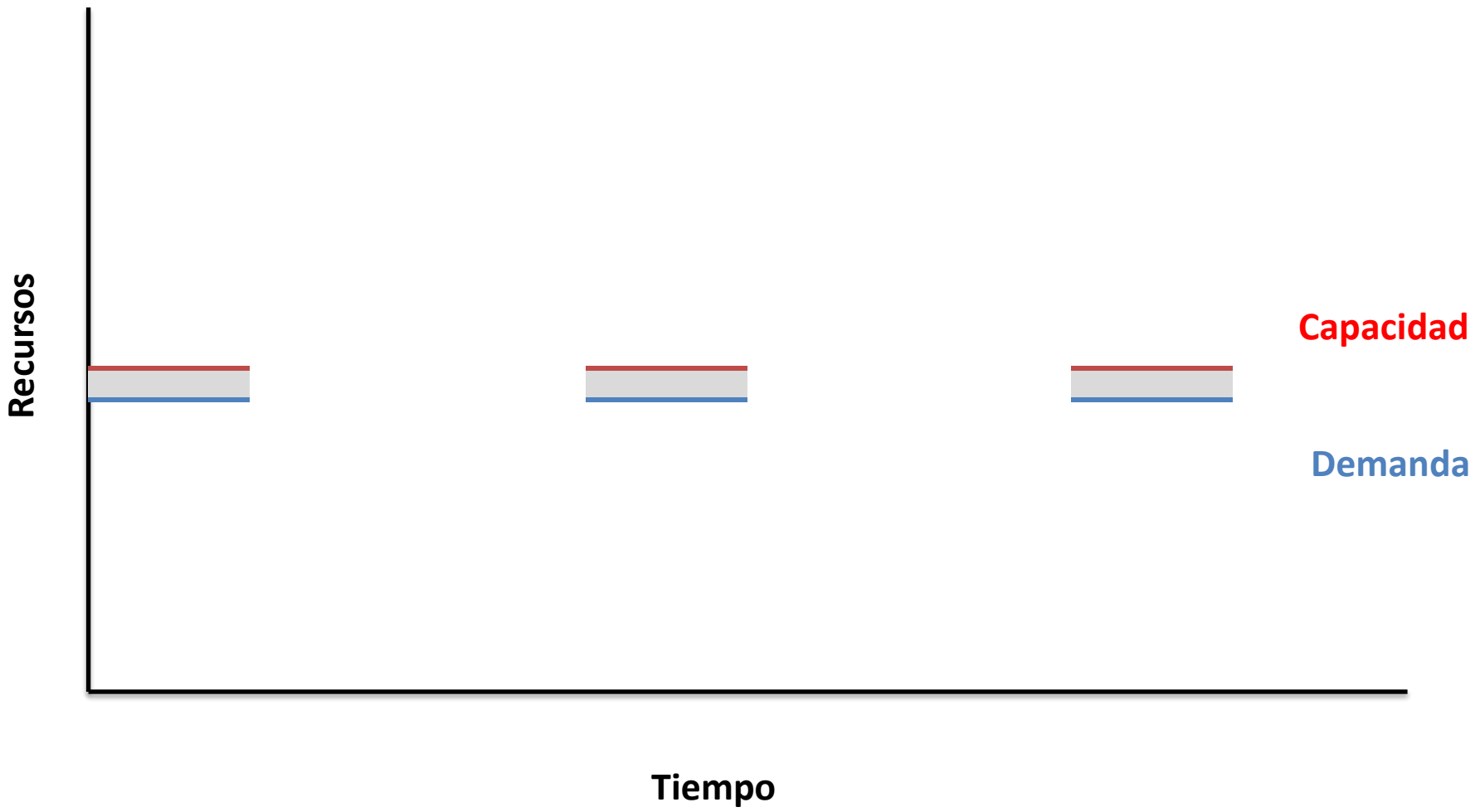
Resultados: Recursos Elásticos



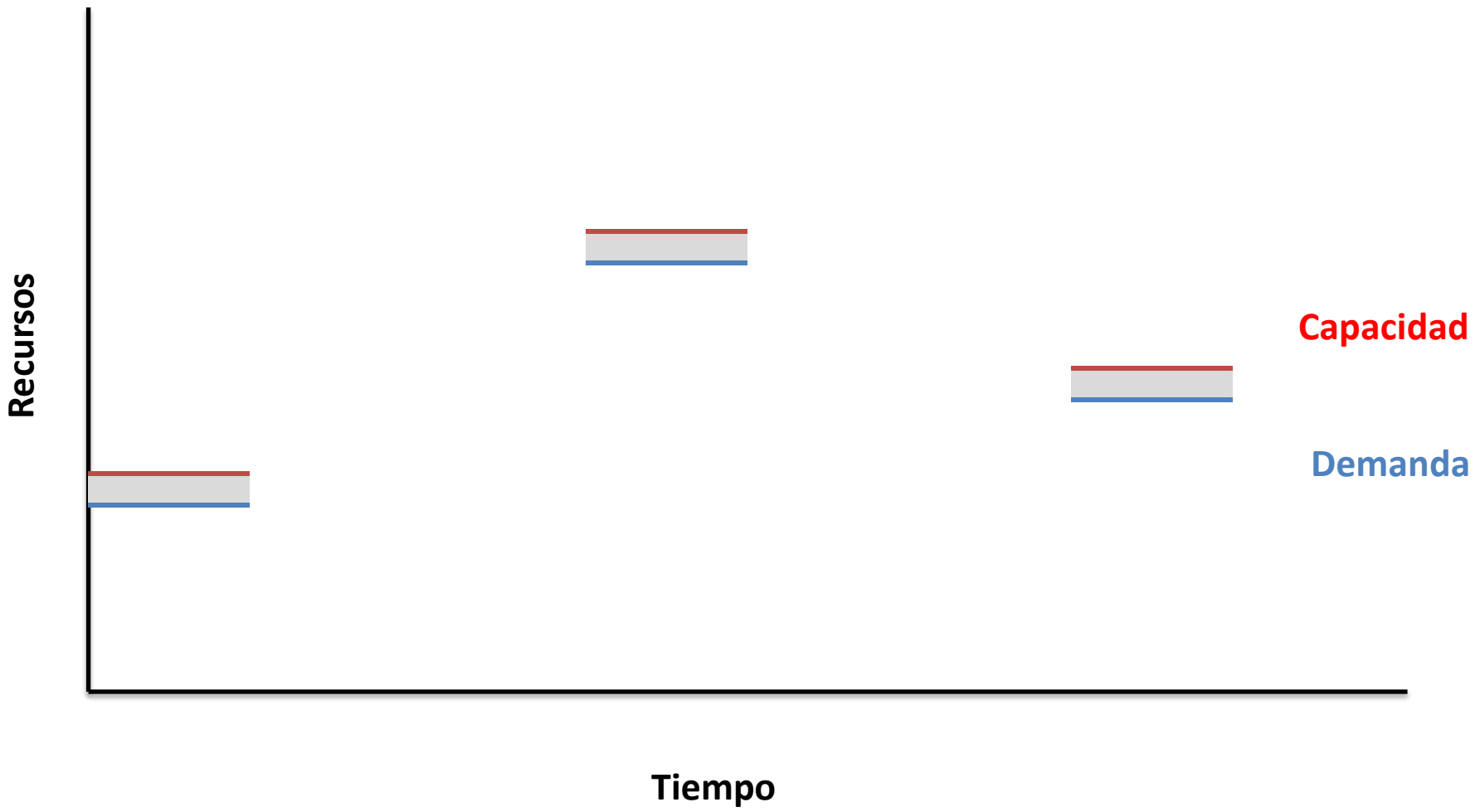
Resultados: Recursos Elásticos



Resultados: Recursos Elásticos



Resultados: Recursos Elásticos



Demostración

Demostración