

## WISDOM's neuer Kampf gegen Malaria

Am 31. Jänner schloss die WISDOM Initiative ihre letzte groß angelegte Medikamentensuche im Grid, mit einem durchschnittlichen Durchsatz von 80.000 getesteten Wirkstoffen pro Stunde auf der EGEE Grid Infrastruktur ab. Dieser Rekorddurchsatz bedeutet, dass während der Laufzeit des Experiments mehr als 140 Millionen mögliche Andockmöglichkeiten von Medikamentenwirkstoffen an den Zielproteinen des Malariaparasiten getestet wurden und so die Entdeckung neuer Medikamente erheblich beschleunigt wird.

In der Zeit vom 1. Oktober bis 31. Jänner sagte die WISDOM (Worldwide In Silico Docking on Malaria) Initiative mit dieser virtuellen und durch das Grid stark beschleunigten Vorselektion günstiger Wirkstoffkombinationen als Basis für die Entdeckung neuer Medikamente den in Industrieländern vernachlässigten Krankheiten den Kampf an. Mit *"In Silico Docking"* können Forscher die Wahrscheinlichkeit berechnen, mit der ein potentieller Wirkstoff an einem der Zielproteine des Parasiten andocken wird können um so dessen Vermehrung zu verhindern. So kann ein Großteil der potentiellen Moleküle bereits vor dem Weg ins Labor ausgeschlossen werden und die Forscher brauchen sich damit nur mehr den vielversprechendsten Kandidaten widmen. Der Auswahlprozess wird so beschleunigt und damit die Entwicklungskosten neuer Medikamente im Kampf gegen Krankheiten wie Malaria gesenkt.

*"Die Bedeutung von WISDOM geht weit über Malaria hinaus",* meint Doman Kim, Leiter des Bioindustry und Technology Institute der Jeonam National Universtiy Korea. *"Die entwickelte Methode kann prinzipiell auf alle Krankheitserreger angewendet werden und eröffnet so auch aufregende Perspektiven für die Industrie. Bis jetzt wurde die Medikamentenforschung im akademischen Umfeld nur im kleinen Rahmen durchgeführt, wohingegen die WISDOM Methode eine systematischen Untersuchung sämtlicher potentiell interessanter Moleküle erlaubt."*

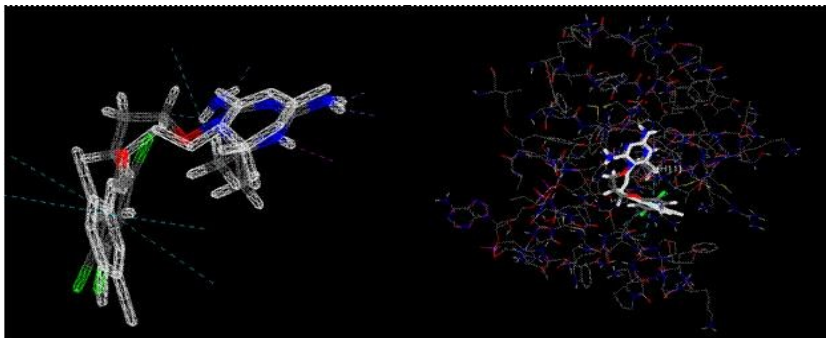
Während des ersten groß angelegten *In Silico Dockings* im Sommer 2005 konnten im EGEE Grid bereits 41 Mio. Wirkstoffe in nur sechs Wochen gedockt werden, was auf einem herkömmlichen PC mehr als 80 Jahre gedauert hätte. Unter den 5000 besten Verbindungen wurden so drei interessante neue Gruppen von Molekülen gefunden, die sich als wirksam gegen den Parasiten herausstellen könnten. Diese werden nun mittels molekulardynamischer Simulationen in den Laboren der Universität von Modena, CNRS und CNR-ITB in Italien nachbearbeitet, bevor sie schließlich am enzymologischen Labor der Jeonam National University in Korea *"In Vitro"* getestet werden.

Dieser erste Erfolg führte zu einem zweiten Anlauf des Verfahrens gegen die Vogelgrippe im April und May 2006, was das Interesse der biomedizinischen Forschungsgemeinde auf sich zog und dazu führte, dass weltweit Labors aus Frankreich, Italien, Venezuela und Süd Afrika neue Ziele für WISDOM im Kampf gegen vernachlässigte Krankheiten vorschlugen.

Ohne die Unterstützung der deutschen Firma BioSolveIT, welche mehr als 6000 kostenlose Lizenzen für ihr kommerzielles Docking-Programm FlexX zur Verfügung stellte, wäre das Unternehmen WISDOM wohl kaum möglich geworden. *"Das WISDOM Programm ist sehr interessant und BioSolveIT ist froh diese Arbeit unterstützen zu können",* sagt Dr. Christina Lemmen, Geschäftsführer von BioSolveIT. *"Die Initiative nützt die Geschwindigkeit und Genauigkeit von FlexX, um das Potential der virtuellen Screening Technik bei der Suche nach neuen Medikamenten im Kampf gegen vernachlässigte Krankheiten zu zeigen."* Durch den anfänglichen Erfolg des Verfahrens im

aktualisiert: 29/1/2007





Docking des WR9-Moleküls an Strukturen eines Zielproteins des Malariaerregers (Quadrupel-Mutant DHFR von Plasmodium Falciparum).

Die Docking-Lösung wird links im Bild farblich dargestellt, während der Bindungsmodus von WR9 vor dem Docking in weiss zu sehen ist. Der rechte Bildteil zeigt die selbe Docking-Lösung in der umgebenden aktiven Region des Zielproteins. Dieses Bild wurde mit Hilfe der Software FlexV von BioSolveIT erstellt.

Grid entschied sich die Firma sogar die FlexX Lizenz für einige Wochen zu verlängern, sodass ein weiteres Zielprotein getestet werden konnte.

Auch die restliche Grid-Welt ist an diesen Bestrebungen interessiert und so stellten neben dem EGEE Grid auch das AuverGrid, EELA, EUChinaGRID, EUMedGRID und South East Asia Grid Ressourcen für die Aufgabe zur Verfügung.

Bis zu 5000 Rechner in 27 Ländern waren während der 10 Wochen Laufzeit gleichzeitig mit der aktuellen Medikamentensuche im Grid betraut und es wurde eine Rechenleistung erzielt, für die ein einzelner PC gut 420 Jahre gebraucht hätte. Die Ergebnisdaten betragen dabei in etwa 2000 GB.

Auch das Institut für Graphische und Parallele Datenverarbeitung (GUP) der JKU ist am EGEE Projekt beteiligt und stellt Ressourcen aus dem AustrianGrid für WISDOM zur Verfügung. *"Neben unserer Forschung im Bereich der interaktiven Grid-Technologie in fünf EU-geförderten Projekten interessiert mich als Koordinator des AustrianGrid Projekts natürlich auch der groß angelegte produktive Einsatz von Applikationen mit all seinen Tücken, wie wir ihn eben mit WISDOM im EGEE-Grid aktiv unterstützen und damit auch erforschen konnten"*, meint dazu der Institutsvorstand und Projektleiter o.Univ. Prof. Dr. Jens Volkert.

#### Hinweise:

1.) Weitere Informationen erhalten sie bei ao. Univ. Prof. Dr. Dieter Kranzlmüller, Institut für Graphische und Parallele Datenverarbeitung, Johannes Kepler Universität Linz, +43 732 2468 9499 bzw. +43 676 9708889, [kranzlmuller@gup.jku.at](mailto:kranzlmuller@gup.jku.at)

2.) Weitere Informationen zur virtuellen Medikamentensuche erhalten sie unter: <http://wisdom.healthgrid.org> oder bei Nicolas Jacq, E-Mail: [jacq@clermont.in2p3.fr](mailto:jacq@clermont.in2p3.fr)

2.) Das Enabling Grids for E-Science (EGEE) Projekt wird von der Europäischen Union gefördert und die zweite zweijährige Phase des Projekts (EGEE-II) begann mit 1. April 2006. Das Projekt betreibt die weltgrößte multidisziplinäre wissenschaftliche Grid-Infrastruktur mit mehr als 200 über den Globus verteilten Standorten und bietet so Forschern sowohl an Hochschulen als auch aus der Industrie Zugriff zu bedeutenden Rechenressourcen, unabhängig von ihrem geographischen Standort. Weitere Informationen finden sie unter <http://www.eu-egee.org>

3.) Partnerinstitutionen in WISDOM  
 LPC Clermont-Ferrand, CNRS-IN2P3 Université Blaise Pascal, Frankreich, <http://clrpcsv.in2p3.fr>  
 SCAI, Fraunhofer Institut, Deutschland, <http://www.scai.fraunhofer.de>  
 Healthgrid Association <http://www.healthgrid.org>  
 CNR-Institute of Biomedical Technology, Italien, <http://www.itb.cnr.it>  
 University of Modena, Italien, <http://www.unimo.it>  
 Academia Sinica, Taiwan, [http://www.sinica.edu.tw/main\\_e.shtml](http://www.sinica.edu.tw/main_e.shtml)  
 Jeonnam University, Südkorea, <http://www.chonnam.ac.kr/en/>

4.) An diesem Experiment beteiligte Grid Projekte:  
 EGEE <http://www.eu-egee.org>  
 AuverGrid <http://www.auverGrid.fr>  
 TWGrid <http://www.twGrid.org>  
 EELA <http://www.eu-eela.org>  
 EUMedGRID <http://www.eumedGrid.org>  
 EUChinaGRID <http://www.euchinaGrid.org>  
 BioinfoGRID <http://www.bioinfoGrid.eu>  
 Embrace <http://www.embraceGrid.info>