FAMNITovi izleti v matematično vesolje

Od matematike do razvoja zdravil

Prof. dr. Dušanka Janežič

UP FAMNIT in Kemijski inštitut, Ljubljana

Velika predavalnica UP FAMNIT

Koper, 18. januar 2012

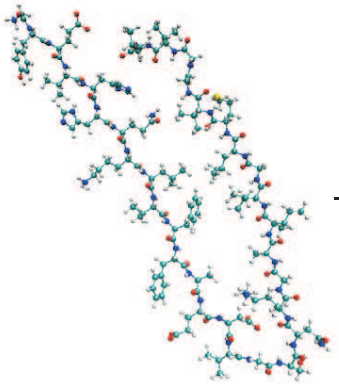
Povzetek

- Pri razvoju novih zdravil se farmacevtska industrija vedno bolj obrača k molekularnemu modeliranju, vedi, ki preučuje lastnosti molekul tako, da jih poustvari kot modele s pomočjo računalnika in jih obravnava z uporabo različnih matematičnih pristopov.
- Razvoj novih zdravil je dolgotrajen in drag proces, ki od ideje do končnega izdelka običajno zahteva 10 ali več let napornega dela in okroglo milijardo dolarjev.
- Z uporabo novih matematičnih pristopov in modernih računalnikov ga skušamo skrajšati in poceniti, pri čemer nas zanimajo predvsem molekule, vpletene v razvoj različnih bolezni.
- Na predavanju bomo predstavili novo razvita matematična orodja, ki se uporabljajo na področju razvoja novih zdravil.

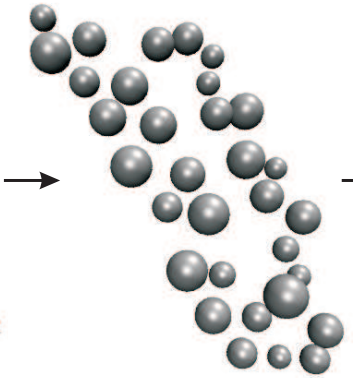
Kaj je molekularno modeliranje?

Molekularno modeliranje je algoritmični zapis matematičnih relacij, ki jih izluščimo iz obravnavanega realnega sistema.

Realni sistem



Model sistema

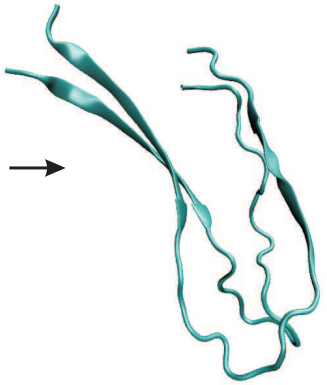


Račun

$$\mathbf{F} = \frac{\mathrm{d}(m\mathbf{v})}{\mathrm{d}t} = m\,\frac{\mathrm{d}\mathbf{v}}{\mathrm{d}t}$$

$$\hat{H}\psi = E \cdot \psi$$

Rezultat računa



Molekularno modeliranje

Molekularno modeliranje je nepogrešljivo pri teoretskih raziskavah v naravoslovnih in tehničnih znanostih, kot so:

- kemija
- molekularna fizika
- strukturna biologija
- farmacija

Uporaba molekularnega modeliranja

Molekularno modeliranje se uporablja za reševanje problemov:

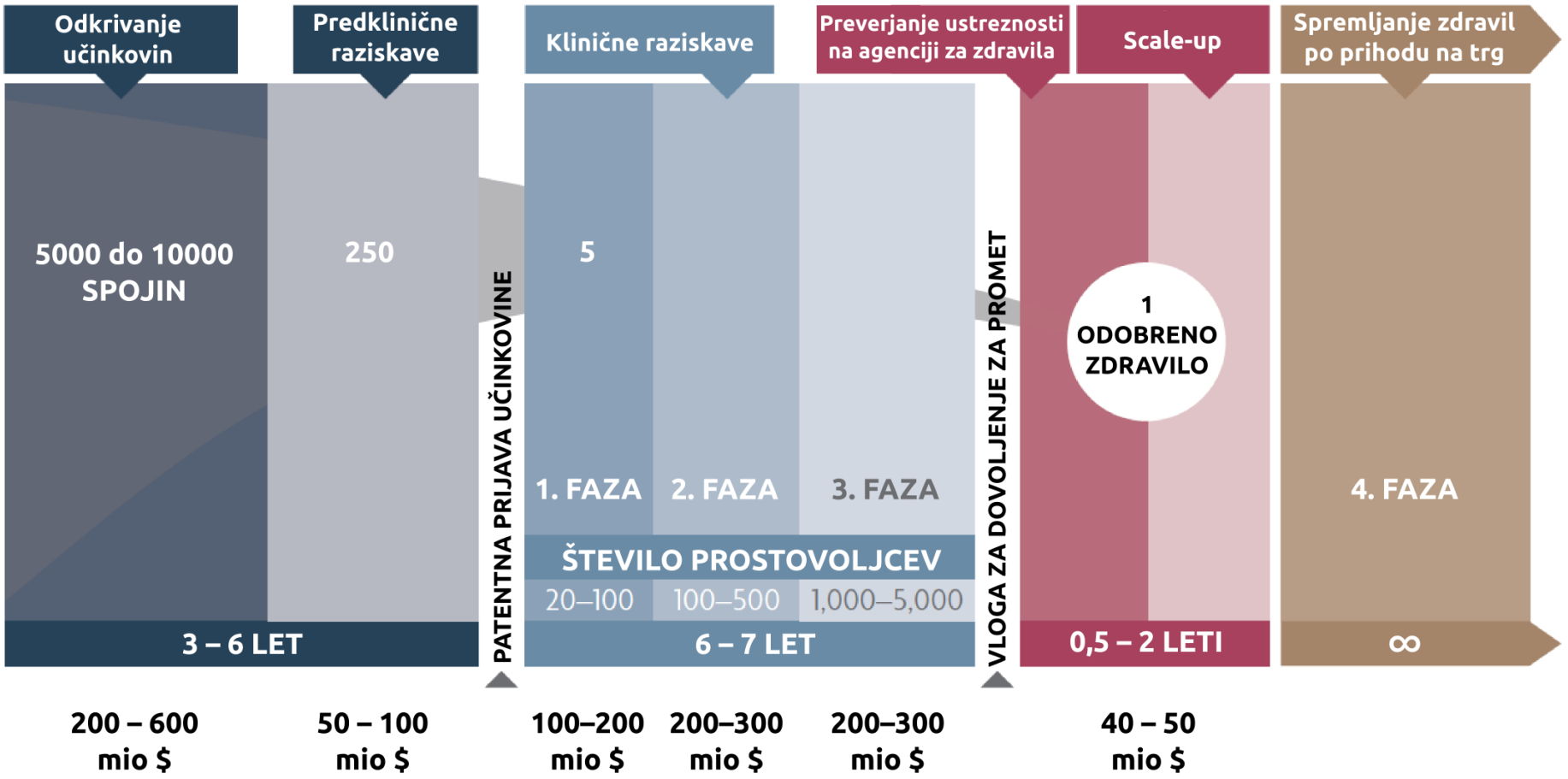
- strukture in dinamike molekul
- snovi v gmoti
- kemijskih in biokemijskih reakcij
- **razvoja novih zdravil**

Razvoj metod molekularnega modeliranja je tesno povezan z razvojem najmodernejših računalnikov.

Molekularno modeliranje v Sloveniji

- Uvajanje računalništva v kemijo v Sloveniji začne akad. prof. dr. Dušan Hadži
- Leta 1993 MZT ustanovi Center za molekularno modeliranje na KI
  (Vodja: prof.dr. Dušanka Janežič)
- Namen centra je:
  1. Vzdrževati in izpopolnjevati vse skupine metod molekularnega modeliranja
  2. Pomagati raziskovalcem pri uvajanju teh metod v razna področja raziskovalnega dela
  3. Nabaviti, vzdrževati in razvijati potrebno programsko in strojno opremo za molekularno modeliranje
  4. Svetovati uporabnikom pri izbiri programske in strojne opreme potrebne za molekularno modeliranje in izobraževanje kadra
  5. Sodelovanje pri reševanju konkretnih problemov uporabnikov
  6. Sodelovanje pri projektih MVZT oz. ARRS
  7. Sodelovanje z univerzami in inštituti
  8. Sodelovanje z industrijo, predvsem kemijsko in farmacevtsko (LEK, KRKA)
- Leta 2009 KI ustanovi Laboratorij za molekularno modeliranje
  (Vodja: prof.dr. Dušanka Janežič)

Razvoj novih zdravil



SKUPNO: 800 – 1500 mio $

Razvoj novih zdravil

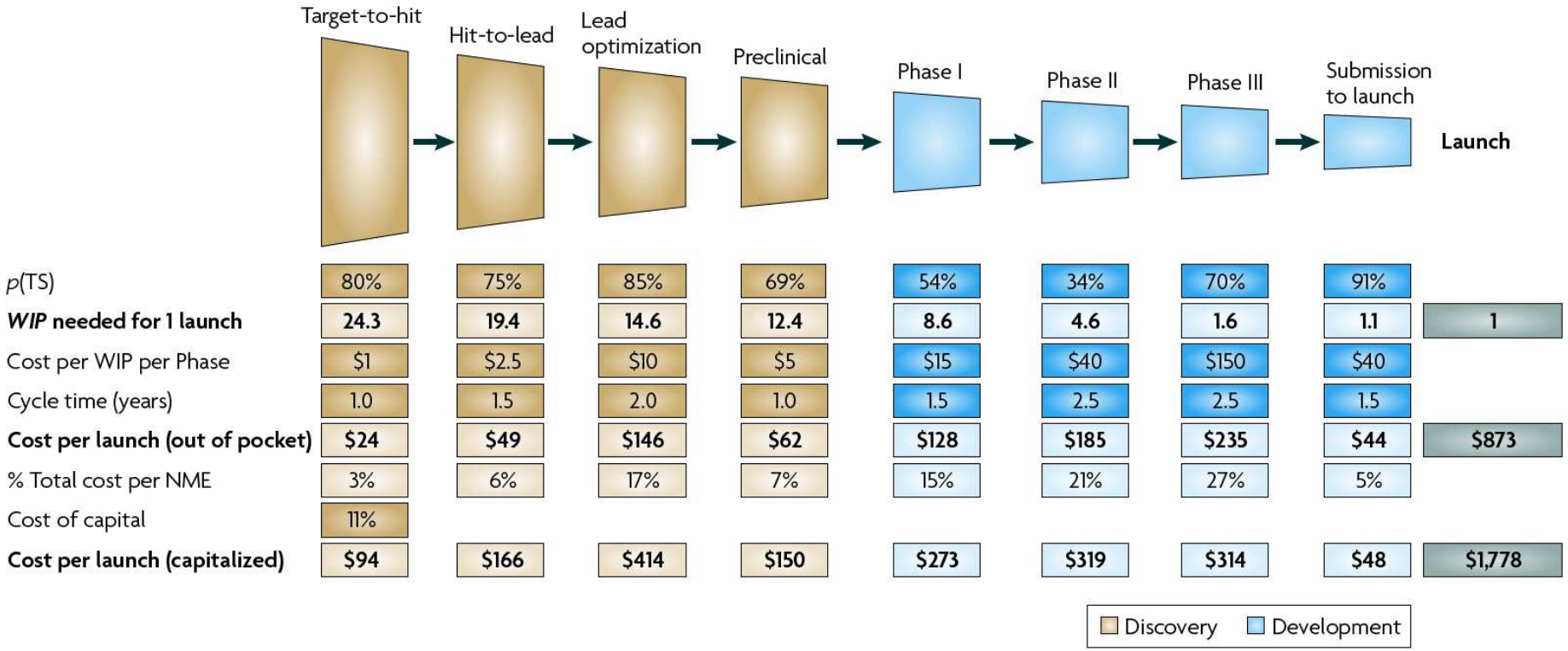
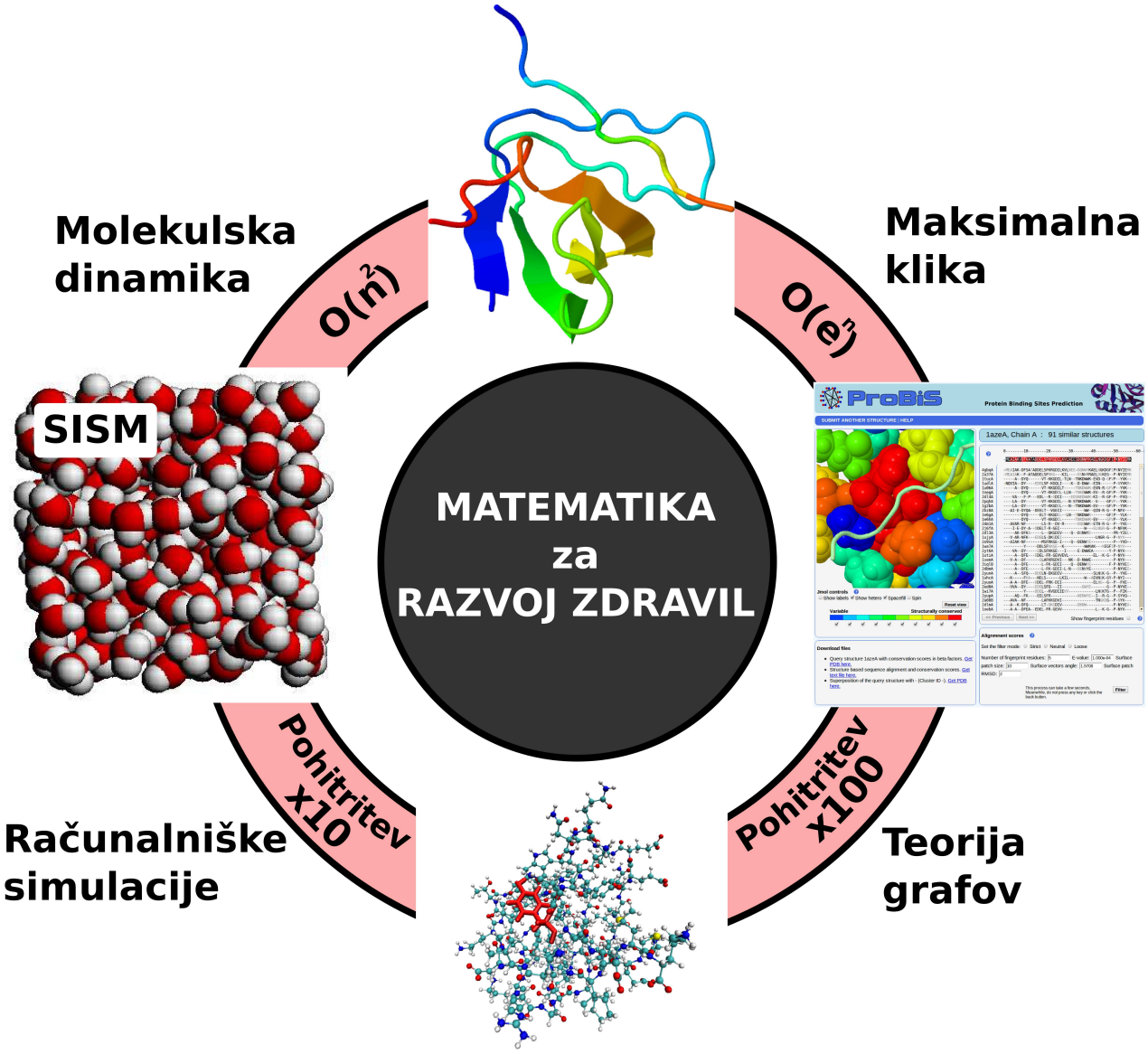


Figure 2 | **R&D model yielding costs to successfully discover and develop a single new molecular entity.** The model defines the distinct phases of drug discovery and development from the initial stage of target-to-hit to the final stage, launch.

Vir: Paul et al. Nature Reviews Drug Discovery 9, 203-214 (2010)

CILJ

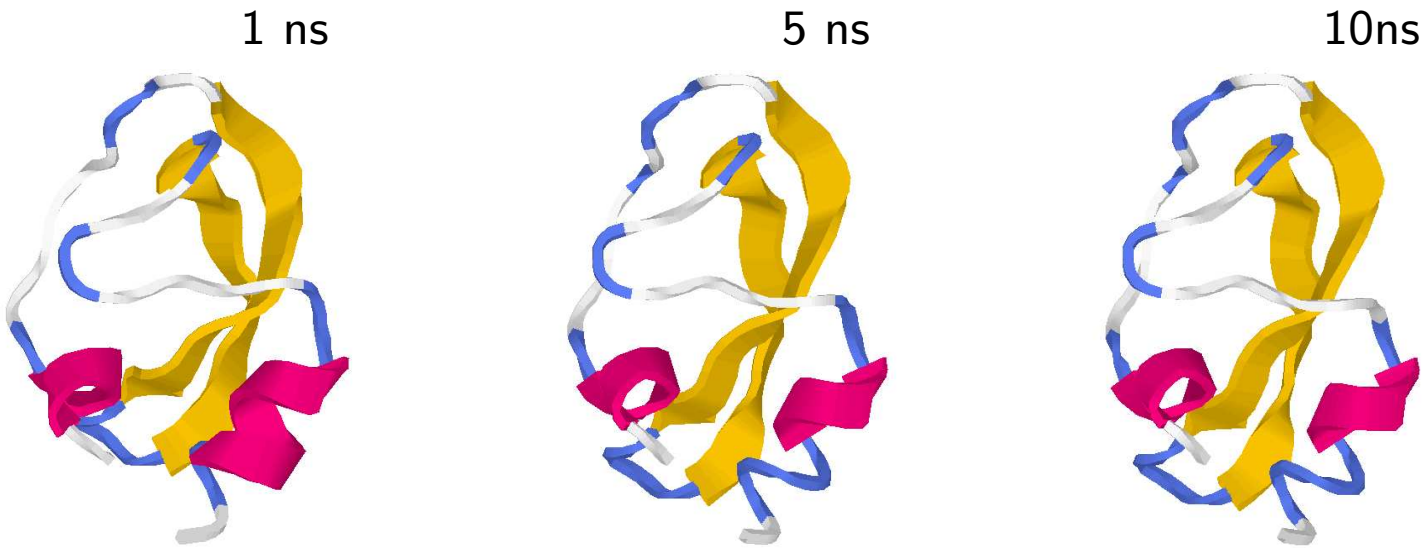

Molekulska dinamika
$O(n^2)$
Maksimalna klika
$O(e^n)$
SISM
MATEMATIKA za RAZVOJ ZDRAVIL
ProBiS
Protein Binding Sites Prediction
Pohitritev x10
Pohitritev x100
Računalniške simulacije
Teorija grafov

Oris - I. Del

Predstavitev razvoja naših novih metod za molekularno modeliranje bioloških makromolekul. Predvsem:

- Metode za določitev vibracijskih frekvenc in normalnih načinov gibanja velikih sistemov
- Split Integration Symplectic Method, metoda za numerično reševanje enačb za simulacijo molekulske dinamike
- Distributed-Diagonal Force Decomposition Method, vzporedna metoda za simulacijo molekulske dinamike
- Force Decomposition Machine za hitro vzporedno računanje sil na osnovi novo razvite DDFD metode
- VRANA, vzporedene računalniške arhitekture

Harmonska analiza velikih sistemov



1. Bernard R. Brooks, Dušanka Janežič, Martin Karplus, "Harmonic Analysis of Large Systems. I. Methodology," *J. Comp. Chem.* 16, 1522–1542, **1995**.

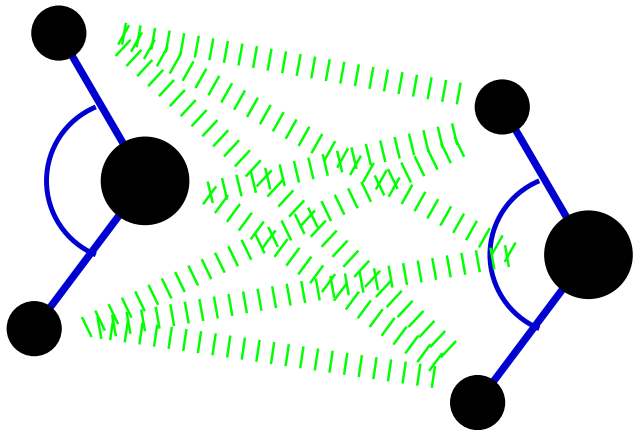
2. Dušanka Janežič, Bernard R. Brooks, "Harmonic Analysis of Large Systems. II. Comparison of Different Protein Models," *J. Comp. Chem.* 16, 1543–1553, **1995**.

3. Dušanka Janežič, Richard M. Venable, Bernard R. Brooks, "Harmonic Analysis of Large Systems. III. Comparison with Molecular Dynamics," *J. Comp. Chem.* 16, 1554–1566, **1995**.

Metoda SISM

Hamiltonsko funkcijo razcepimo kot

$$H = H_0 + H_r$$



in uporabimo približek

$$\boldsymbol{\eta}|_{t+\Delta t} \quad = \quad \exp\left(\frac{\Delta t}{2}\hat{L}_{H_0}\right)\exp(\Delta t\hat{L}_{H_r})\exp\left(\frac{\Delta t}{2}\hat{L}_{H_0}\right)\boldsymbol{\eta}|_t \;+\; \mathcal{O}(\Delta t^3)$$

Δt je integracijski časovni korak

1. Dušanka Janežič, Matej Praprotnik, Franci Merzel, "Molecular Dynamics Integration and Molecular Vibrational Theory. **I**. New Symplectic Integrators" *J. Chem. Phys.* 122, 174101, **2005**.
2. Matej Praprotnik, Dušanka Janežič, "Molecular Dynamics Integration and Molecular Vibrational Theory. **II**. Simulation of Non-Linear Molecules" *J. Chem. Phys.* 122, 174102, **2005**.
3. Matej Praprotnik, Dušanka Janežič, "Molecular Dynamics Integration and Molecular Vibrational Theory. **III**. The IR Spectrum of Water", *J. Chem. Phys.* 122, 174103, **2005**.

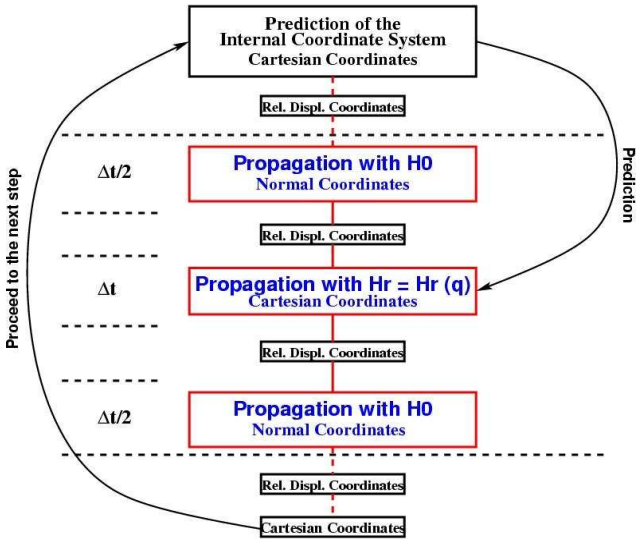
Vzporedna metoda SISM

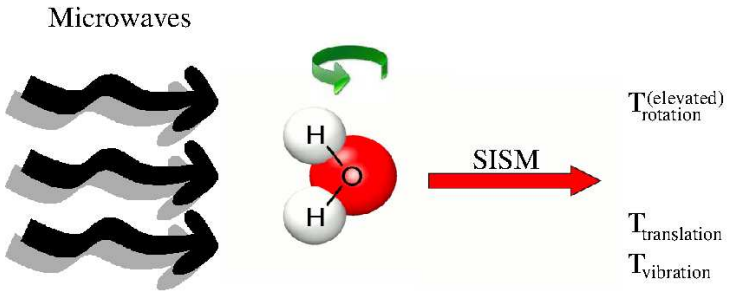
Nadaljne izboljšave novo razvite metode SISM smo dosegli z njeno implementacijo na vzporednih računalnikih.

Vzporedna metoda SISM se v vzporednem načinu obnaša enako kot vzporedna leap-frog Verlet metoda: pohitritev dosežemo zaradi povečanja integracijskega koraka.

1. Urban Borštnik, Milan Hodošček, Dušanka Janežič, "Improving the performance of molecular dynamics simulations on parallel clusters", *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 44, 359–364, **2004**.
2. Urban Borštnik, Milan Hodošček, Dušanka Janežič, "Fast Parallel Molecular Simulations", *Croat. Chem. Acta*, 78, 211–216, **2005**.

SISM za mikrovalovno katalizo

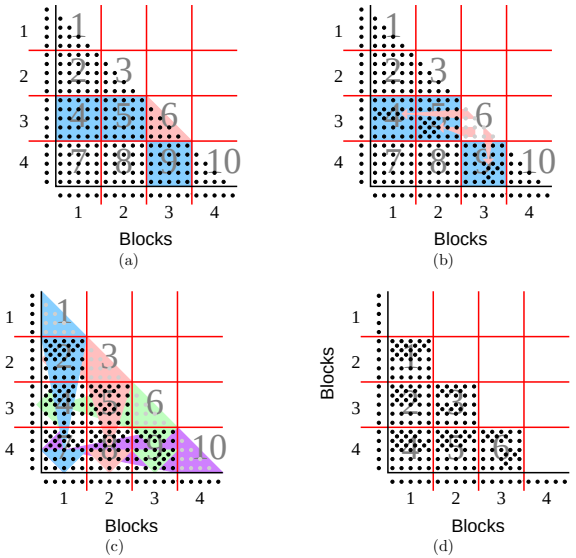




Urban Bren, Matej Praprotnik and Dušanka Janežič, Rotational Motion and the Solvation Properties od Water - Implications for the use of Microwave Irradiation *JCP*, Submited, 2012

Distributed Diagonal Force Decompostion Metoda

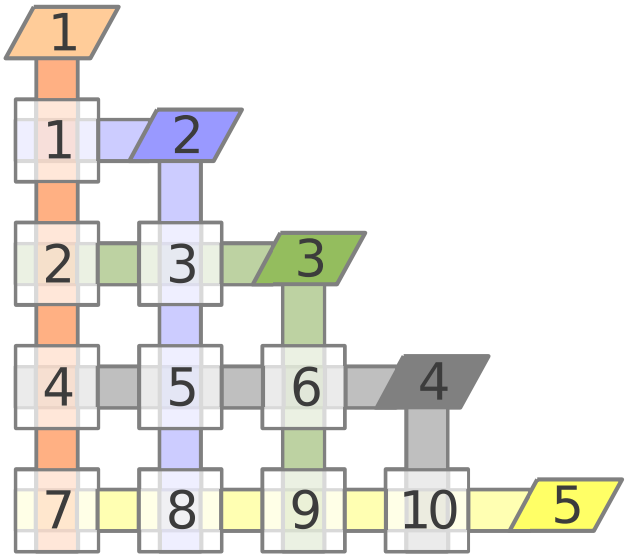
- Izboljšana metoda porazdelitve sil za vzporedno računanje atomskih interakcij
- Uporablja manj procesorjev v danem bloku
- Ima manjše komunikacijske zahteve
- Ima dinamični load balancing



Urban Borštnik, Tim B. Miller, Bernard R. Brooks, Dušanka Janežič: The Distributed Diagonal Force Decomposition Method for Parallelizing Molecular Dynamics Simulations, *J. Comput. Chem.*,*32*, 3005-3013, **2011**.

Force Decompostion Machine

- Zgradili smo specialno "force decomposition machine" za hitro vzporedno računanje sil na osnovi novo razvite Distributed Diagonal Force Decompostion metode



Urban Borštnik, Tim B. Miller, Bernard R. Brooks, Dušanka Janežič: Implementation of the Force Decomposition Machine for Molecular Dynamics Simulations, *Submitted, 2012*.

V R A N A

VRANA (**V**zporedni **R**ačunalnik za **A**kceleracijo **N**umeričnih **A**lgoritmov)

* VRANA 1 (1998): 4×2 Intel Pentium II 400 MHz; Ring
* VRANA 2 (1999): 16 Intel Pentium II 450 MHz;Torus
* VRANA 3 (1999): 32 Intel Celeron 466 MHz;Torus
* VRANA 4 (2000): 32 Athlon 700 MHz;Hypercube
* VRANA 5 (2001): 16×2 AMD Athlon MP-1600+;Hierarchical Hypercube
* VRANA 6 (2002): 8×2 AMD Athlon MP-1900+;Hierarchical Hypercube
* VRANA 7 (2002): 2 MD-GRAPE II Computers;Gigabit Link
* VRANA 8 (2003): 64×2 AMD Athlon MP-2200;Hierarchical Hypercube
* VRANA 9 (2005): 64×2 AMD Opteron 242;Gigabit Switches

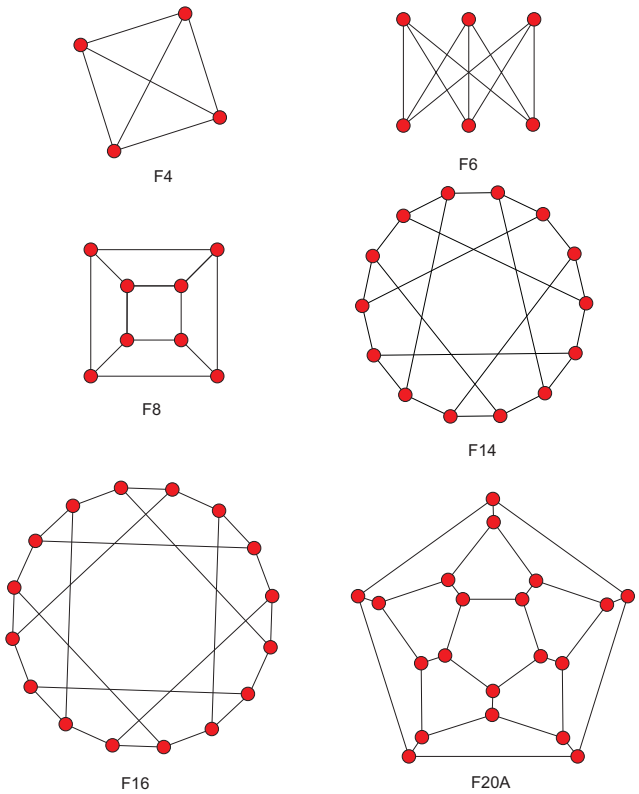
VRANA 10 (2006): 37×2 AMD Dual-core Opteron 265;Gigabit Switches

VRANA 11 (2007): 46×8 Intel XEON 1.9 GHz; Gigabit Switches

VRANA 12 (2010): 77×8 Intel XEON 2.3 GHz; Gigabit Switches

VRANA 13 (2011): $14 \times 16 + 12 \times 32$ AMD 2.0 GHz; Gigabit Switches

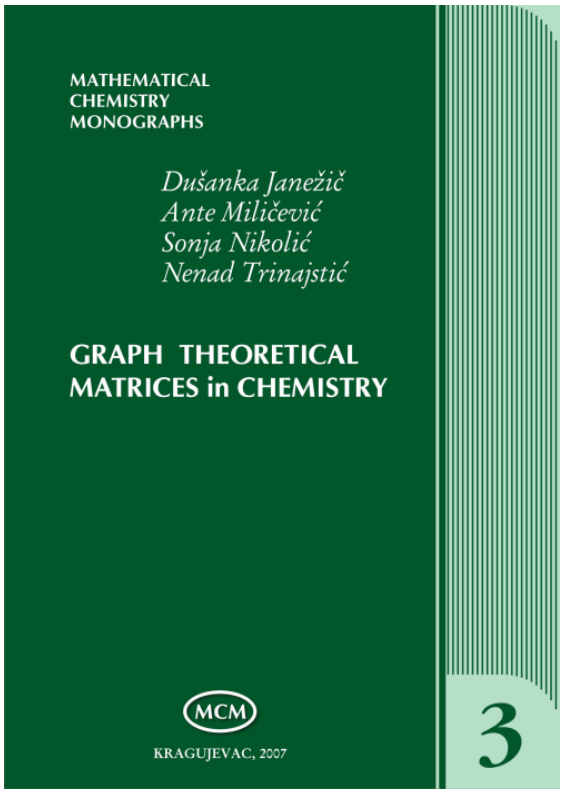
Vzporedne simulacije na hamiltonskih kubičnih grafih



Predstavili smo razred medsebojno povezanih računalniških mrež za vzporedno računanje simulacije MD na hamiltonskih kubičnih grafih. Analiza komunikacijskih poti pokaže, da so hamiltonski kubični grafi primerni kandidati za vzporedne računalniške topologije, ki omogočajo hitro komunikacijo in s tem hitrejše vzporedno računanje simulacije MD.

Klavdija Kutnar, Urban Borštnik, Dragan Marušič, Dušanka Janežič, "Interconnection Networks for Parallel Molecular Dynamics Simulation Based on Hamiltonian Cubic Symmetric Topology", *J. Math. Chem.*, 45, 372-385, **2009**.

Graf teoretične matrike v kemiji



Mathematical Chemistry Monographs, No. 3

Graph Theoretical Matrices in Chemistry

D. Janežič

A. Miličević

S. Nikolić

N. Trinajstić

Publisher: University of Kragujevac and
Faculty of Science Kragujevac, ki izdaja tudi revijo MATCH (IF(2007) = 2.5)

2007, VI +195 pp. Hardcover

ISBN: 86-7828-071-9

Oris - II. Del

Predstavitev razvoja naših novih metod za molekularno modeliranje bioloških makromolekul. Predvsem:

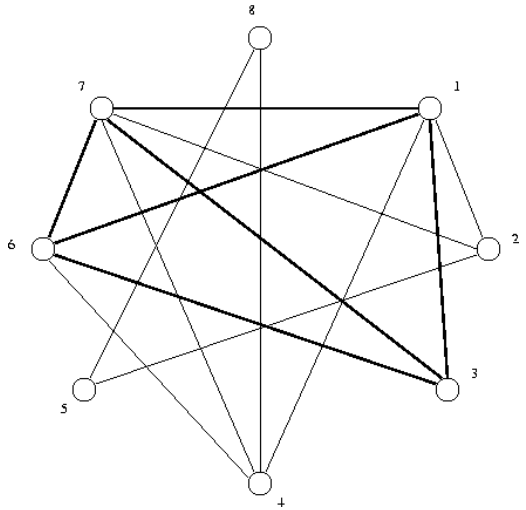
- LSA (Local Structural Alignement) - algoritem za napovedovanje proteinskih vezavnih mest s pomočjo lokalnih strukturnih podobnosti
- ProBiS (Protein Binding Sites) - algoritem za iskanje strukturno podobnih proteinskih vezavnih mest na osnovi lokalnih strukturnih podobnosti
- ProBiS (Protein Binding Sites) - spletni strežnik za iskanje strukturno podobnih proteinskih vezavnih mest

Problem maksimalne klike grafa

Razvili smo algoritem za iskanje maksimalne klike v neusmerjenem grafu, ki je do 10-krat hitrejši od primerljivih algoritmov.

Neusmerjeni graf G=(V,E); V je množica vozlišč in je E množica povezav. Maksimalna klika je popolnoma povezan podgraf danega grafa z maksimalnim številom vozlišč.

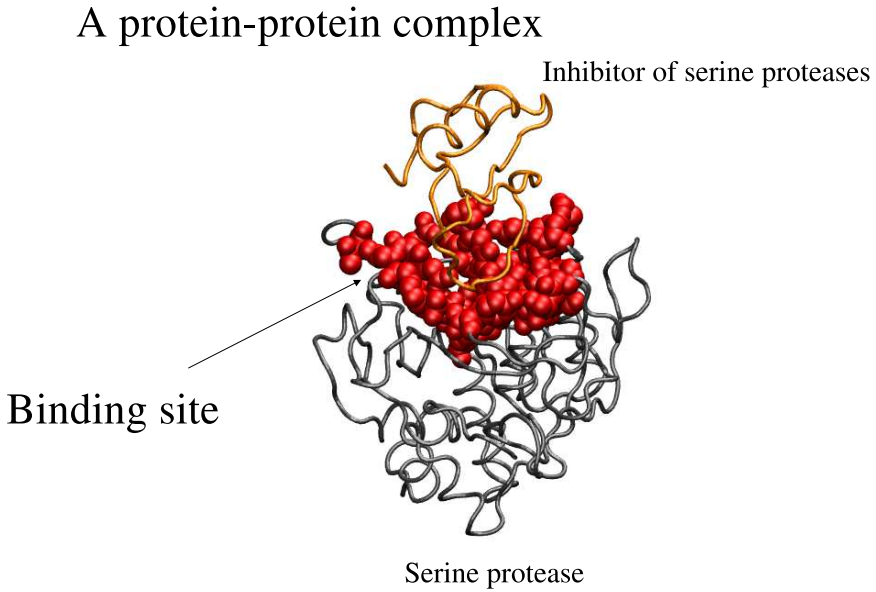
Uporabili smo ga za napovedovanje vezavnih mest na proteinih.



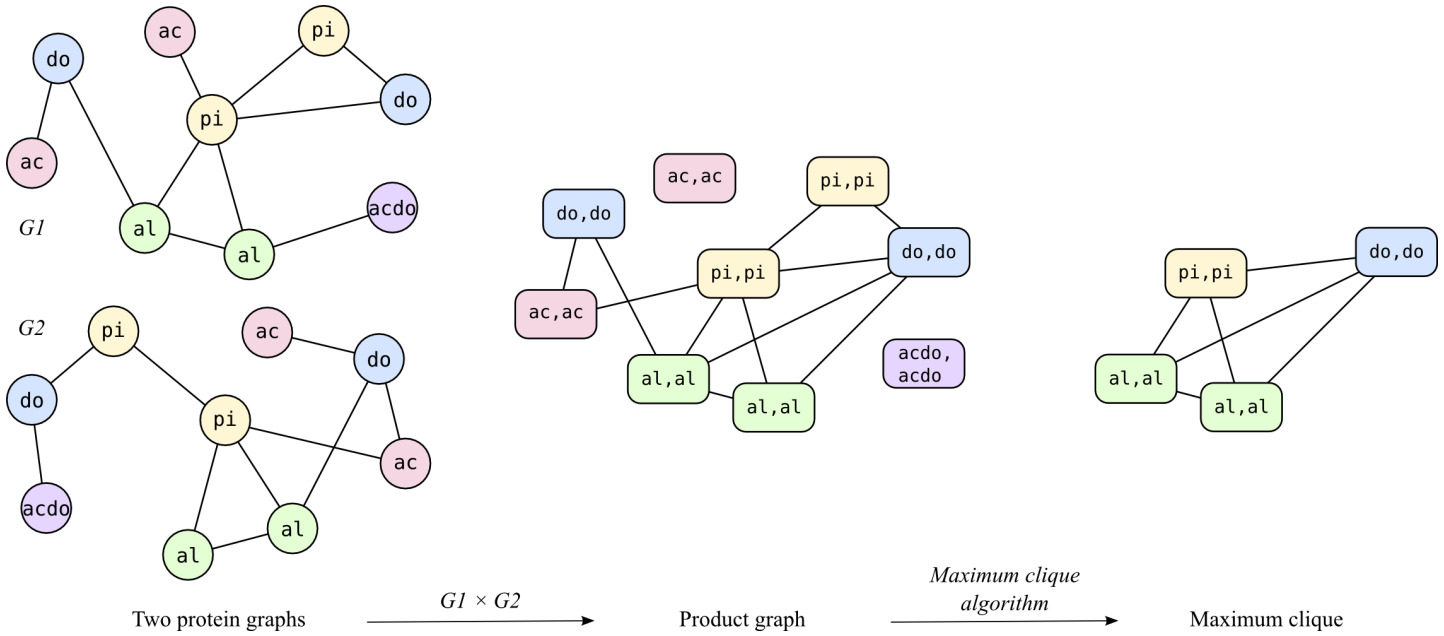
1. Janez Konc, Dušanka Janežič, "An Improved Branch and Bound Algorithm for the Maximum Clique Problem," *MATCH*, 58, 569–590, **2007**.
2. Janez Konc, Dušanka Janežič, "A Branch and Bound Algorithm for Matching Protein Structures", *Lecture Notes in Computer Science*,4432, 399–406 **2007**.

Napovedovanje vezavnih mest na proteinih

Primer dveh proteinov, ki tvorita proteinski kompleks. Serin proteaza je obarvana sivo, inhibitor serin proteaze je obarvan oranžno. Vezavno mesto na sivem proteinu je obarvano rdeče.



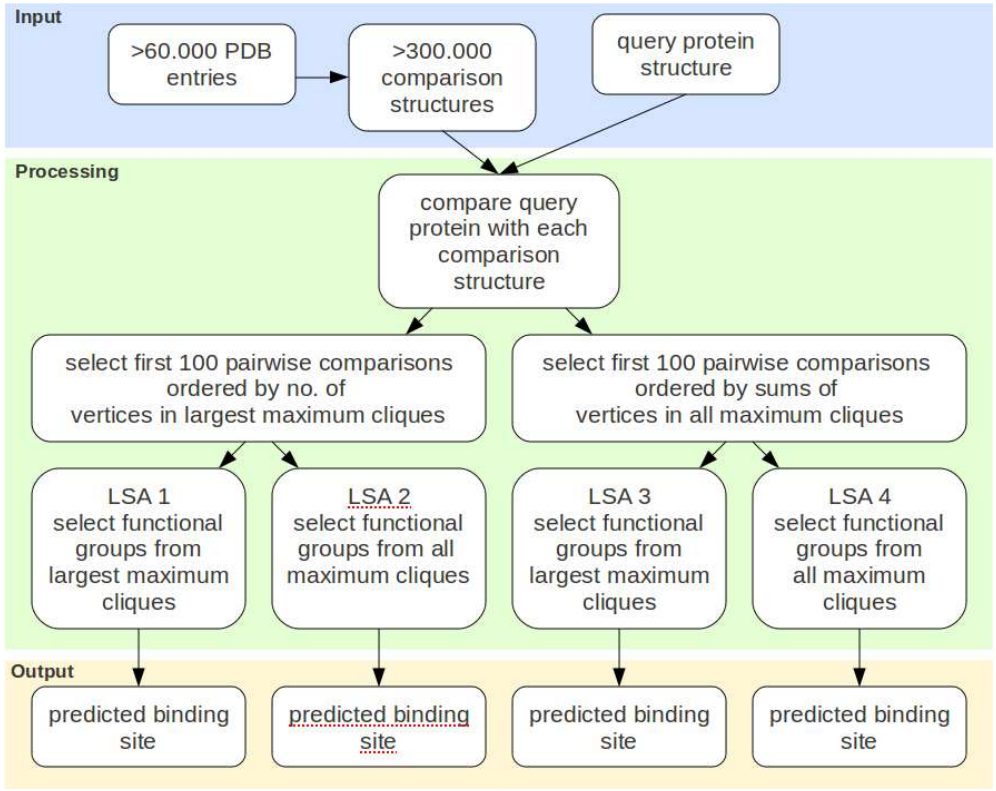
Maksimalna klika



Proces iskanja maksimalne klike v produktnem proteinskem grafu, dobljenem iz dveh proteinskih grafov G1 in G2. Funkcionalne skupine so označene z DO, AC, ACDO, PI in AL ter predstavljajo donor vodikove vezi, akceptor vodikove vezi, mešan tip, to je akceptor in donor vodikove vezi, aromatsko skupino in alifatsko skupino. Poiščemo maksimalno kliko v produktnem grafu, ki predstavlja največjo skupno podstrukturo v obeh proteinskih grafih.

Nejc Carl, Janez Konc, Blaž Vehar, Dušanka Janežič, "Protein binding site prediction by local structure alignment," *J. Chem. Inf. Model.*, 50, 1906–1913, **2010**.

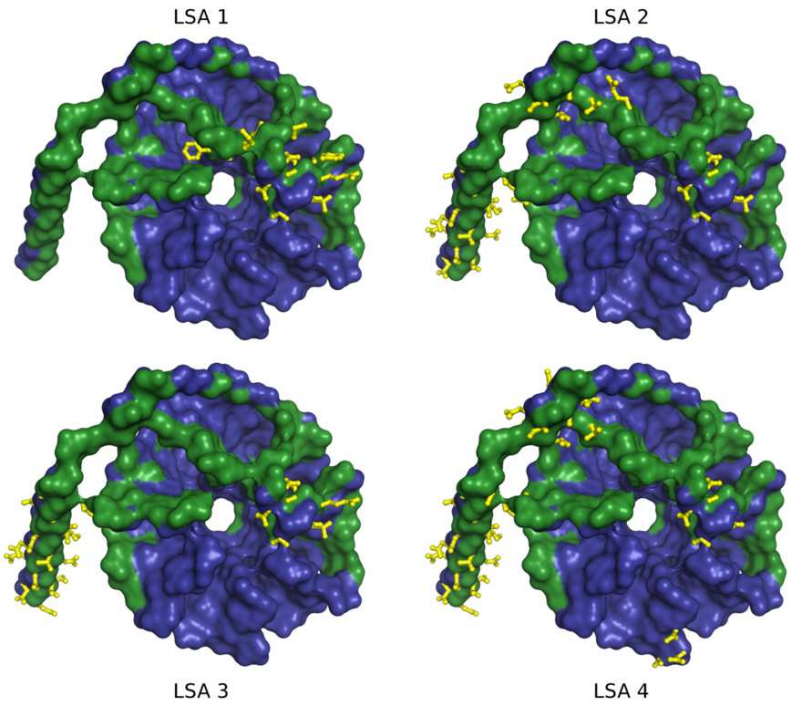
LSA Algoritem



Napovedovanje vezavnega mesta na testnem proteinu. Predstavljene so štiri variante LSA algoritma. Optimalna varianta, podčrtana rdeče, je LSA 2.

Nejc Carl, Janez Konc, Blaž Vehar, Dušanka Janežič, "Protein binding site prediction by local structure alignment," *J. Chem. Inf. Model.*, 50, 1906–1913, **2010**.

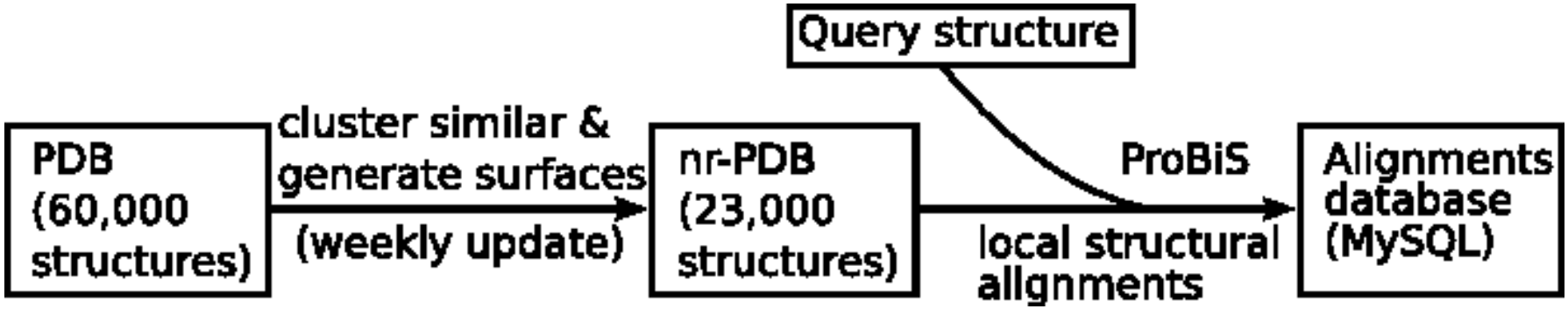
LSA Algoritem



Prikaz vezavnih mest napovedanih z vsako od štirih metod kombiniranja lokalnih strukturnih podobnosti - LSA 1-4 - na β podenoti heterotrimera proteina G (PDB koda: 1got). Površina proteina je obarvana modro, kristalografsko določeno vezavno mesto, zeleno. Stranske verige aminokislin, ki so bile del napovedanega vezavnega mesta, rumeno.

Nejc Carl, Janez Konc, Blaž Vehar, Dušanka Janežič, "Protein binding site prediction by local structure alignment," *J. Chem. Inf. Model.*, 50, 1906–1913, **2010**.

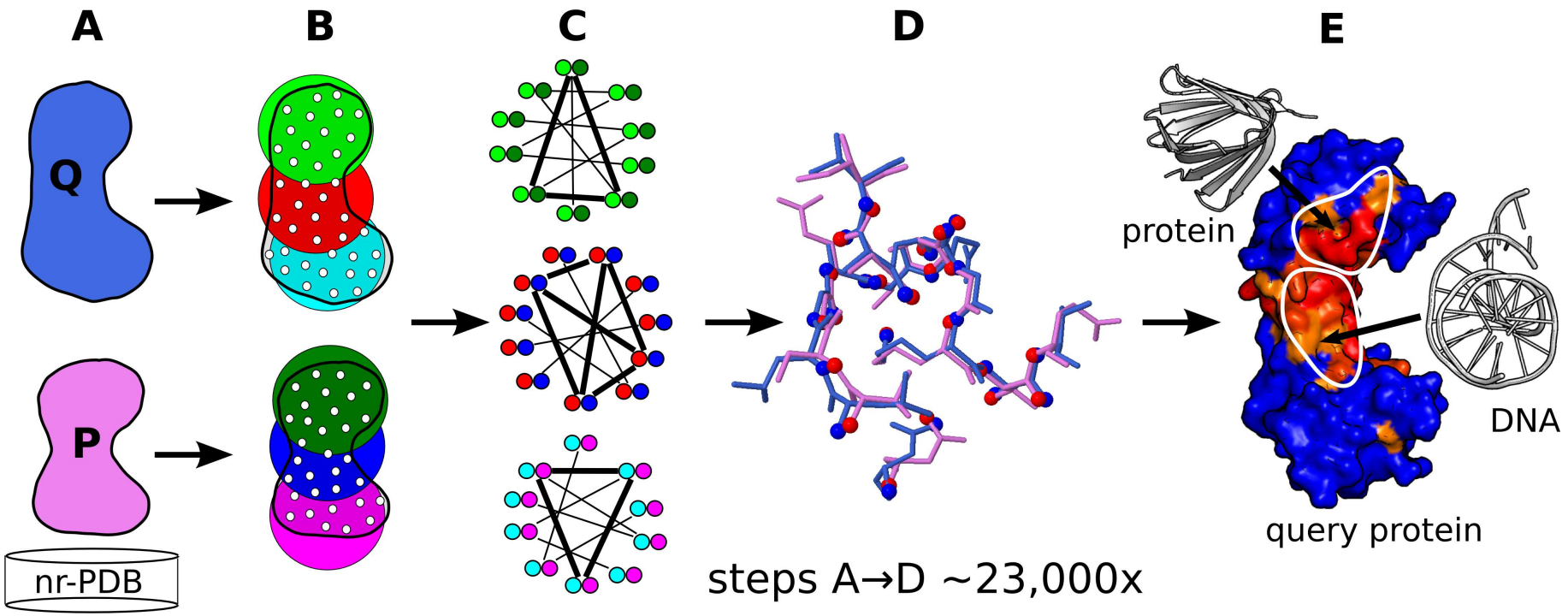
ProBiS - Protein Binding Sites



Shematska predstavitev priprave nr-PDB baze, konverzija proteinov v površinsko reprezentacijo in predstavitev ProBiS rezultatov v bazi (MySQL).

Janez Konc, Dušanka Janežič, ProBis algorithm for detection of structurally similar protein binding sites by local structural alignment. *Bioinformatics*, 26, 1160–1168, **2010**.

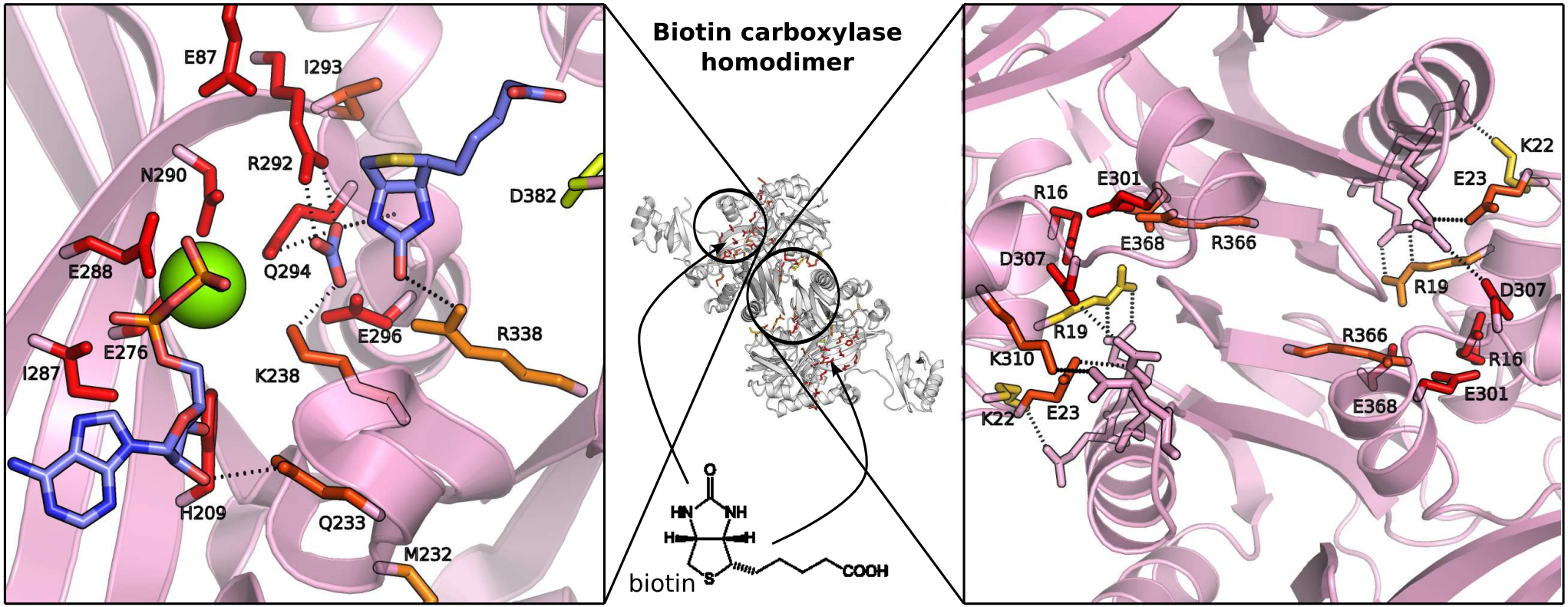
ProBiS Algoritem



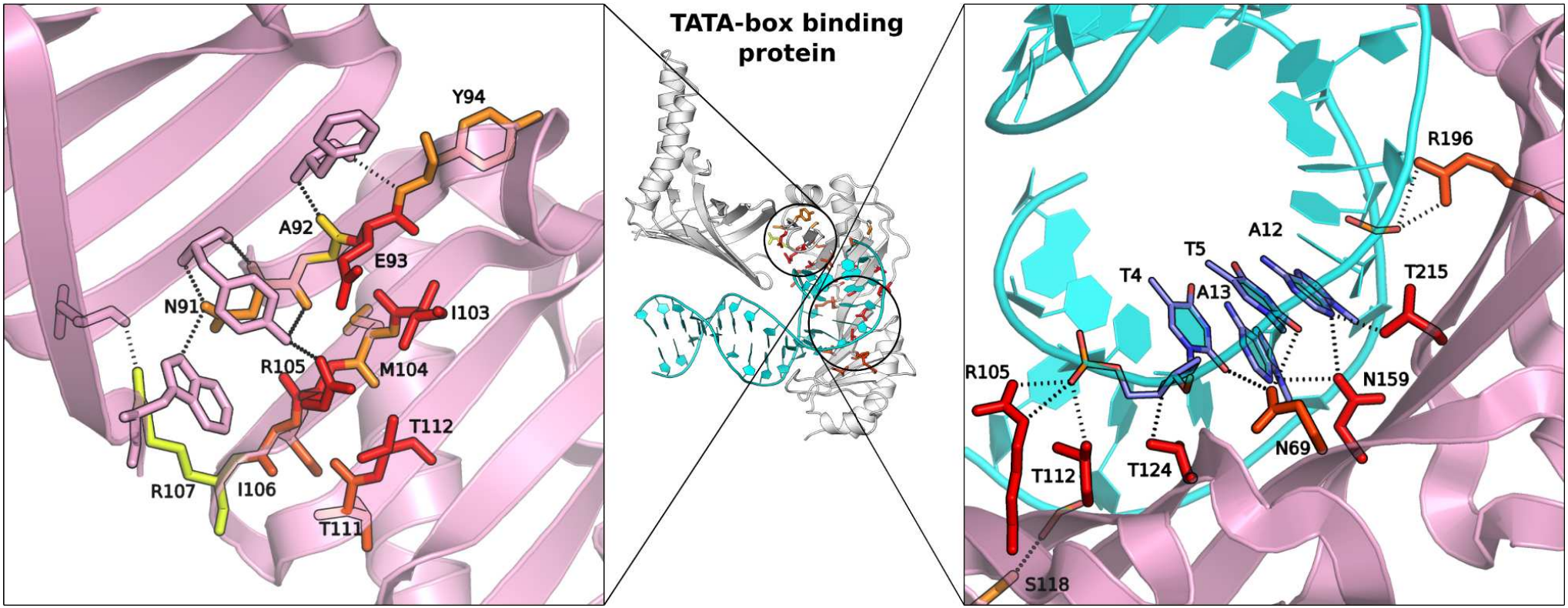
ProBiS algoritem se od drugih pristopov razlikuje po tem, da je povsem neodvisen od aminokislinskega zaporedja proteina in zvitja glavne verige.

Janez Konc, Dušanka Janežič, ProBis algorithm for detection of structurally similar protein binding sites by local structural alignment. *Bioinformatics*, 26, 1160–1168, **2010**.

ProBiS - Biotin Carboxylase Homodimer

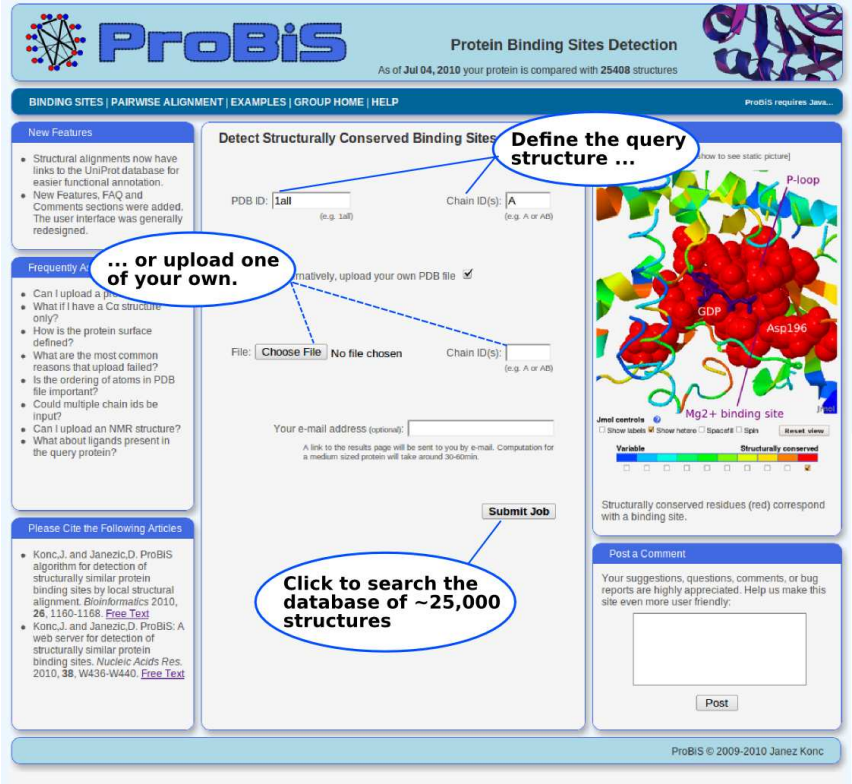


ProBiS - TATA-box binding protein



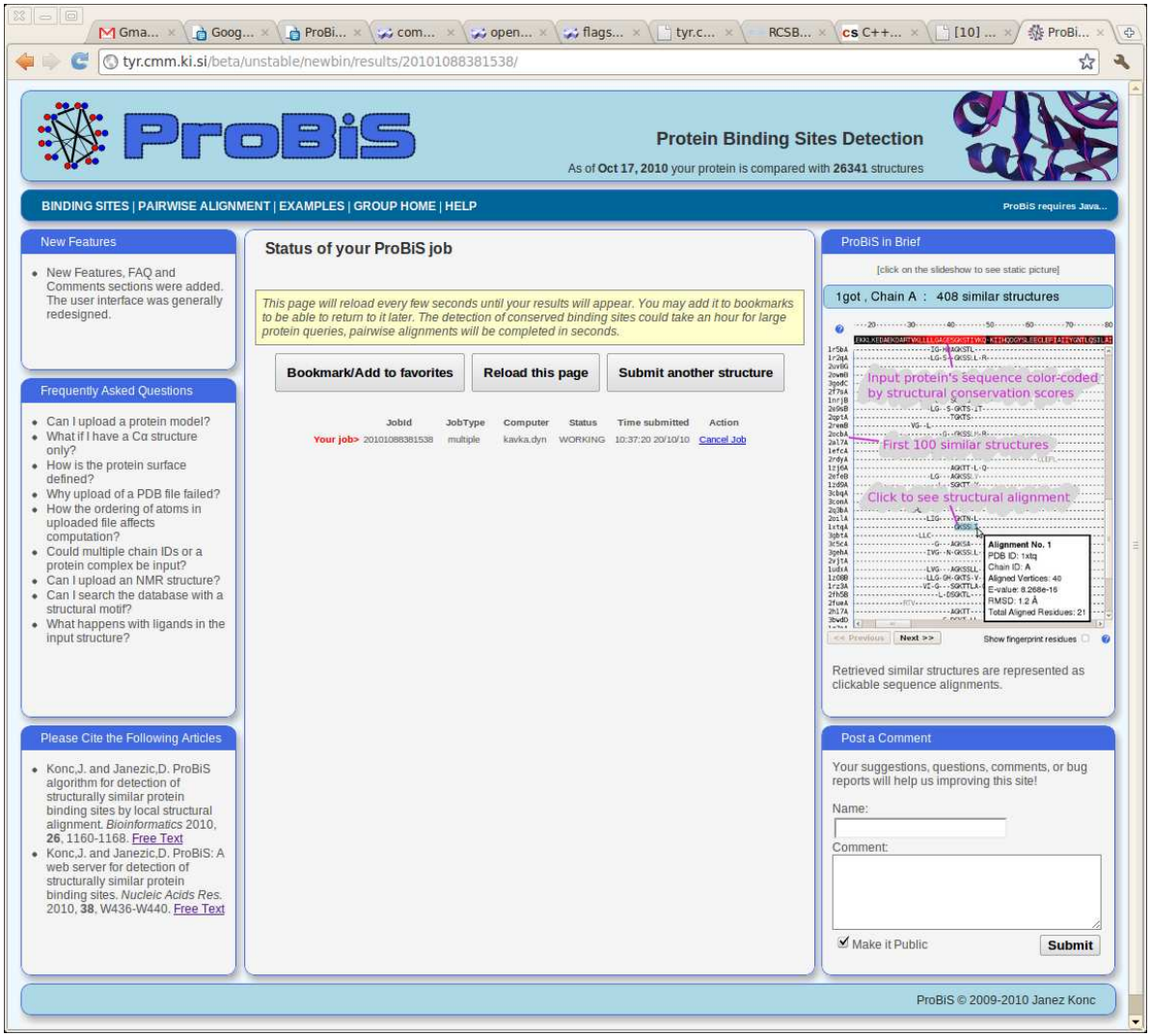
ProBiS - Web Server : http://probis.cmm.ki.si

Input



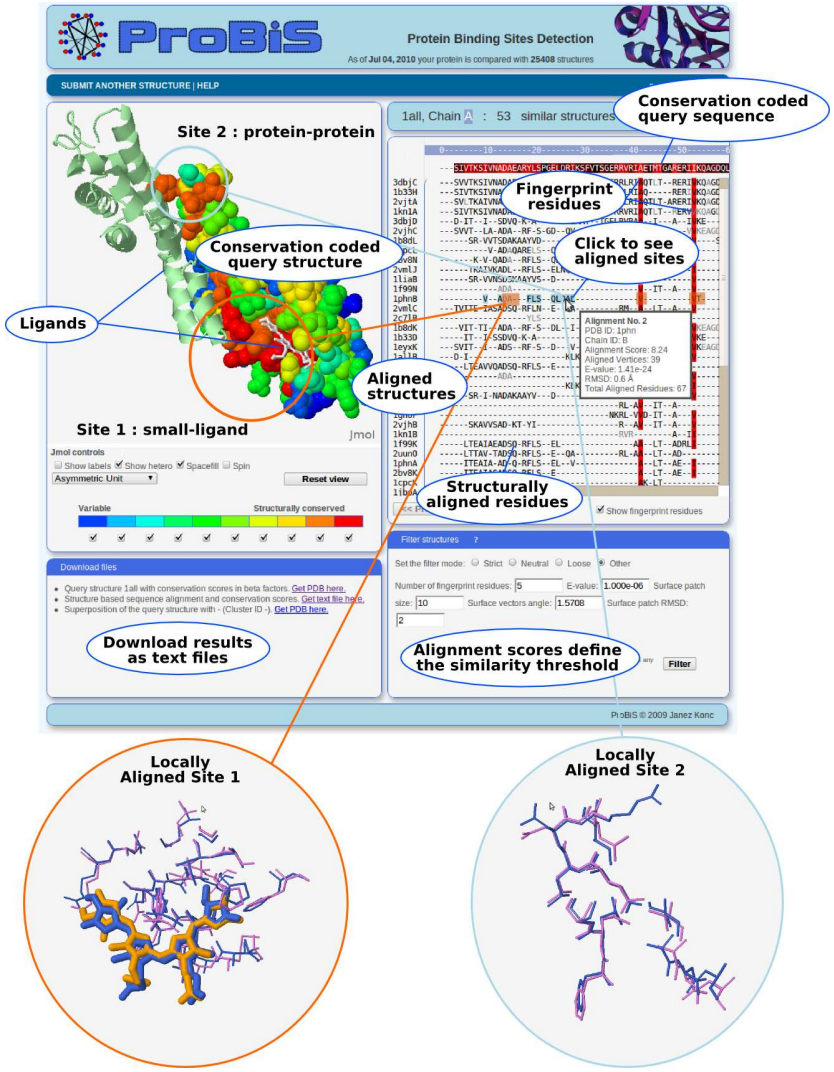
Janez Konc, Dušanka Janežič, ProBis: a web server for detection of structurally similar protein binding sites. *Nucleic Acids Res.*, 38, W436–W440, **2010**.

Run



Janez Konc, Dušanka Janežič, ProBis: a web server for detection of structurally similar protein binding sites. *Nucleic Acids Res.*, 38, W436–W440, **2010**.

Output



Janez Konc, Dušanka Janežič, ProBis: a web server for detection of structurally similar protein binding sites. *Nucleic Acids Res.*, 38, W436–W440, **2010**.

ProBiS Link: RCSB PDB & CCL

ProBiS strežnik (http://probis.cmm.ki.si) je bil na povabilo avtorjev PDB baze (Protein Data Bank, http://www.rcsb.org) uvrščen na listo orodij za analizo proteinskih struktur na RCSB Protein Data Bank spletni strani:

http://www.rcsb.org/pdb/static.dop?general_information/web_links/structure_classification.html

Tu so na enem mestu zbrani najbolj uspešni programi, ki se uporabljajo za klasifikacijo novih, še neopredeljenih proteinov, predvsem tistih, iz projektov strukturne genomike.

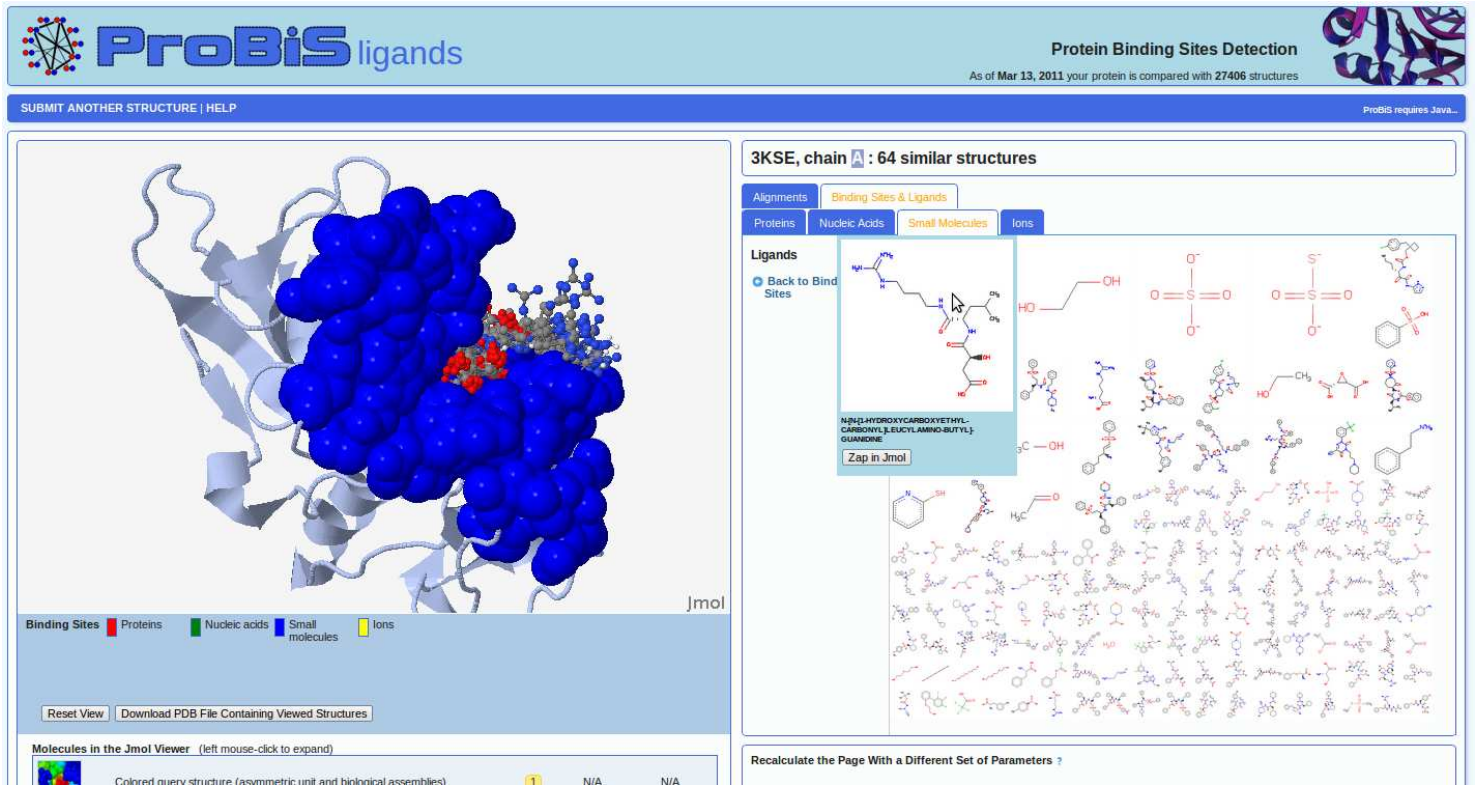
Zaradi izjemne odmevnosti RCSB spletne strani, so na povabilo CCL (Computational Chemistry List) spletne strani, web server ProBiS uvrstili tudi na seznam računalniških orodij za analizo proteinov:

http://www.ccl.net/chemistry/links/software/index.shtml.

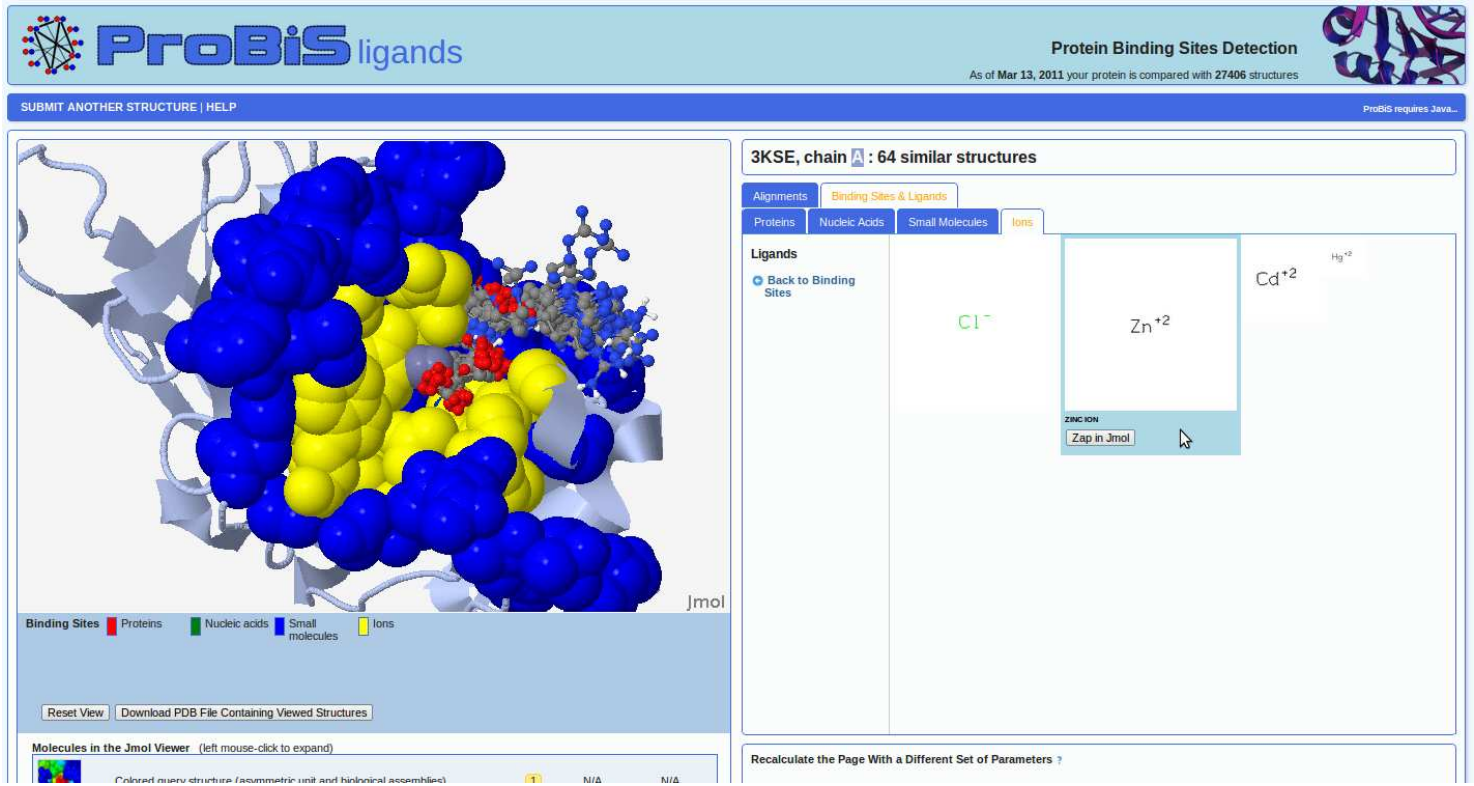
ProBiS - 2012 Web Server

- Hitrejše računanje
- Vnaprej izračunani rezultati
- Izboljšan uporabniški vmesnik
- Web programska orodja
- Metodološke izboljšave

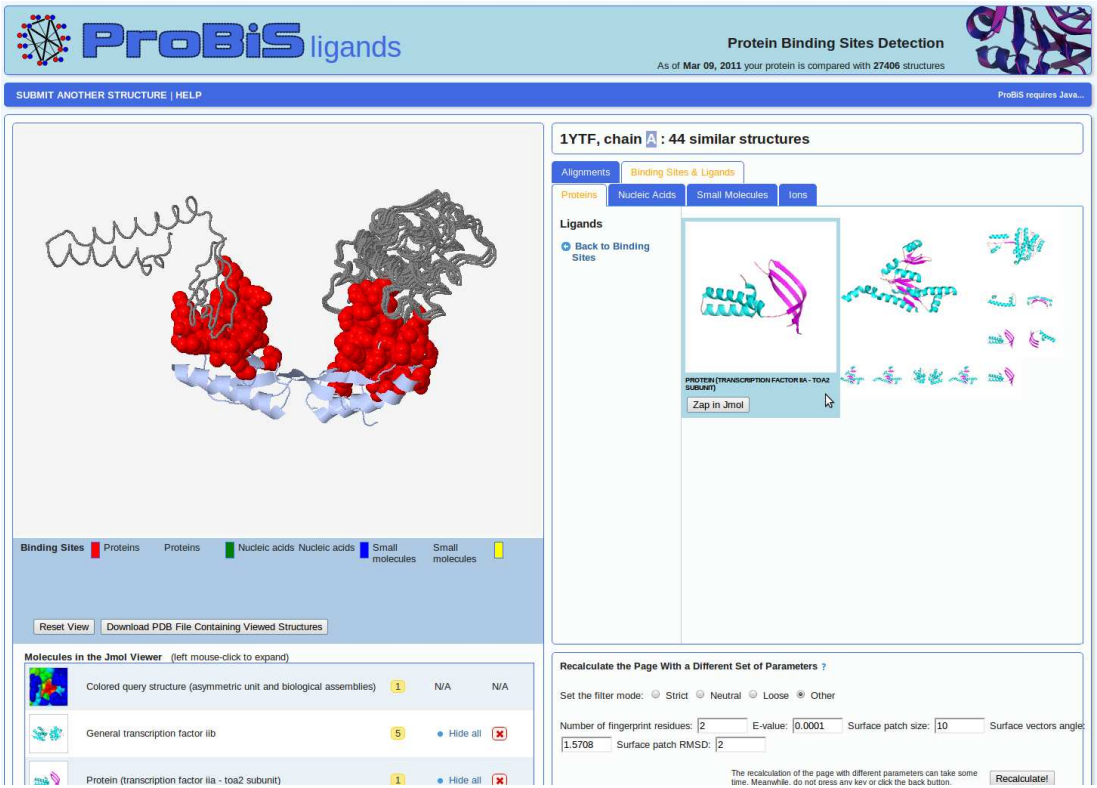
ProBiS - Ligands - Web Server



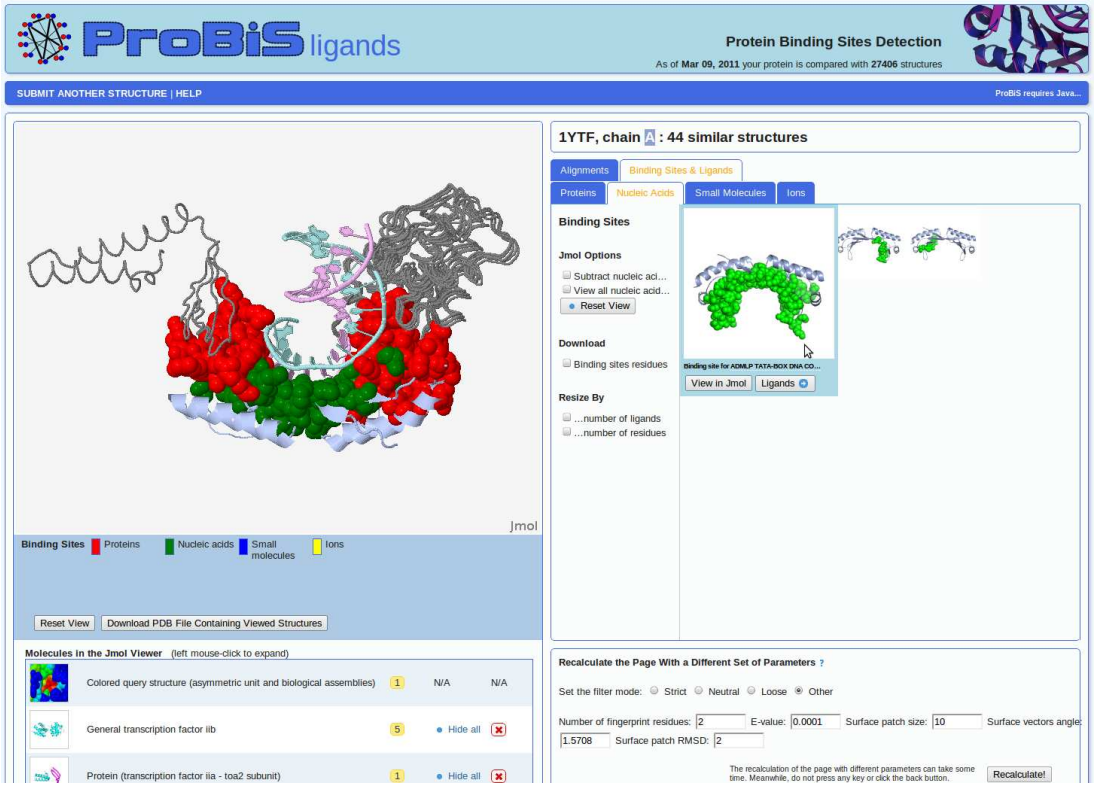
ProBiS - Ligands - Web Server



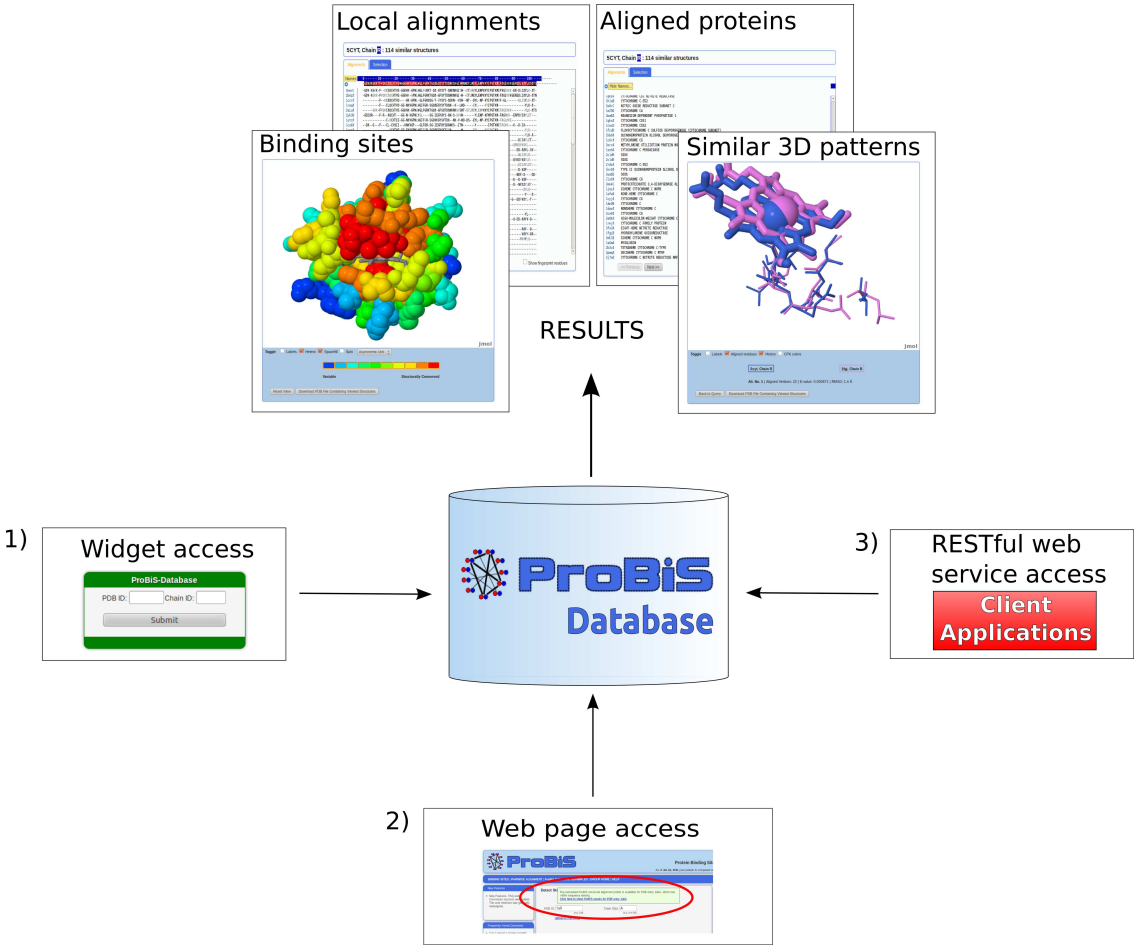
ProBiS - Ligands - Web Server



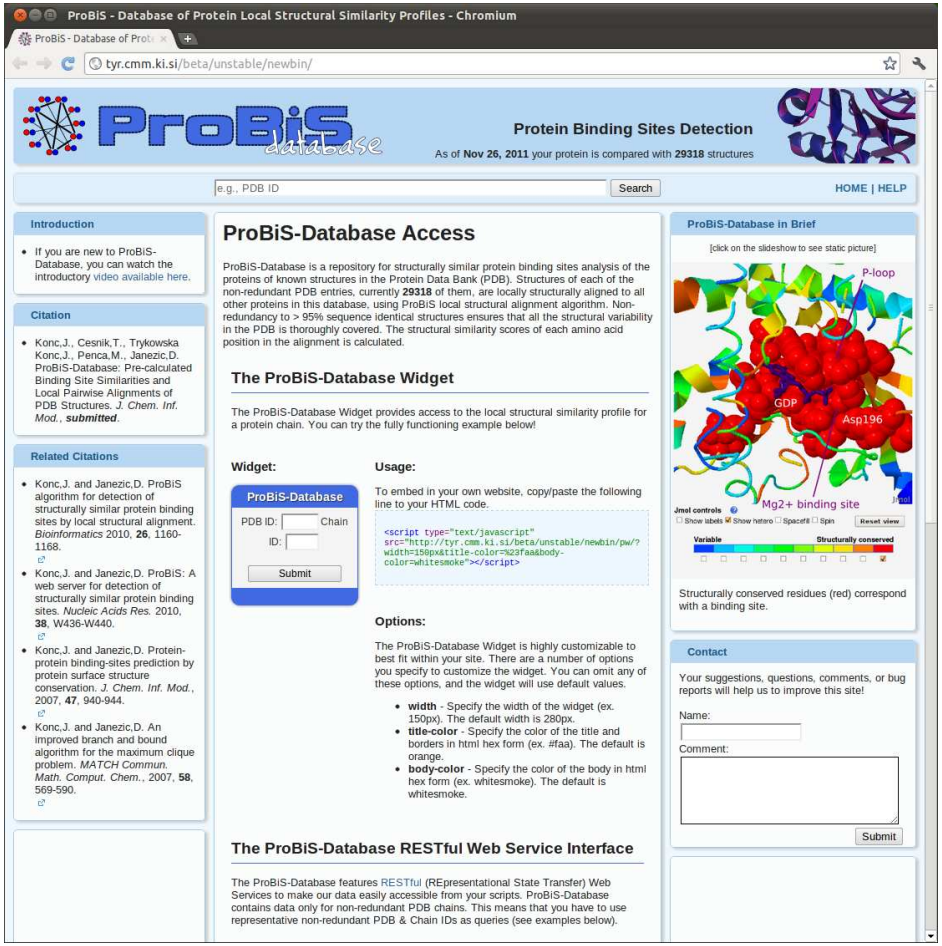
ProBiS - Ligands - Web Server



ProBiS-Database

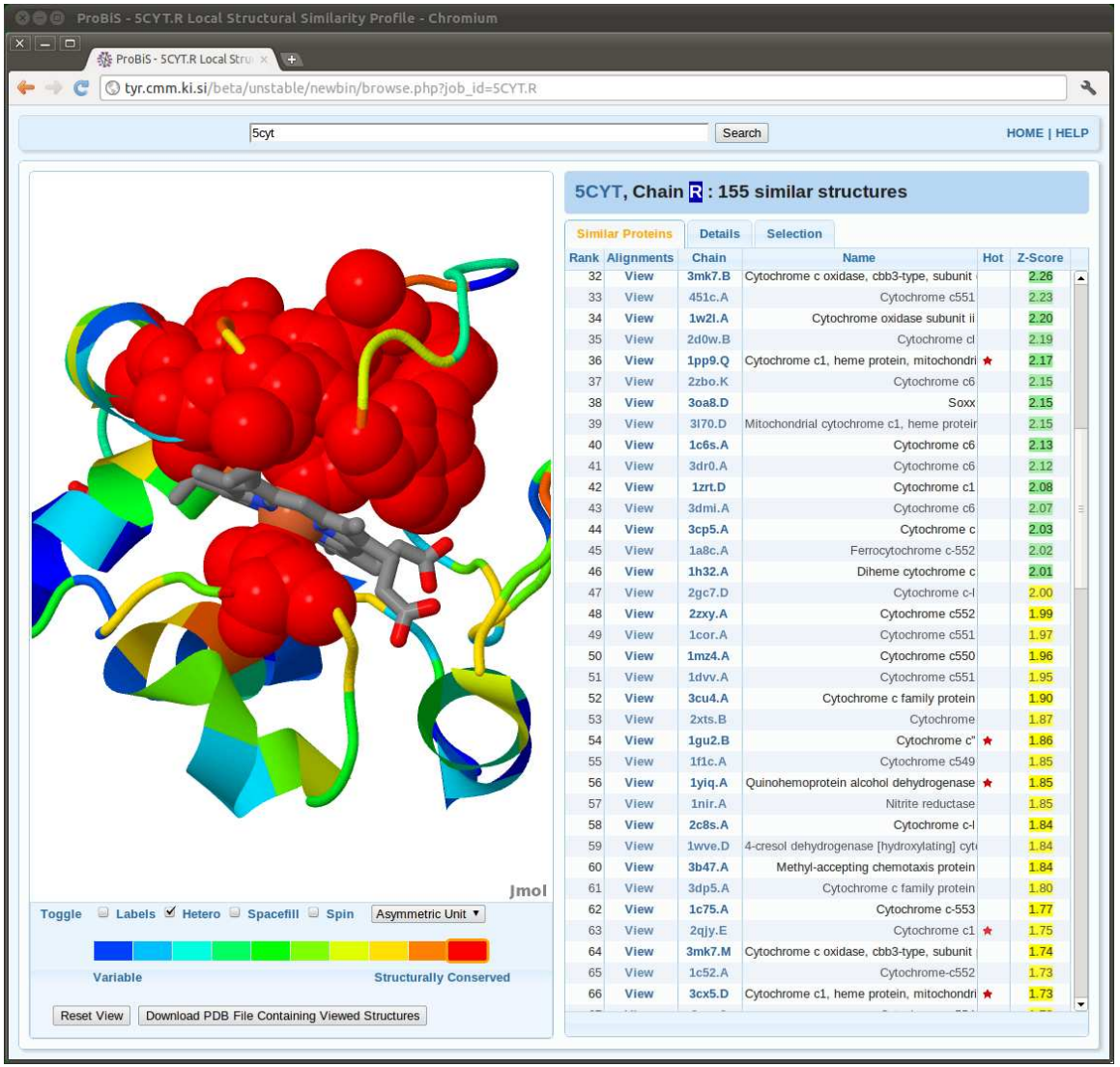


ProBiS-Database



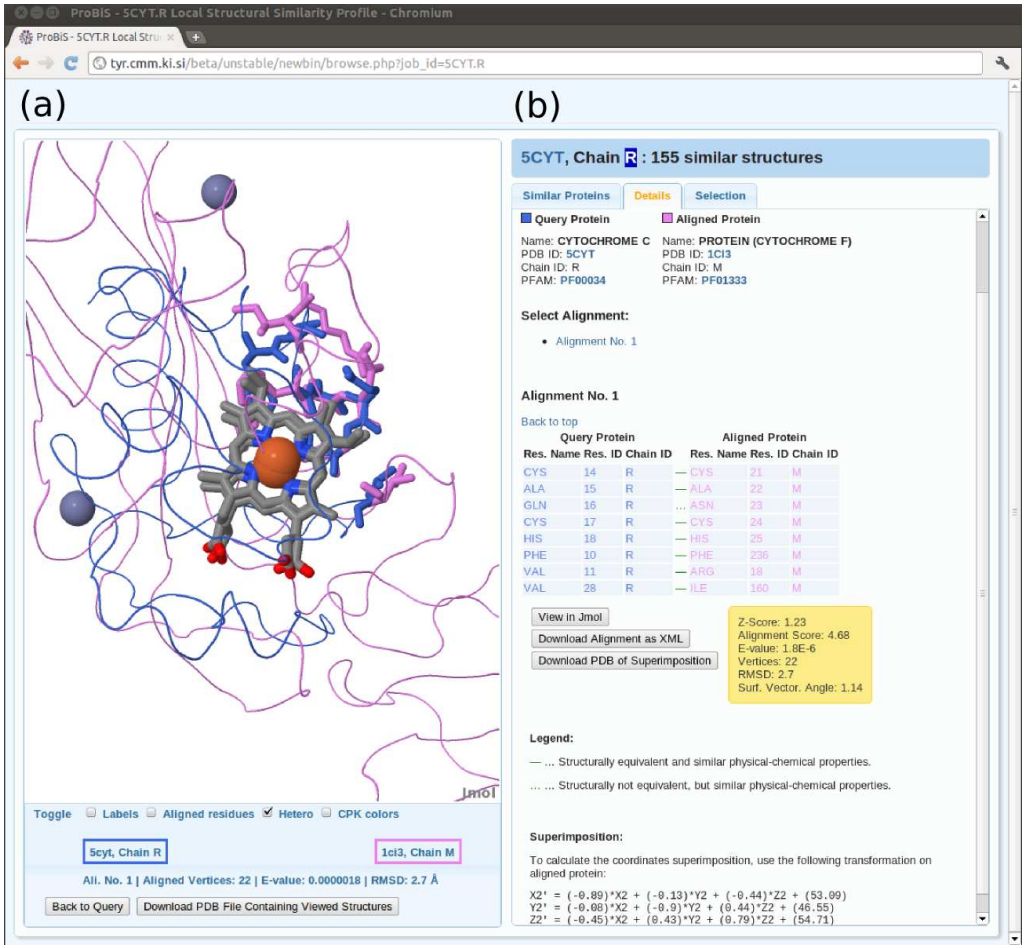
Janez Konc, Tomo Česnik, Joanna Trykowska Konc, Matej Penca and Dušanka Janežič, ProBiS-Database: Pre-calculated Binding Site Similarities and Local Pairwise Alignments of PDB Structures *JCIM*, Submited, 2011.

ProBiS-Database



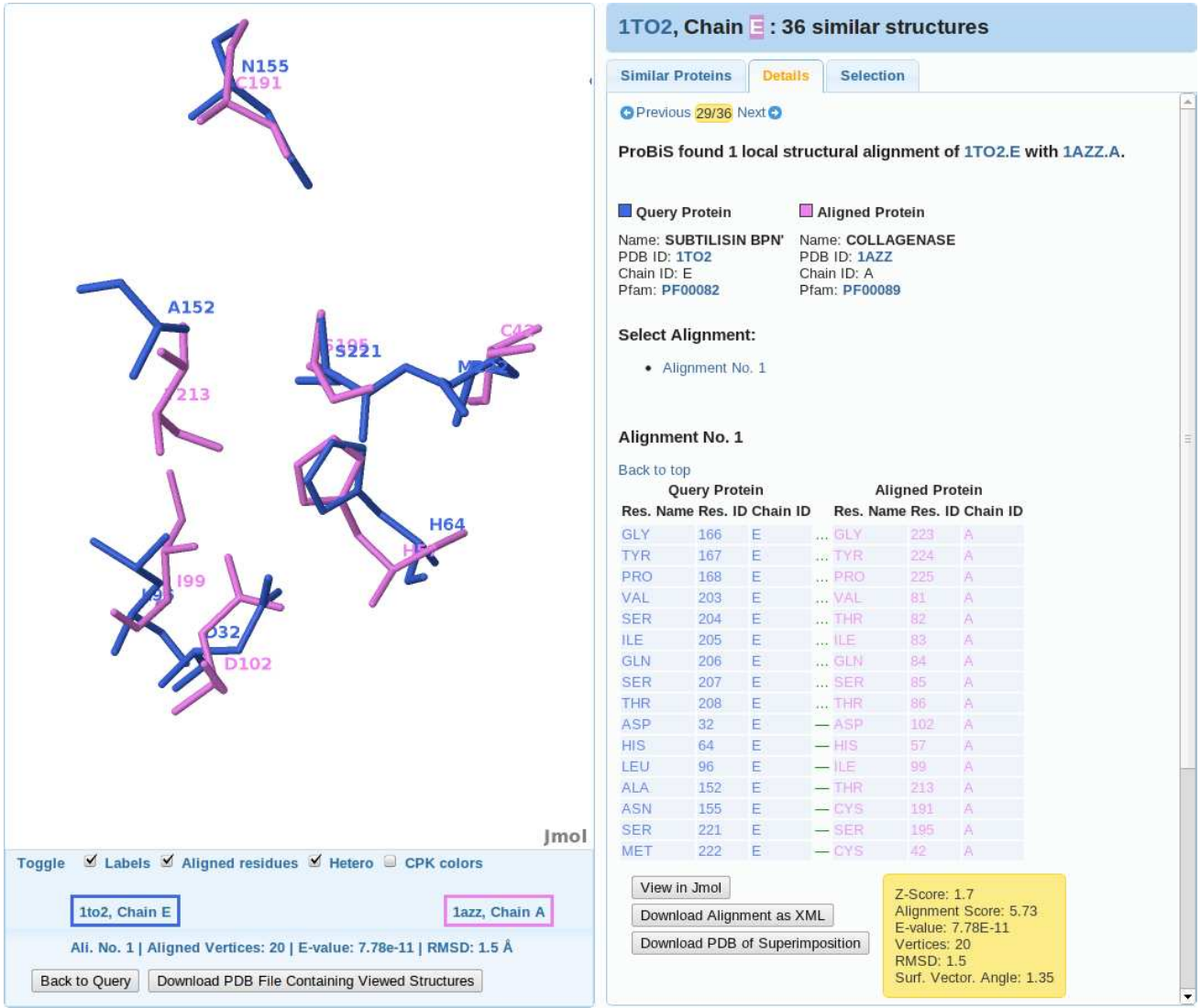
Local structural similarity web page for cytochrome c query protein

ProBiS-Database



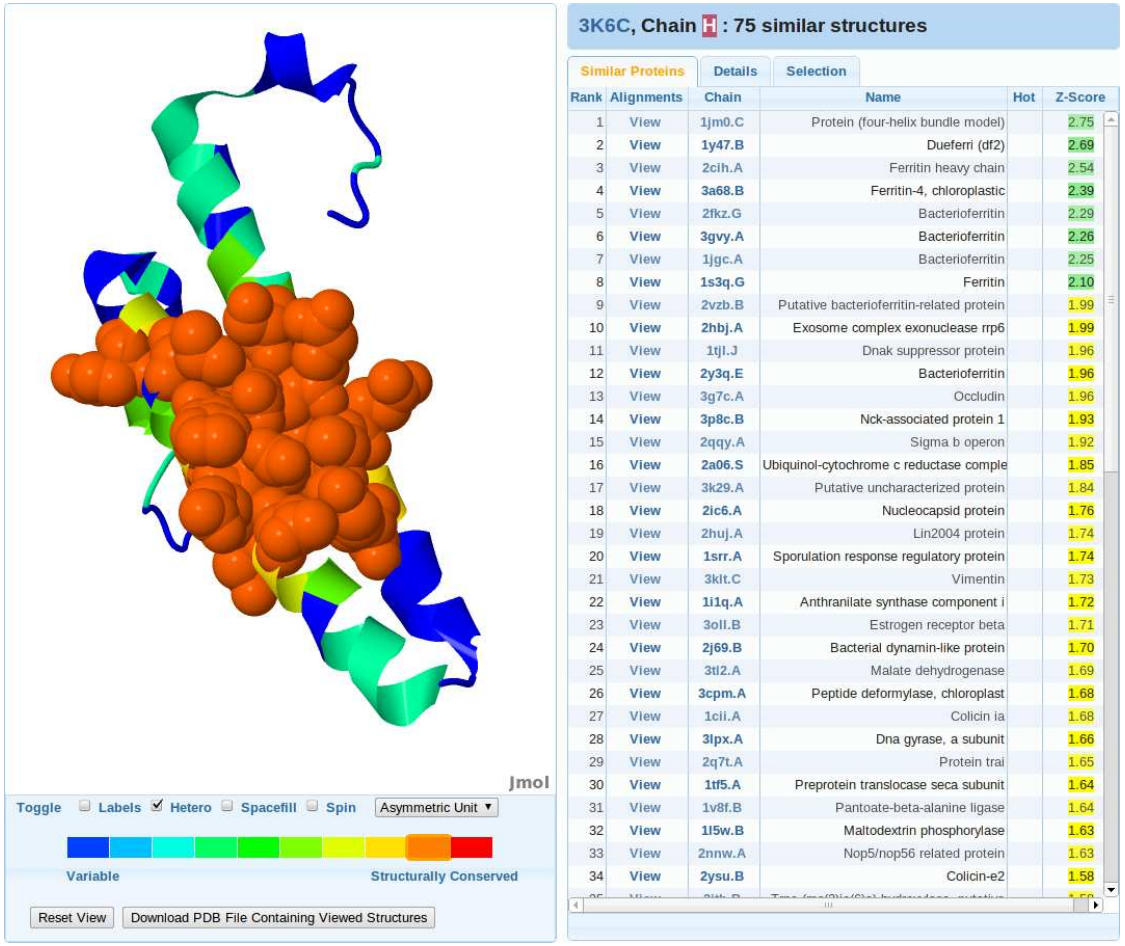
Similar binding sites in protein structures of different Pfam families - cytochrome

ProBiS-Database



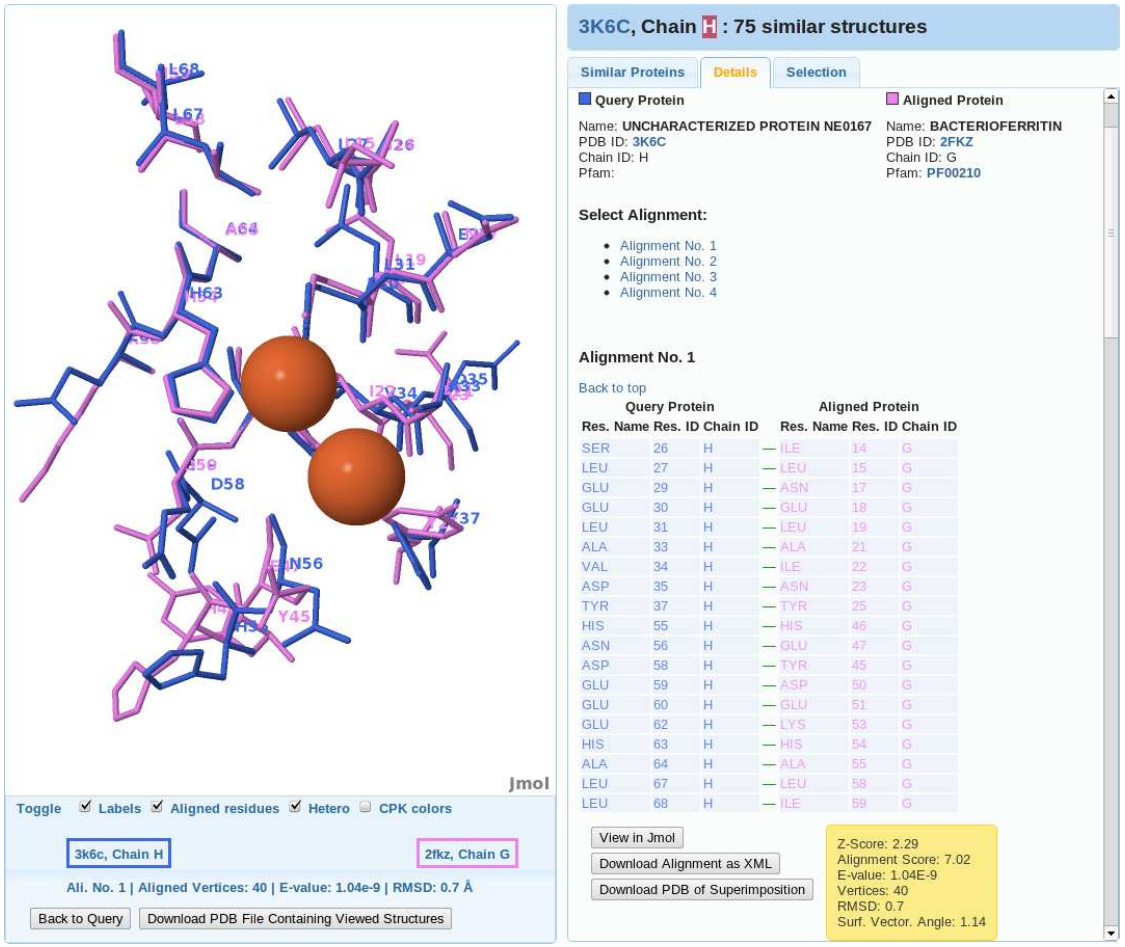
Detection of Convergent Evolution in PDB structures - subtilisin and trypsin

ProBiS-Database



Functional annotation of uncharacterized proteins - putative binding site

ProBiS-Database

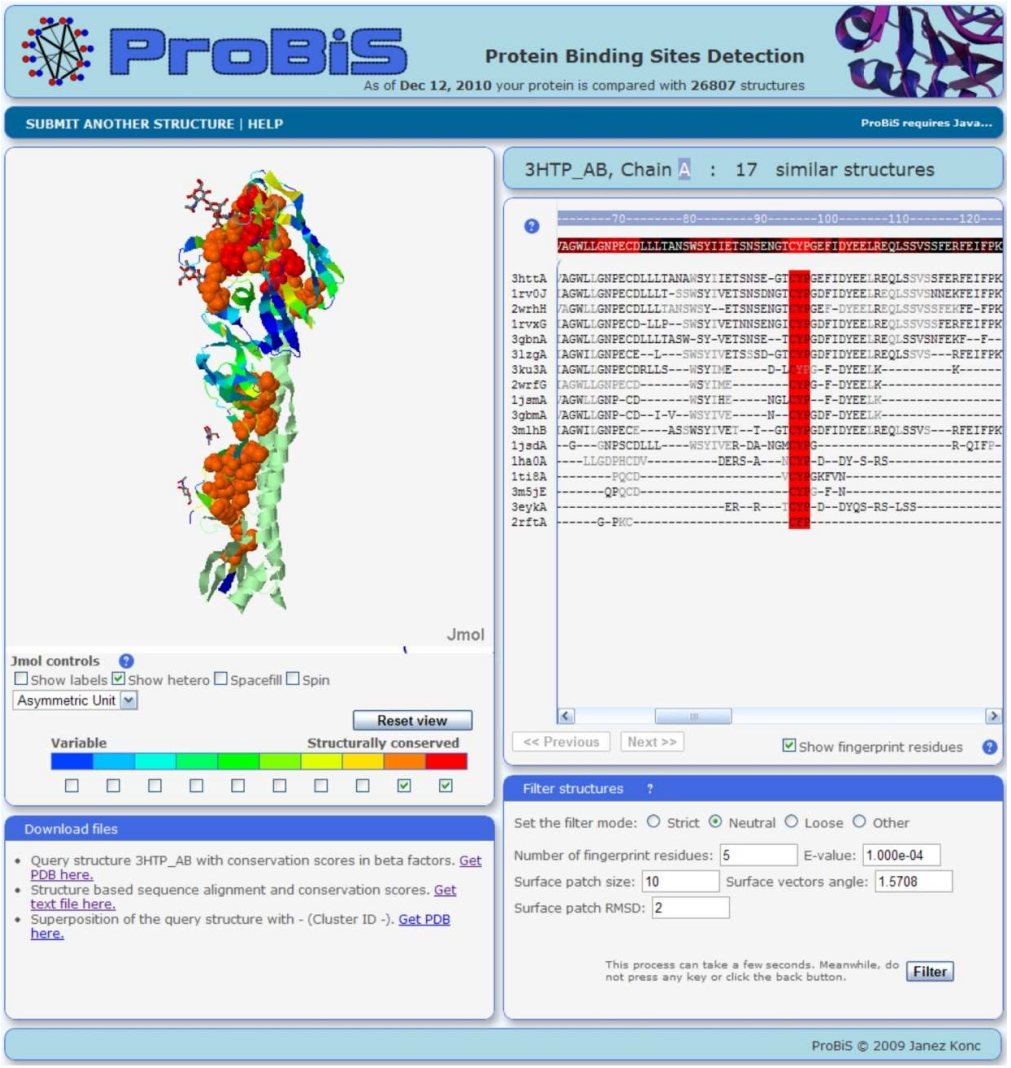


Functional annotation of uncharacterized proteins - superimposition of putative binding site in query protein and known Fe2+

Uporaba ProBiS orodij za razvoj novih zdravil

- Hemagglutinin
- ProBiS in proteinske točkovne mutacije
- Sodelovanje s farmacevtsko tovarno LEK

ProBiS - Hemagglutinin primer

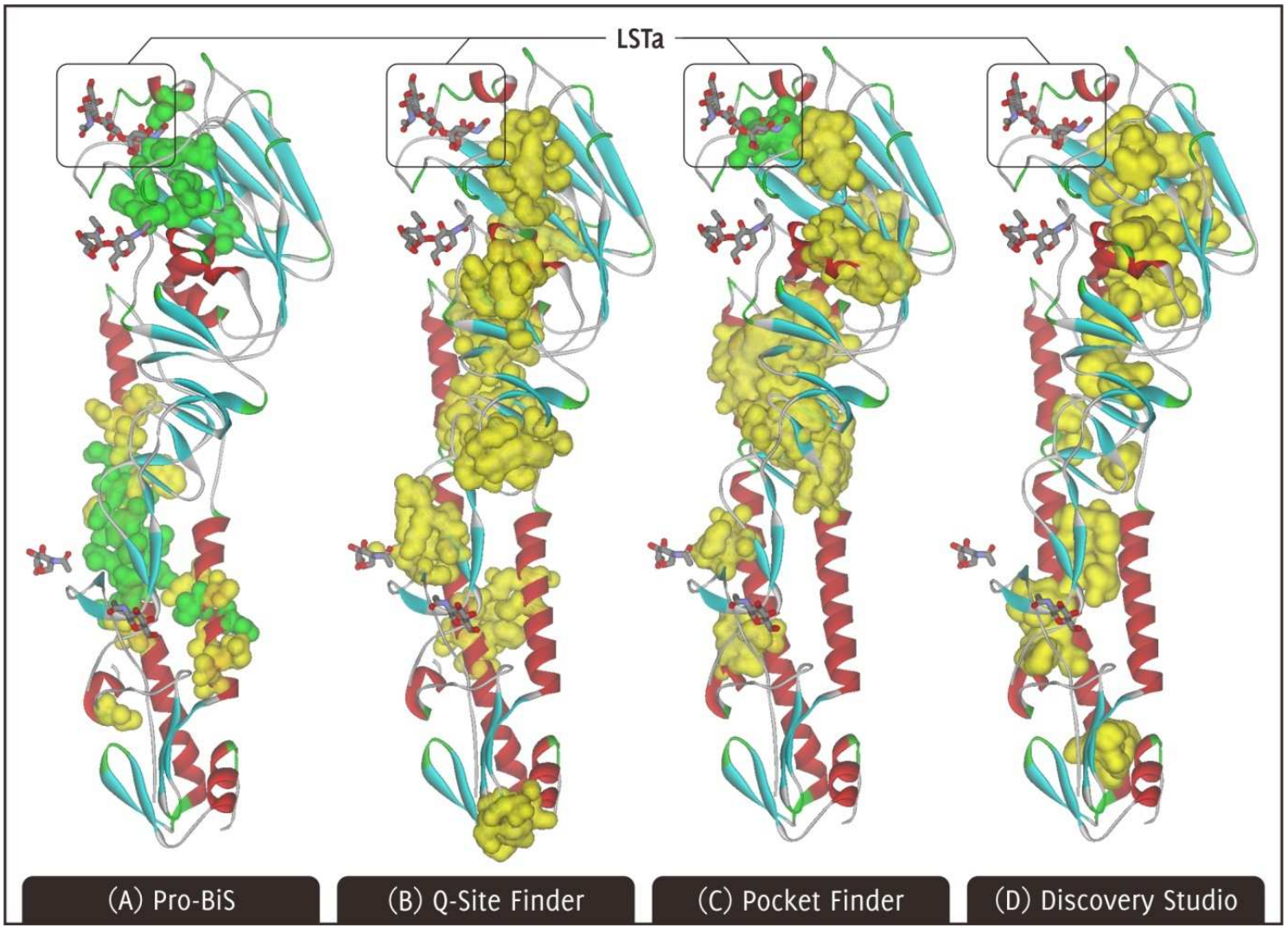


ProBiS - Hemagglutinin primer

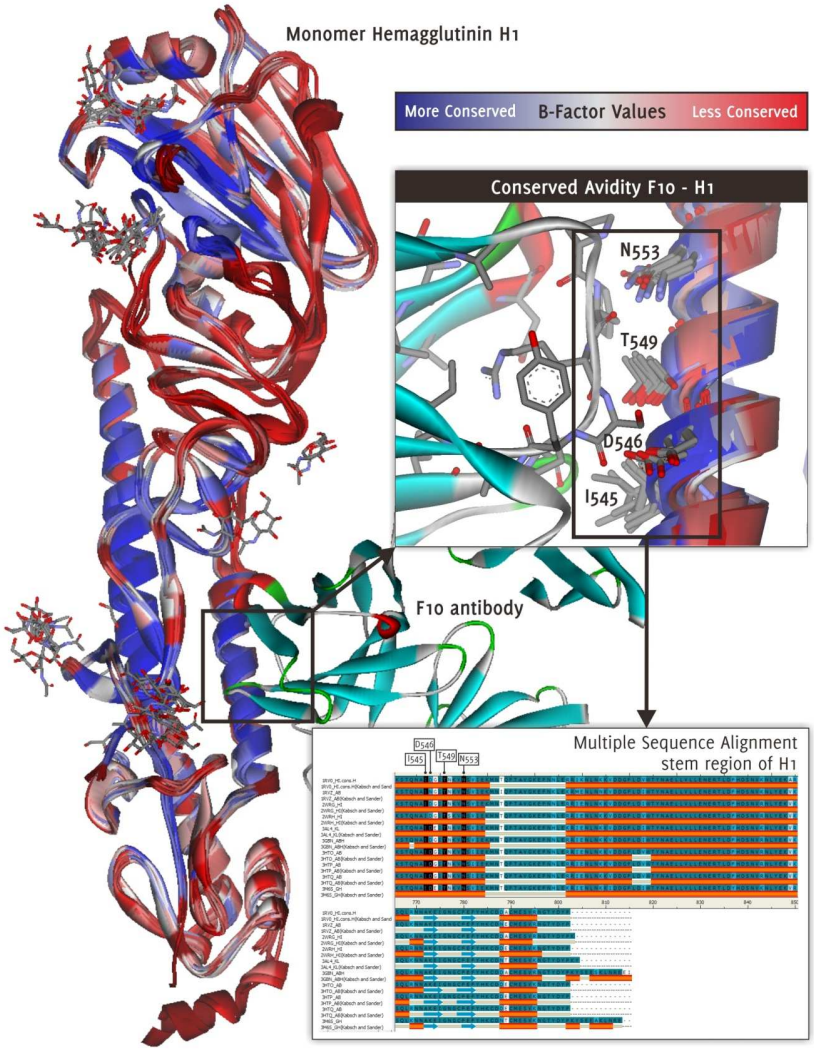
Table 1. PDB structures used in conserved residues prediction using ProBiS.

Subtype	PDB ID_CHAIN	Strain	Complexed with
H1	3AL4_KL	A/CALIFORNIA/04/2009(H1N1)	-
	3M6S_GH	A/DARWIN/2001/2009(H1N1)	-
	2WRG_HI	A/BREVIGMISSION/1/1918(H1N1)	-
	2WRH_HI	A/MALLARD/ALBERTA/35/1976(H1N1)	-
	3HTO_AB	A/WDK/JX/12416/2005(H1N1)	-
	3HTP_AB	A/WDK/JX/12416/2005(H1N1)	LSTa
	3HTQ_AB	A/WDK/JX/12416/2005(H1N1)	LSTc
	3GBN_AB	A/SOUTH CAROLINA/1/1918(H1N1)	Fab CR6261
	1RVZ_AB	A/PUERTORICO/8/34(H1N1)	LSTc
	1RV0_HI	A/SWINE/IOWA/30	LSTa
H2	2WR0_B	UNIDENTIFIED INFLUENZA VIRUS	-
	2WR7_B	A/SINGAPORE/1/1957(H2N2)	-
	2WRF_F	A/CHICKEN/POTSDAM/4705/1984(H2N2)	LSTc
	3KU3_AB	A/JAPAN/305/1957 (Q226, G228)	-
	3KU5_AB	A/JAPAN/305/1957 (L226, S228)	-
H3	1EO8_A	A/AICHI/68 (H3N2)	Fab BH151
	2VIU_A	A/X-31(H3N2)	-
H5	1JSM_A	A/DUCK/SINGAPORE/3/97	-
	2FK0_A	A/VIETNAM/1203/2004(H5N1)	-
	3FKU_A	Not mentioned	Neutralizing antibody F10
	3GBM	A/VIET NAM/1203/2004(H5N1)	Fab CR6261
H7	1TI8_A	A-TURKEY-ITALY-02	-
	3M5H_A	A/ENVIRONMENT/NEW YORK/30732-1/2005(H7N2)	-
H9	1JSD_A	A/SWINE/HONG KONG/9/98	-

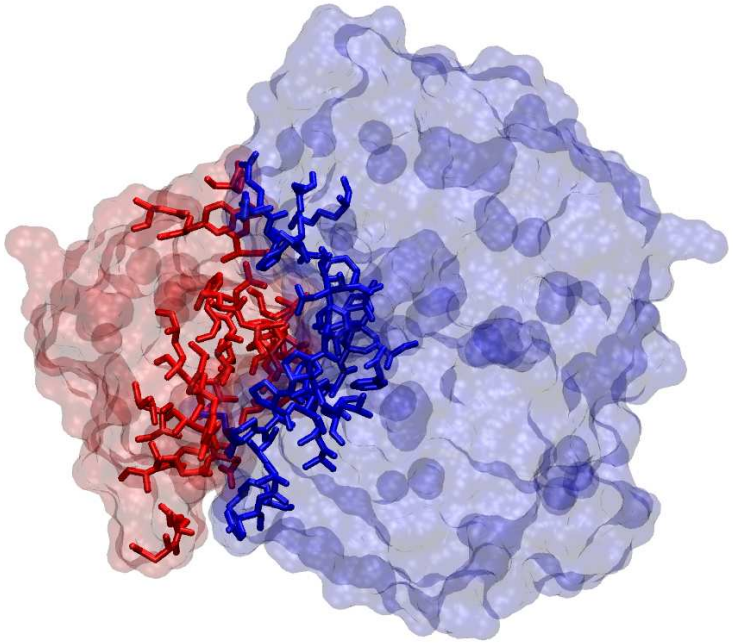
ProBiS - Hemagglutinin primer



ProBiS - Hemagglutinin primer

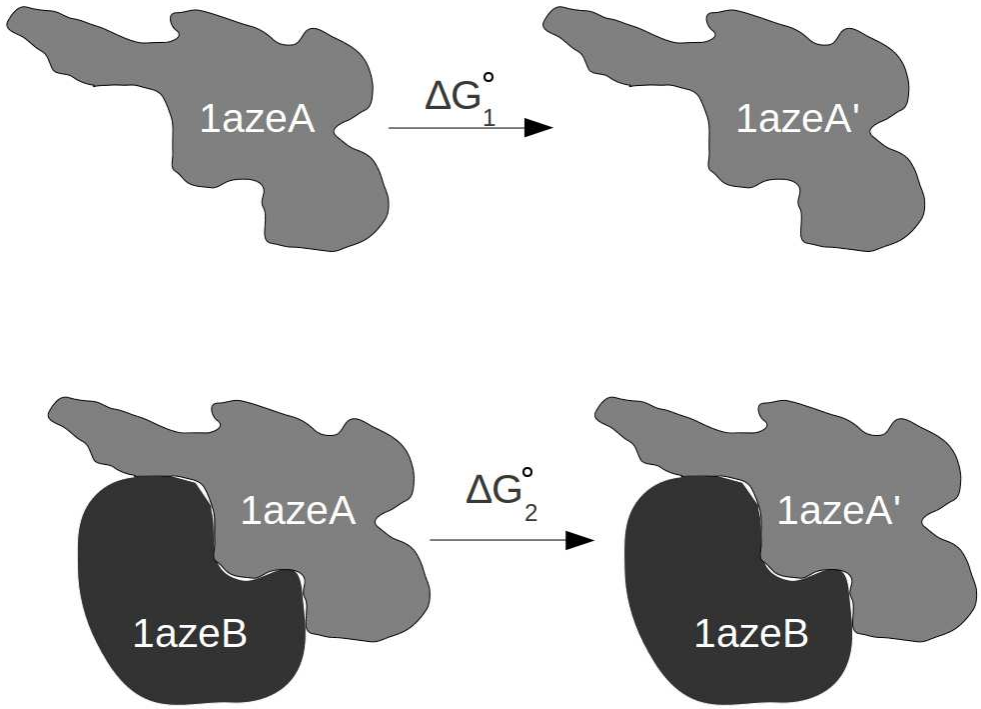


ProBiS in proteinske točkovne mutacije



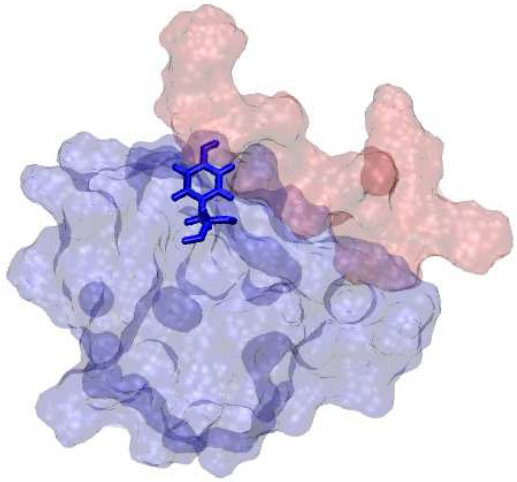
Nejc Carl, Milan Hodošček, Janez Konc, Bernard R. Brooks, and Dušanka Janežič, Interaction Free Energy Calculation of Protein point Mutations, *In preparation*.

ProBiS in proteinske točkovne mutacije



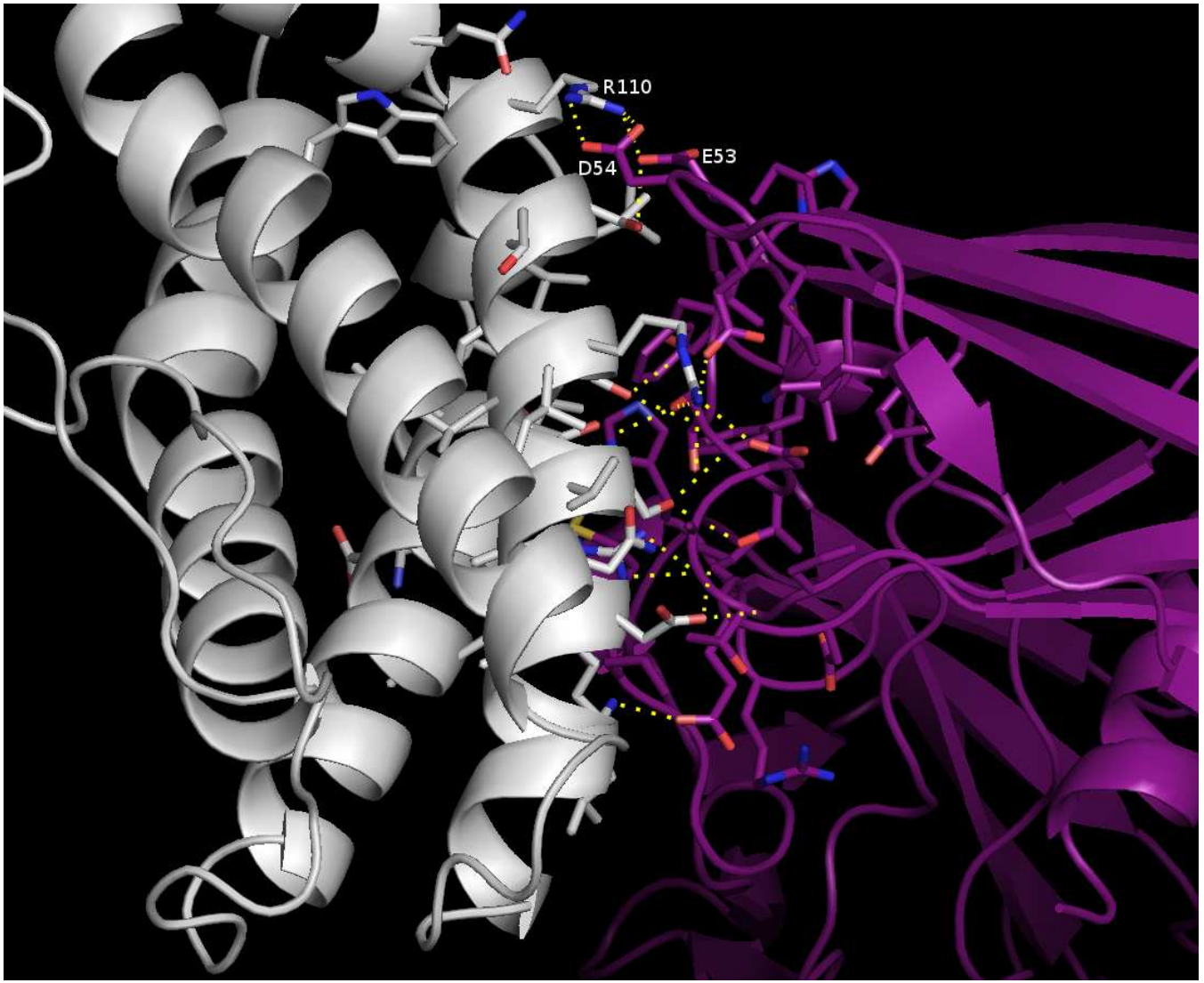
Nejc Carl, Milan Hodošček, Janez Konc, Bernard R. Brooks, and Dušanka Janežič, Interaction Free Energy Calculation of Protein point Mutations, *In preparation*.

ProBiS in proteinske točkovne mutacije



Nejc Carl, Milan Hodošček, Janez Konc, Bernard R. Brooks, and Dušanka Janežič, Interaction Free Energy Calculation of Protein point Mutations, *In preparation*.

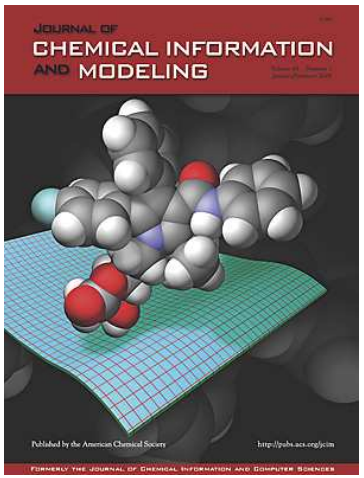
Sodelovanje s farmacevtsko tovarno LEK



Prihodnost

- Še naprej ostati med vodilnimi strokovnjaki v svetu na področju razvoja molekularnega modeliranja.
- Še naprej prenašati svoje znanje na mlajše generacije preko raziskovalnih in pedagoških aktivnosti - mentorstev.
- Še naprej uspešno poučevati na Univerzi na Primorskem, Fakulteti za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije.

Journal of Chemical Information and Modeling
An American Chemical Society Publication



http://pubs.acs.org/

JCIM IF(2010) = 3.822

2/94 v kategoriji Computer Science, Information Systems

Dušanka Janežič, Associate Editor
National Institute of Chemistry, Hajdrihova 19, SI-1000 Ljubljana, Slovenia
E-mail: dusa@jcim.acs.org

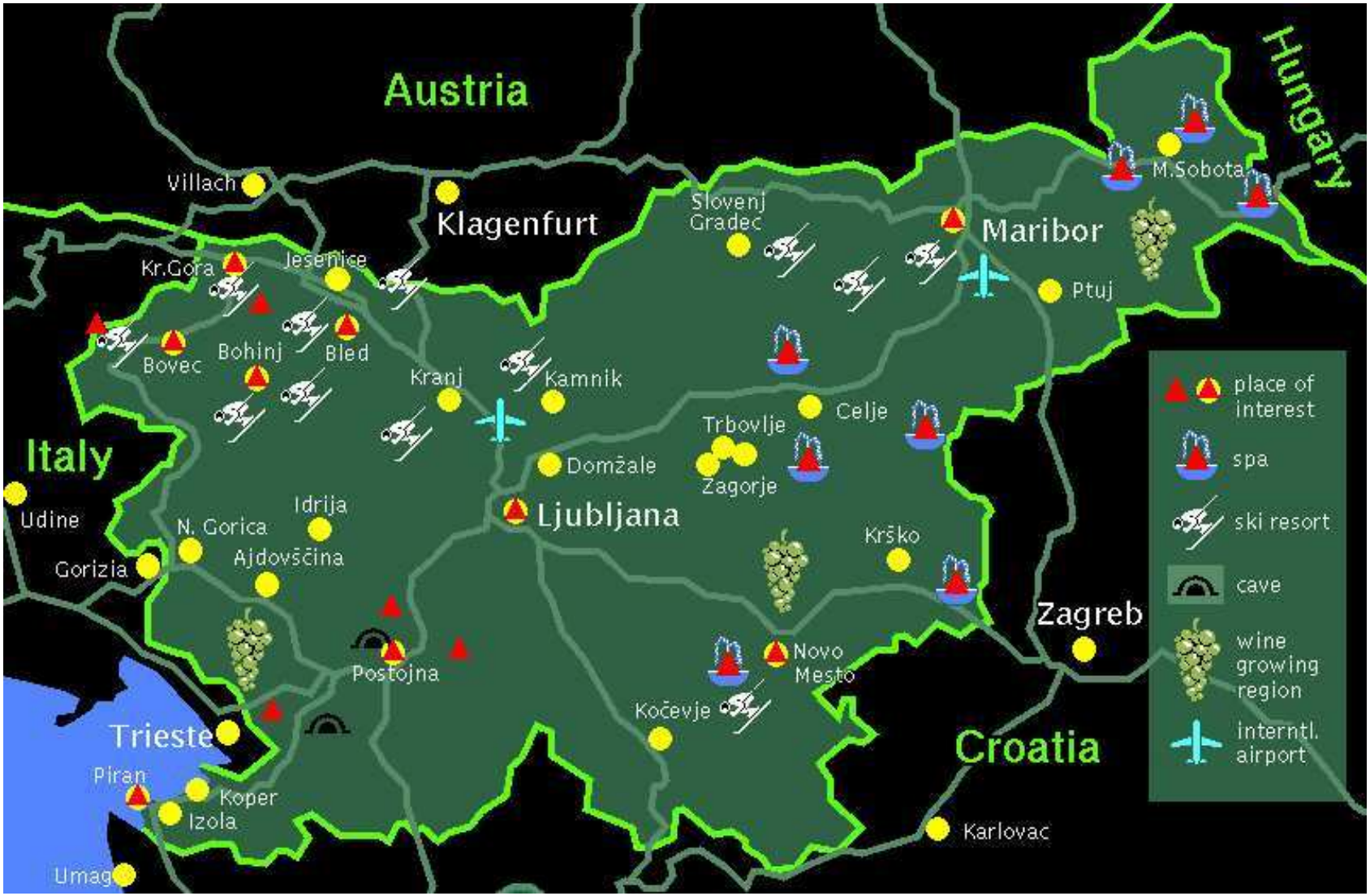
Zahvale

Gredo predvsem

- moji ljubeči družini
- mojim izjemnim sodelavcem
- mojim odličnim prijateljem
- in prijaznim financerjem

ter vsem vam za izkazano pozornost.

Zemljevid Slovenije



ProBiS na You Tube