



Kako matematika pomaga pri razvoju novih zdravil

Proteinski inženiring Laboratorij za molekularno modeliranje na Kemijskem inštitutu nadgrajuje uspešni algoritem ProBiS

ProBiS je računalniški algoritem za razvoj zdravil, ki farmaceutom omogoča nove poglede na že znane zadeve in lahko pomeni tudi bližnjico do novih zdravil. V laboratoriju za molekularno modeliranje na Kemijskem inštitutu v Ljubljani, kjer so razvili ProBiS, pa v zvezi s tem še niso rekli zadnje besede.

»Začelo se je s čisto matematiko, nadaljevalo s kemijo in računalništvom, na koncu pa nas je vse skupaj privedlo v farmacijo,« pravi vodja laboratorija prof. dr. Dušan Janežič. Algoritem omogoča raziskovalcem, da ugotovijo, kje na površini molekule se bo protein vezal z drugim proteinom. Ta vezavna oziroma receptorska mesta so za farmacevte še posebno zanimiva, ker so napačne vezave običajno vzrok bolezni. Če torej poznajo mesto vezave proteina, lahko z ustrezno učinkovino bodisi blokirajo bodisi omogočijo ustrezno kemijsko reakcijo.

Kaj zmore algoritem ProBiS

Vse skupaj je na računalniškem zaslonu, kjer so proteinska vezavna mesta obarvana z različnimi barvami, danes videti precej enostavno. Vendar pot do algoritma ProBiS ni bila lahka. »V bistvu je šlo za srečno naključje. S hrvaškimi kolegi sem leta 2007 napisala knjigo o grafih v kemiji. Ker so matematični pristopi pri grafih zelo uporabni tudi za reševanje problemov v farmaciji, so se odločili, da bodo naredili algoritem za izračun površine proteina. Ta je precej raznolika, ustreznega algoritma za določanje te površine pa ni bilo, zato se je kolega doc. dr. Janez Konc lotil dela. Farmacevte zanimajo lastnosti proteinov, kot so vezava vode, polarnost ipd. Na koncu nam je z algoritmom ProBiS (*Protein Binding Sites*) uspelo zajeti lokalno, globalno in strukturno prileganje proteinov.«

Ko odpraviš en problem, se običajno pojavi drugi. Zdaj je bilo treba te proteine spraviti v nekakšno strukturno mrežo, da bi jih lahko primerjali z bazo, v kateri je skoraj 80.000 znanih proteinov. Še lani je računalnik za to potreboval od 30 do 90 minut, pred kratkim izboljšana različica

algoritma pa je čas iskanja skrajšala na vsega poldrugo minuto. Potem so s kolegi z Inštituta Jožef Stefan razvili vzporedno verzijo algoritma, ki omogoča še hitreše iskanje po proteinski zbirki podatkov PROBIS, razviti pred kratkim. »Čas je zelo pomemben. Reprezentativnega predstavnika proteinskega razreda zdaj dobimo v prvem koraku tako, da podatkovno bazo 80.000 proteinskih struktur zmanjšamo na približno 28.000. Potem dobimo vezavno mesto za določen protein že v treh do petih sekundah,« pravi dr. Janežičeva.

Naslednji korak, ki čaka skupino njenih sodelavcev, večinoma mlajših od 30 let, je še pomembnejši. Zdaj algoritem ProBiS ugotovi, kje je receptorsko mesto proteina, in spletni strežnik ProBiS poišče ustrezne proteinske povezave iz nabora podatkov, v prihodnje pa želijo farmaceutom omogočiti še nekaj: opozoriti ne le, kje se veže, temveč tudi, kaj se veže. Trenutno za Lek preiskujejo neko že znano in uveljavljeno zdravilo, ki bi bilo morda z drugačno proteinsko vezavo lahko uporabno še za zdravljenje kakšne druge bolezni.

Zgodba se je začela leta 1988, ko je Dušan Janežič odšla na doktorski študij v ZDA. Molekularno modeliranje je bilo v tistem času še v povojih, na NIH (*National Institutes of Health*) pa so prav tedaj iskali matematika z znanjem kemije. V okviru obsežnejše študije se je ukvarjala s simulacijami gibanja proteinov. »Na NIH so imeli takrat zelo zmogljiv računalnik IBM, na katerem sem lahko delala razne simulacije gibanja proteinov. Moj prvi članek od treh, ki sem jih o tem objavila, je še danes najbolj citirani članek Kemijskega inštituta. Nekateri članki mojih kolegov

»V ZDA znanstvenika cenijo, tudi če je iz Slovenije in tudi če je ženska, ki se ukvarja z matematiko.«

imajo sicer več citatov, vendar ne z naslova Kemijskega inštituta, temveč z naslova univerze ali inštituta, kjer so opravljali raziskavo.«

Ameriko so naredili kar doma

Z njenim delom so bili na NIH tako zadovoljni, da ji je direktor ob koncu raziskave za nagrado podaril povsem nov računalnik. Razvoj informatike v ZDA je bil namreč v letih, ko je v Sloveniji še malokdo uporabljal računalnik, tako velik, da je naprava za zahtevnega naročnika že – zastarala. Dušan Janežič je na Kemijski inštitut leta 1989 pripeljala računalnik VaX III, ki ga pri nas še ni bilo. Kot je v šali rekel raziskovalec na NIH Richard Feldman: »S tem boste podvojili računalniško zmogljivost vaše države.« Na srečo se je akademik Dušan Hadži že takrat zavzemal za uvedbo računalništva, tako da so imeli pred tem na KI že VaX II. Ko so ga dogradili na VaX III in računalnika povezali, smo v Sloveniji dobili prvo računalniško mrežo, leta 1993 pa je bil na njeno pobudo na Kemijskem inštitutu ustanovljen center za molekularno modeliranje.

»Sama se nisem želela preseliti v ZDA. Moja vizija je bila, da moramo Ameriko narediti doma, ko bomo imeli ustrezne razmere, pa bodo vrhunski strokovnjaki, ki sem jih spoznala v tujini, prihajali predavat k nam. Za menoj so šli na doktorski študij še drugi kolegi, tako da imamo že dve desetletji nenehen stik z najboljšimi raziskovalci na našem področju.«

Kako je nastala Vrana

Postavljanje lastnega računalniškega sistema je steklo konec devetdesetih let, ko je začela delovati prva Vrana (*Vzporedni računalnik za akceleracijo numeričnih algoritmov*). Sistem so sestavljali med seboj povezani osebni računalniki. Če je prva delovala zgolj na štirih procesorjih, je bila Vrana 4, ki sta si jo zamislila dr. Milan Hodošček in dr. Urban Borštnik, grajena že na sistemu, v katerem je imel vsak računalnik po šest sedev. Tudi zadnja je sestavljena iz majhnih sistemov, strežnik za ProBiS, kjer obdelujejo proteinska vezavna mesta, pa se imenuje Kavka. »Vrana danes omogoča dolge simulacije, ki v ZDA trajajo tri tedne, pri nas pa tri mesece. Simulacijo membranskih proteinov, ki so bolj zapleteni, smo s kolegi z biotehnične fakultete delali kar tri leta.«

V laboratoriju za molekularno modeliranje raziskujejo tudi molekularno dinamiko. »Ugotavljanje notranjega gibanja molekul je precej zahtevno področje. Nam

je uspelo združiti dva pristopa za obravnavo teh gibanj in tako razviti novo metodo za simulacijo molekulske dinamike SISM (*Split Integration Symplectic Method*), s katero smo ugotavljali ta gibanja, tako da smo lahko analitično opisali rotacijo, translacijo (premikanje molekule levo, desno) in vibracijo molekul. Leta 2005 smo o tem objavili tri zaporedne članke v reviji *Journal Chemical Physics*, v katerih smo simulacijo tekoče vode analitično opisali šestkrat hitreje. Zadnji članek, ki smo ga pravkar oddali s kolegoma **doc. dr. Urbanom Brenom** in **doc. dr. Matejem Praprotnikom**, pa opisuje uporabo te metode za mikrovalovno katalizo. Svetovna zdravstvena organizacija je letos objavila študijo o potencialni nevarnosti sevanja raznih naprav, kot so mobilni, računalniki, mikrovalovne pečice ipd. Mi smo dali v vodo polarne in nepolarne ione ter ugotavljali, kaj se zgodi pod vplivom sevanja. Poskus je precej preprost in ga lahko opravite tudi sami. Če boste dali v mikrovalovno pečico vodo in jo boste skušali zavreti, bo trajalo zelo dolgo, pa še ne bo zavrela. Ko pa vanjo dodate le zrno soli, bo takoj zavrela. To pomeni, da določeni ioni to vodo reorganizirajo, kar potem sproži neke procese. Bolj strokovno povedano: eksperimentalno smo pokazali, da se notranja gibanja

molekul pri tem razcepijo, pri čemer translacija in vibracija ostane na isti temperaturi, medtem ko se rotacija pospeši, ker mikroval segreje protein,« pravi dr. Dušanka Janežič.

Odnos ARRS ostaja neznanka

Zakaj jim na zadnjih dveh razpisih Javna agencija za raziskovalno dejavnost (ARRS) ni odobrila niti enega projekta, pa tudi nobenega mladega raziskovalca, ne razume. »Na agenciji nenehno nekaj seštevajo, delijo, množijo in odštevajo, vedno pa tako, da pride ven tisto, kar želijo. Zakaj našemu laboratoriju kljub uspešno izpeljanim projektom in mednarodnim referencam ne odobrijo novih projektov? Lahko da sem se zaradi predolgega jezika komu zamerila. Morda ne razumejo naših projektov. Zdi pa se, da želijo ukiniti najbolj populzivno skupino.«

Ampak znamenitih točk imate pa verjetno dovolj, vprašamo. »Točke ne štejejo nič, če področje ne dobi denarja za projekte. Vsako leto se uvrstim med desetino naj-

UREDNIŠKO DELO

Journal of Chemical Information and Modeling je druga najvplivnejša revija na področju kemijske informatike in 17. na področju kemije. Glavni urednik je akademik **William Jorgensen** z univerze Yale, njegovi trije pomočniki pa so poleg Dušanke Janežič še **dr. A. J. Hopfinger** iz Nove Mehike in **dr. Wendy Warr** iz Londona. »V povprečju dobim dvesto član- kov na leto, ki mi jih pošlje glavni urednik. Najprej odločim, ali sploh gre v nadaljnjo obdelavo. V tem primeru ga pošljem kvalificiranim recenzentom v pregled, potem pa avtorju sporočimo, ali so potrebna še kakšna dodatna pojasnila oziroma popravki.«

boljših slovenskih raziskovalcev po merilih, ki so jih sami določili s tistimi točkami, kjer štejejo objave, citate, doktorate in ne vem še kaj. Človek bi pričakoval, da to pomeni tudi financiranje področja računsko intenzivnih metod in aplikacij. Vendar ne. Ni čudno, da ljudje od nas pobegnejo drugam, kjer jim projekte odobrijo, četudi imajo manj točk.«

Kako bo s financiranjem področja, ki najbolj opiše delo prof. dr. Dušanke Janežič, v prihodnje, ni jasno. Njena velika želja je, da bi Ljubljana leta 2017 priredila največjo mednarodno konferenco kemikov na svetu WATOC (*World Association of Theoretical and Computational Chemists*). Pravi, da so možnosti za pridobitev organizacije precejšnje, čeprav je konkurenca huda. Iz Evrope se za organizacijo tega valedogodka potegujejo München, Oslo in Dubrovnik, poleg njih pa še kanadski Vancouver ter indijski Hyderabad.

M. R.

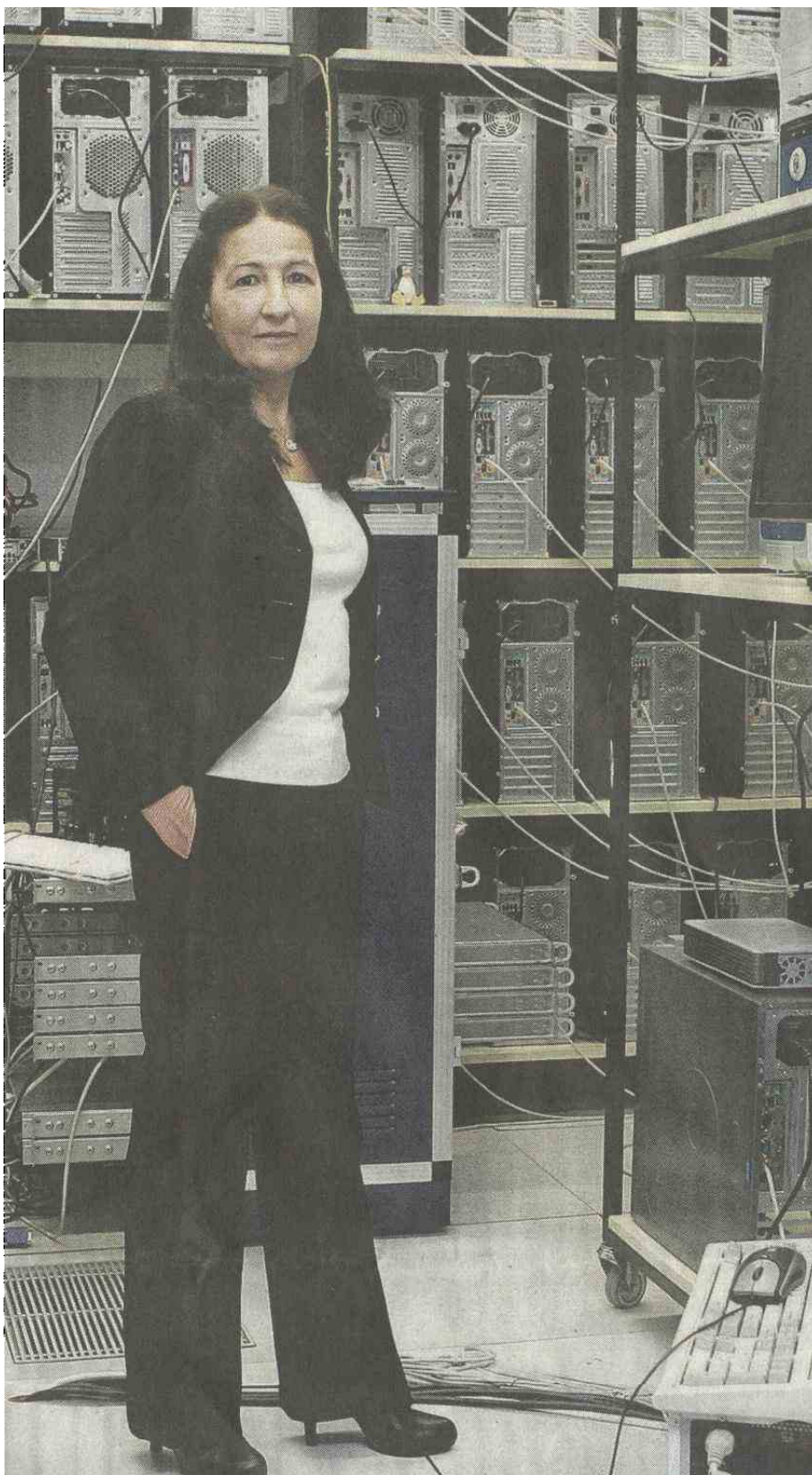
Stran / Page: 17

Doseg / Reach: 130000

Država / Country: SLOVENIA

Površina prispevka / Size: 1028 cm²

3 / 3



Dr. Dušanka Janežič (na fotografiji pred računalniškim sistemom Vrana) je tudi redna profesorica matematike v naravoslovju na fakulteti za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije (FAMNIT) Univerze na Primorskem in znanstvena svetnica za področje fizikalne kemije na fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani. V tujini pogosto nastopa kot vabljen predavateljica na raznih kongresih in simpozijih. Njena bibliografija obsega več kot 350 enot, od tega nad 80 znanstvenih člankov, objavljenih tudi v najboljših znanstvenih revijah. Za svoje delo je prejela več nagrad in priznanj, med drugim priznanje ambasador znanosti Republike Slovenije leta 1999. FOTO UROŠ HOČEVAR