

EGEE BESCHLEUNIGT FORSCHUNG ZUR VOGELGRIPPE

04.05.2006 - In enger Zusammenarbeit analysierten Laboratorien in Europa und Asien im April 300.000 mögliche Medikamentenwirkstoffe gegen das Vogelgrippe Virus H5N1 auf der EGEE Grid-Infrastruktur. Ziel war das Finden von Verbindungen zur Hemmung der Aktivitäten bestimmter Enzyme an der Oberfläche des Influenza Virus, den s.g. Neuraminidasen am Subtyp N1. Mit Hilfe des Grids konnten so die vielversprechendsten Kandidaten für biologische Tests gefunden und die Entwicklung neuer Medikamente gegen das Influenza Virus beschleunigt werden.

Eines der Angriffsziele moderner Medikamente ist die virale Neuraminidase, ein Enzym, das dem Virus bei seiner Vermehrung und damit bei der Infektion weiterer Zellen hilft. Da dieses Protein dafür bekannt ist, unter Medikamenteneinfluss zu mutieren, ist die Medikamentenresistenz bei einer Influenza Pandemie ein wesentliches Problem.

Die Herausforderung der *in siliko* Medikamentenforschung liegt in der Auswahl von Molekülen, die an aktiven Regionen andocken können, um so Aktivitäten der Viren zu unterbinden. Um die Auswirkung geringer Mutationen auf die Medikamentenresistenz zu studieren, wurde eine sehr umfangreiche Anzahl von Wirkstoffen gegen dasselbe Neuraminidase-Ziel, aber mit leicht unterschiedlichen Strukturen untersucht. Mit den Ergebnissen dieser *in siliko* Vorauswahl können die Forscher nun voraussagen, welche Verbindungen und chemischen Fragmente im Falle von Mutationen die aktiven Neuraminidasen am effektivsten blockieren können.

Die Entdeckung neuer Medikamente wird durch EGEE und seine angeschlossenen Grid-Infrastrukturen gerade ausserordentlich beschleunigt. Für das "Docking" von 300.000 Verbindungen gegen acht unterschiedliche Zielstrukturen von Influenza A Neuraminidasen wurden in vier Wochen im April 2000 Computer verwendet, was einer äquivalenten Rechenzeit von 100 Jahren auf einem einzelnen Computer entspricht. Mehr als 60000 Ausgabedateien mit einem Datenvolumen von 600 Gigabytes wurden erzeugt und in relationalen Datenbanken gespeichert. Potentielle Medikamentenverbindungen gegen die Vogelgrippe werden nun identifiziert und entsprechend der Bindungsenergien der gedockten Modelle klassifiziert.

"Mit Hilfe der Hochgeschwindigkeits-Rechenressourcen und der Möglichkeit enorme Datenmengen zu bewältigen erlaubt das Grid eine besonders schnelle Auswahl und Studie möglicher Medikamentenbestandteile auf Basis aktueller rechnergestützter Modell-Erstellungssoftware", so Ying-Ta Wu, Biologe am Genomics Research Center der Academia Sinica in Taipei. "Dies wird den Arzneimittelchemikern wieder mehr Zeit geben, um auf plötzliche Bedrohungen im großen Umfang reagieren zu können. Darüber hinaus können wir unsere biologischen

Untersuchungen im Labor auf die vielversprechendsten Komponenten konzentrieren, von denen wir den größten Erfolg erwarten."

"Mit diesen Ergebnissen demonstriert das Grid, dass es für die Wissenschaft ein mächtiges und verlässliches Werkzeug ist, das neue Möglichkeiten für die Forschung eröffnet und existierende Methoden verbessern kann", meinte Viviane Reding, EU-Kommissarin für Informationsgesellschaft und Medien. "Ich bin sehr dankbar, dass die Grid-Infrastruktur als europäisches Flaggschiff dazu beiträgt, aktuelle und gesellschaftlich wichtige Probleme wie die Vogelgrippe zu lösen".

Die Erfahrungen aus der letzten WISDOM Data-Challenge mit dem Malaria-Virus konnte man sich zu Nutzen machen und so war die Gridunterstützung für diesen *in siliko*-Prozess in weniger als einem Monat auf drei unterschiedlichen Grid-Infrastrukturen implementiert: AuverGrid, EGEE und TWGrid, wegbereitend für einen virtuellen Medikamentenauswahlservice im großen Stil. Die Mehrheit der Berechnungen wird auf der WISDOM Plattform durchgeführt; zusätzlich wurde das DIANE Framework adaptiert und damit ein beträchtlicher Teil der Aufgabe gemeistert, um die effiziente Integration und Nutzung der Ressourcen zu ermöglichen. Die nächste WISDOM Data-Challenge gegen mehrere vernachlässigte Krankheiten wird im Herbst 2006 stattfinden.

Die aktuelle Anwendung zur Wirkstofffindung gegen das Vogelgrippevirus wurde gemeinsam vom Genomforschungszentrum, Academia Sinica, Taiwan; Korpuskularphysik Labors Clermont-Ferrand, CNRS/IN2P3, Frankreich; Institut für biomedizinische Technologien, CNR Italien in Zusammenarbeit mit dem EGEE Projekt, AuverGrid, dem regionalen Grid in Auvergne und dem TWGRid eingesetzt. Diese Arbeit fand auch in Zusammenarbeit mit dem EMBRACE network of excellence und dem BioInfoGrid Projekt statt.

Aus Österreich nehmen das Institut für Graphische und Parallel Datenverarbeitung (GUP) und das Forschungsinstitut für Symbolisches Rechnen (RISC) der Johannes Kepler Universität an der Data-Challenge im Rahmen des EGEE-Projekts und damit am weltgrößten Grid teil.

In der Deutsch-Schweizer Förderung nehmen das Deutsche Elektronen Synchrotron (DESY), das Deutsche Klimarechenzentrum GmbH (DKRZ), die Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der Angewandten Forschung e.V., Institut für Algorithmen und Wissenschaftliches Rechnen (SCAI) und Institut für Techno- und Wirtschaftsmathematik (ITWM), das Forschungszentrum Jülich (FZJ), das Forschungszentrum Karlsruhe GmbH (FZK), die Gesellschaft für Schwerionenforschung GmbH (GSI) und das Swiss National Supercomputing Centre (CSCS) an der Data-Challenge im Rahmen des EGEE-Projekts und damit am weltgrößten Grid teil.

Hinweise:

1. Um die Entwicklung neuer Medikamente billiger und schneller zu machen, verwenden Forscher so genannte *in silico*-Docking Algorithmen. Sie berechnen damit die Wahrscheinlichkeit, mit der potentielle Wirkstoffe an einem Zielprotein andocken werden. *In silico*-Wirkstoffvorauswahl kann daher die Entdeckung neuer wirksamer Hemmstoffe durch Minimierung von unproduktivem "Ausprobieren" im Labor beschleunigen.
2. Weitere Informationen zur Anwendung für die Medikamentenerforschung bei der Vogelgrippe erhalten Sie bei Ying-Ta Wu (GRC, Academia Sinica), E-Mail: ywu@gate.sinica.edu.tw
3. Weitere Informationen zu WISDOM (Wide In-Siliko Docking against Malaria) finden Sie unter: <http://wisdom.eu-egee.fr>. Kontakt: Nicolas Jacq (CNRS/IN2P3), E-Mail: jacq@clermont.in2p3.fr
4. Weitere Informationen zu DIANE (Distributed Analysis Environment) finden Sie unter: <http://cern.ch/diane/>
5. Weitere Informationen zum Corpuscular Physics Laboratory of Clermont-Ferrand, CNRS/IN2P3 finden Sie unter <http://clrwww.in2p3.fr/>
6. Weitere Informationen über das Genomics Research Center der Academia Sinica, Taiwan, finden Sie unter: <http://www.genomics.sinica.edu.tw/>
7. Weitere Informationen zum Computing Team der Academia Sinica (ASGC), Taiwan, finden sie unter: <http://www.twgrid.org/>
8. Weitere Informationen zum Institute for Biomedical Technologies, CNR, Italien finden Sie unter <http://www.itb.cnr.it/>
9. Weitere Informationen zu AuverGrid finden Sie unter <http://www.auvergrid.fr/>
10. Weitere Informationen zu EMBRACE finden Sie unter <http://www.embracegrid.info/>
11. Weitere Informationen zum Bioinformatics Grid Applications for life science (BioinfoGRID) Projekt finden Sie unter: <http://www.itb.cnr.it/bioinfogrid>

Informationen zu EGEE finden Sie unter <http://www.eu-egee.de> und <http://www.eu-egee.org> oder kontaktieren Sie

Dr. Rüdiger Berlich
Forschungszentrum Karlsruhe GmbH
76344 Eggenstein-Leopoldshafen
German Press Office
press@eu-egee.de
Tel.: 07247/82-56 78
Fax: 07247/82-49 72