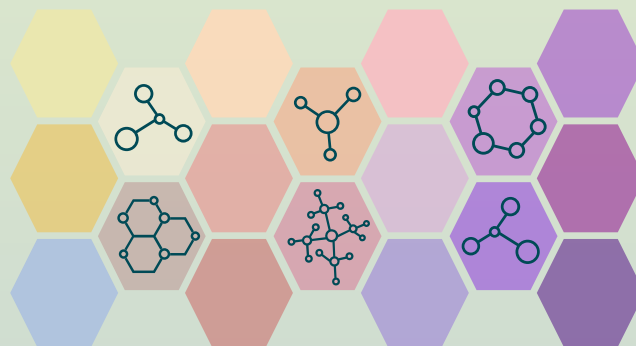




Проект добровольных вычислений SiDock@home для поиска лекарств

Докладчик: Никитина Наталия Николаевна
Институт прикладных математических исследований
Карельского научного центра РАН, г. Петрозаводск

Рациональная разработка лекарств на основе знания мишени

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Определение заболевания или состояния, для которого нет методов терапии либо существующие препараты неприемлемы.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ХИТОВ

Сканирование библиотек химических соединений для проверки связывания с мишенью, отбор хитов - соединений с активностью выше пороговой.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ КАНДИДАТОВ

Дополнительная оптимизация лидов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка безопасности и токсичности у человека. Подтверждение активности. Определение дозировки. Подтверждение эффективности и возможных эффектов.

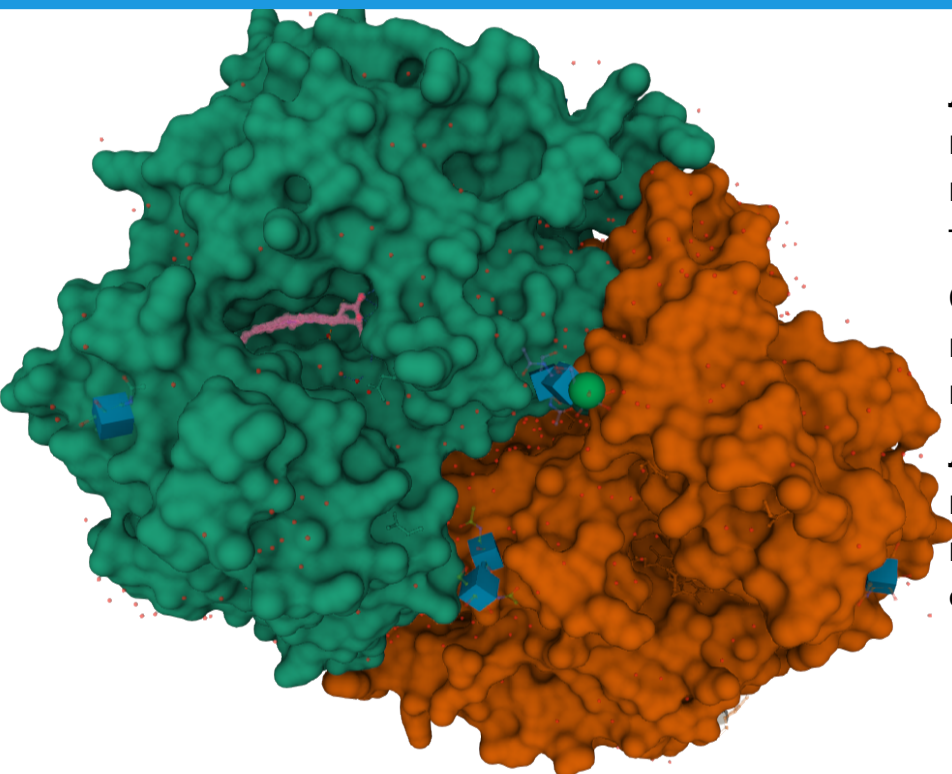
ПОСТМАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ФАРМАКОНАДЗОР

Научные исследования на основе постоянно поступающих отчетов о побочных эффектах на крупных популяциях и длительных периодах времени.



*Получение патента

Идентификация мишени

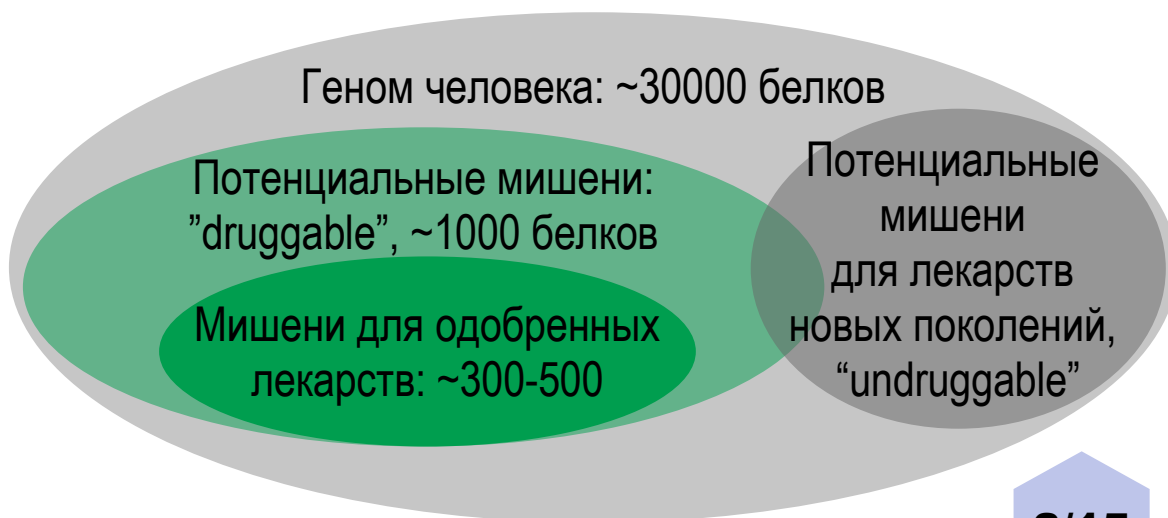


Пример 1: циклооксигеназа-2, фермент, участвующий в воспалительном процессе в организме человека. Лиганд аспирин необратимо связывается с мишенью и препятствует развитию воспалительного процесса.

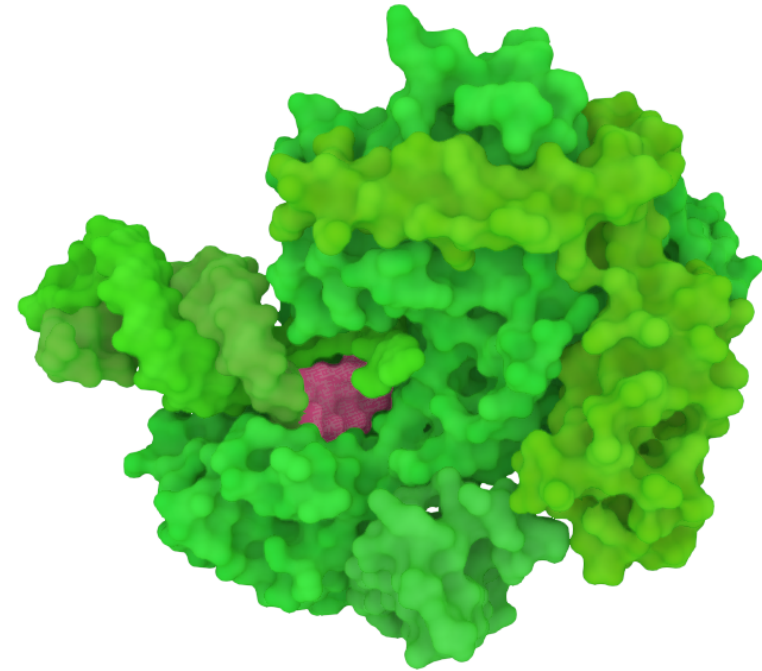
Лекарственная мишень – макромолекула в организме человека, которая играет существенную роль в патологическом процессе и воздействие на которую молекулой лекарства дает желаемый терапевтический эффект.

Сайт связывания – определенный участок мишени, который может связываться с молекулой лекарства (определяется аминокислотной последовательностью и пространственной структурой).

Лиганд - химическое соединение, которое связывается с мишенью при помощи сил межмолекулярного взаимодействия и производит, вследствие такого связывания, те или иные биохимические, физиологические или фармакологические эффекты.



Идентификация мишени



Пример 2: РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) коронавируса SARS-CoV-2, играющая ключевую роль в размножении коронавируса в организме человека. Лиганд ремдесивир связывается с мишенью и препятствует ее функционированию.



Применение Desktop Grid для поиска лекарств

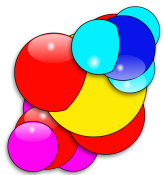


Rosetta@home:



- моделирование конечного (свернутого) состояния белков
 - точное предсказание структуры шиповидного белка SARS-CoV-2 за несколько недель до его описания по данным криоэлектронной микроскопии, 2020 г.
- дизайн новых мини-белков, способных стать лекарствами
 - новые белки, имитирующие ДНК (*Nature*, 2018)
 - новые белки с антираковой активностью (*Nature*, 2019)
 - данные для проектирования *de novo* пикомолярных минибелковых ингибиторов SARS-CoV-2 (*Science*, 2020)
- 25 569 активных участников, 72 900 активных компьютеров, 102 терафлопс

Применение Desktop Grid для поиска лекарств



Folding@home:

- моделирование процесса свертывания белков
 - обнаружен потенциальный сайт связывания в белке вируса Эбола, который ранее считался “undruggable” (*BioRxiv*, 2020)
 - обнаружен ряд потенциальных сайтов связывания в белках SARS-CoV-2 (*BioRxiv*, 2020)
 - обнаружен потенциальный сайт связывания в белке вируса SARS-CoV-2 и других коронавирусов, который ранее считался “undruggable” (*Biophysical Journal*, 2021)
 - исследован нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 (*Nature Communications*, 2021)
- виртуальный скрининг и репозиционирование существующих лекарств
- 27 200 активных участников, 50 петафлопс



Применение Desktop Grid для поиска лекарств



World Community Grid:

- Виртуальный скрининг лекарств для ряда заболеваний
 - Help Fight Childhood Cancer: нейробластома
 - FightAIDS@Home: СПИД
 - OpenZika: вирус Зика
 - Outsmart Ebola Together: вирус Эбола
 - Help Stop TB: туберкулез
 - и т.д.
- OpenPandemics: COVID-19 – виртуальный скрининг для SARS-CoV-2
- 33 152 активных участника, 104 574 активных компьютера, 1.033 петафлопс



Проект SiDock@home для поиска лекарств



SiDock@home:



- Виртуальный скрининг для поиска лекарств на платформе BOINC
- Авторское ПО для молекулярного докинга CmDock (Curie Marie Dock) с открытым исходным кодом, <https://gitlab.com/Jukic/cmdock> как развитие программных пакетов rDock и RxDock
- Авторская библиотека ~1 000 000 000 моделей молекул для скрининга
- Предшествующие проекты: COVID.SI и другие наработки по поиску лекарств
 - COVID.SI – проект добровольных вычислений на собственной платформе
- Проект добровольных вычислений RakeSearch на платформе BOINC в области фундаментальной математики и комбинаторики

Проект SiDock@home для поиска лекарств



Команда проекта SiDock@home:

- ▶ Marko Jukić and Črtomir Podlipnik
 - ▶ University of Ljubljana, Slovenia
 - ▶ University of Maribor, Slovenia
- ▶ Natalia Nikitina
 - ▶ Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia
- ▶ Maxim Manzyuk
 - ▶ Internet portal BOINC.Ru, Moscow, Russia
- ▶ Ilya Kurochkin and Alexander Albertian
 - ▶ Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Проект SiDock@home для поиска лекарств

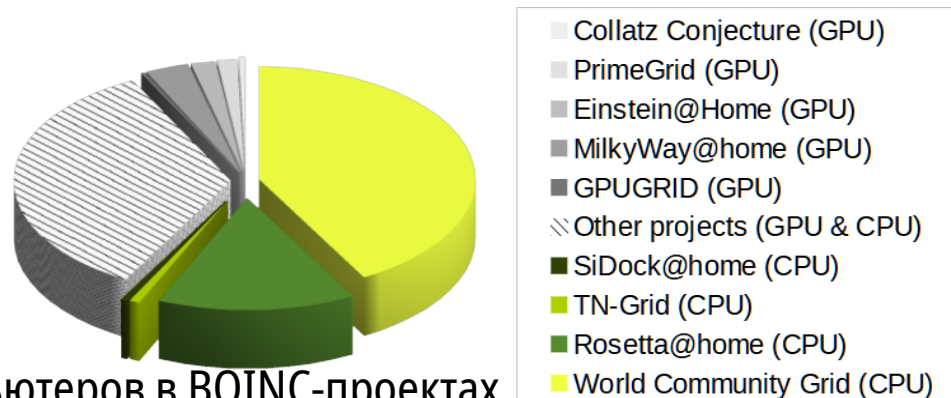
- Первая миссия: виртуальный скрининг для белков SARS-CoV-2
- Вычислительный эксперимент: мишень + библиотека молекул + протокол BC
 - 500 000 заданий
 - Вычислительные эксперименты № 1-4: 100%, найдены новые микромолярные ингибиторы шиповидного белка SARS-CoV-2
 - Вычислительный эксперимент № 5: 76.9%, временно приостановлен
 - Вычислительные эксперименты № 6-9: 100%, результаты в обработке
 - Вычислительный эксперимент № 10: 27.4%
- Обработка результатов и отбор хитов виртуального скрининга
- Тестирование лучших результатов в лаборатории

Проект SiDock@home для поиска лекарств

- Серверная часть: BOINC-сервер, обработка результатов, архивация

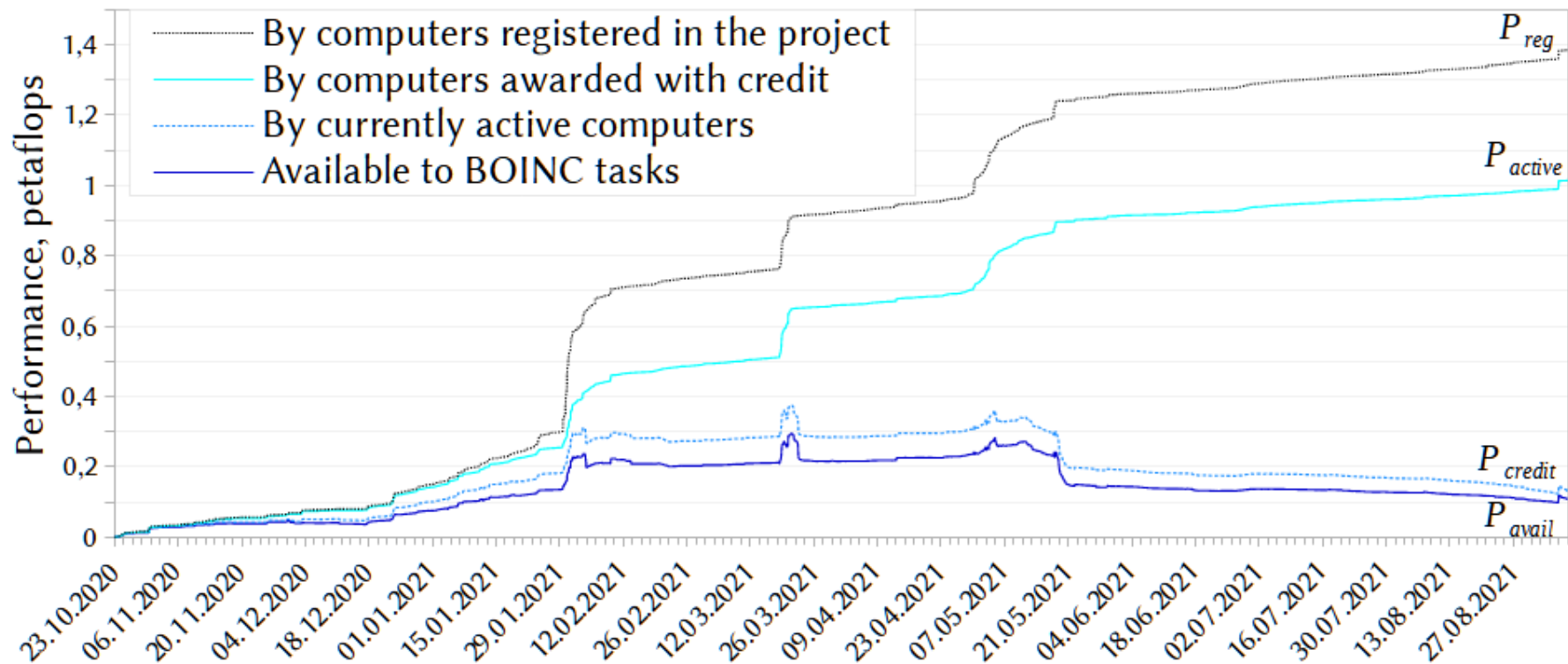
Server	Functions	Characteristics
Cloud	BOINC server (6 months); development; storage and processing of I/O files (rxdock-boinc, cmdock-boinc)	Cloud virtual machine at 4 virtual cores of Xeon 6140, 8 Gb RAM, 32 Gb SSD, 512 Gb HDD
Humpback	BOINC server; storage and processing of I/O files (cmdock-boinc-zip)	HP DL 380 Gen8; 2x Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2620 v2 @ 2.10GHz (12 cores, 24 threads), 32 Gb RAM, 2x HDD 4Tb SAS, RAID 1.
Gray	Auxiliary server; storage of the library; archivation; computations	2x Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2680 v4 @ 2.40GHz (14 cores, 28 threads), 64 Gb RAM, 2x 10 Tb HDD, RAID 1.

- Клиентская часть: BOINC-клиенты сообщества добровольных вычислений



Количество активных компьютеров в BOINC-проектах

Проект SiDock@home для поиска лекарств



Пиковая производительность Desktop Grid проекта за первые 10 месяцев работы

Проект SiDock@home для поиска лекарств

- 1 923 активных участника, 4 957 активных компьютеров, 31.14 терафлопс
- 5 758 зарегистрированных пользователей, 24 774 компьютеров за 1-й год работы
- **Science United:** с декабря 2020 г. проект входит в Science United (новую модель добровольных вычислений на основе BOINC, нацеленную на существенное расширение сообщества добровольных вычислений.
Всего в Science United 4100 активных участников и 5800 компьютеров, 400 терафлопс)
- **Gridcoin:** с июня 2021 г. проект в белом списке Gridcoin (Gridcoin, GRC – криптовалюта с открытым исходным кодом, начисляемая за участие в научных проектах добровольных вычислений)
- Соревнования в сообществе добровольных вычислений:
 - февраль 2021 г., SiDock@home first challenge
 - март 2021 г., Formula Boinc Sprint
 - май 2021 г., BOINC Pentathlon, 10 000 активных компьютеров, 268 терафлопс
 - сентябрь 2021 г., SiDock@home September Sailing
 - ноябрь 2021 г., SiDock@home challenge against coronavirus

Проект SiDock@home для поиска лекарств

Спасибо за внимание!

Веб-сайт проекта: <https://www.sidock.si/sidock/>

Группа в ВКонтакте: <https://vk.com/sidock>

Раздел на форуме BOINC.Ru: <https://boinc.ru/forum/topic/sidockhome/>

e-mail: nikitina@krc.karelia.ru