Autora: Renata de Paris

Título: An Effective Method to Optimize Docking-Based Virtual Screening in a Clustered Fully-Flexible Receptor Model Deployed on Cloud Platforms

Ingresso: 2012/2

Defesa: 28/10/2016, ata nr. 070 **Homologação:** xx/xx/xxxx ata nr./

Linha de Pesquisa: Engenharia de Software e Banco de Dados

Orientador: Prof. Dr. Duncan Dubugras Alcoba Ruiz

Coorientador: Prof. Dr. Osmar Norberto de Souza (PPGCC)

Comissão Examinadora: Prof. Dr. Tiago Coelho Ferreto (PPGCC/PUCRS), Prof. Dr. Laurent Emmanuel Darcenne (LNCC) e Prof. Dr. André Carlos Ponce de Leon Ferreira de Carvalho (USP).

Resumo:

O uso de conformações obtidas por trajetórias da dinâmica molecular nos experimentos de docagem molecular é a abordagem mais precisa para simular o comportamento in vivo de receptores e ligantes em ambientes moleculares. Entretanto, tais simulações exigem alto custo computacional e a sua completa execução pode se tornar uma tarefa impraticável devido ao vasto número de informações estruturais consideradas para representar a explícita flexibilidade de receptores. Além disso, o problema é ainda mais desafiante quando deseja-se utilizar modelos de receptores totalmente flexíveis (Fully-Flexible Receptor - FFR) para realizar a triagem virtual em bibliotecas de ligantes. Este estudo apresenta um método inovador para otimizar a triagem virtual baseada em docagem molecular de modelos FFR por meio da redução do número de experimentos de docagem e, da invocação escalar de workflows de docagem para máquinas virtuais de plataformas em nuvem. Para esse propósito, o workflow científico basedo em nuvem, chamado e-FReDock, foi desenvolvido para acelerar as simulações da docagem molecular em larga escala. e-FReDock é baseado em um método seletivo sem paramêtros para executar experimentos de docagem ensemble com múltiplos ligantes. Como dados de entrada do e-FReDock, aplicou-se seis métodos de agrupamento para particionar conformações com diferentes características estruturais no sítio de ligação da cavidade do substrato do receptor, visando identificar grupos de conformações favoráveis a interagir com específicos ligantes durante os experimentos de

docagem. Os resultados mostram o elevado nível de qualidade obtido pelos modelos de receptores totalmente flexíveis reduzidos (Reduced Fully-Flexible Receptor - RFFR) ao final dos experimentos em dois conjuntos de análises. O primeiro mostra que e-FReDock é capaz de preservar a qualidade do modelo FFR entre 85,00 e 90,00%, enquanto a sua dimensionalidade reduz em uma média de 49,68%. O segundo relata que os modelos RFFR resultantes são capazes de melhorar os resultados de docagem molecular em 97,00% dos ligantes testados quando comparados com a versão rígida do modelo FFR.