



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
"ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ανάπτυξη ηλεκτρονικού εργαστηριακού τετραδίου
ορθολογικού σχεδιασμού φαρμάκων**

Ευδοξία Μ. Μαστρολέων

Επιβλέποντες: **Ηλίας Μανωλάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής**
Ευαγγελία Χρυσίνα, Διδάκτωρ, Ειδικός Επιστήμων

ΑΘΗΝΑ

ΜΑΪΟΣ 2011

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ανάπτυξη ηλεκτρονικού εργαστηριακού τετραδίου ορθολογικού σχεδιασμού φαρμάκων

Ευδοξία Μ. Μαστρολέων

A.M.: ΠΙΒ016

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ: **Ηλίας Μανωλάκος**, Αναπληρωτής Καθηγητής
Ευαγγελία Χρυσίνα, Διδάκτωρ, Ειδικός Επιστήμων

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: **Ιωάννης Εμίρης**, Καθηγητής
Ηλίας Μανωλάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής
Ευαγγελία Χρυσίνα, Διδάκτωρ, Ειδικός Επιστήμων

Μάιος 2011

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη της τρισδιάστατης δομής μακρομοριακών στόχων για το σχεδιασμό/σύνθεση νέων εν δυνάμει φαρμάκων περιλαμβάνει μια σειρά πολυεπιστημονικών εφαρμογών *in vitro*, *in silico* και *in vivo*. Συνεπώς, η καταγραφή και διατήρηση ενός ενημερωμένου αρχείου για την εξέλιξη των εφαρμογών αυτών είναι καθοριστικής σημασίας, ιδιαίτερα μετά την ραγδαία ανάπτυξη τεχνολογιών αιχμής, όπως η ρομποτική, και την πληθώρα πληροφοριών που παρέχουν. Η παρούσα εργασία αφορά στην ανάπτυξη ενός ηλεκτρονικού εργαστηριακού τετραδίου για τον ορθολογικό σχεδιασμό φαρμάκων. Στόχος είναι η αποτύπωση των αποτελεσμάτων των επί μέρους σταδίων του κατευθυνόμενου από τη δομή σχεδιασμού φαρμάκων, όπως εφαρμόζεται στην περίπτωση της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2.

Η εργασία περιλαμβάνει την ανάπτυξη μιας βάσης δεδομένων για την καταχώρηση οργανικών ενώσεων-εν δυνάμει φαρμάκων, που συντίθενται και μελετώνται ως σύμπλοκα με το μακρομοριακό στόχο, την καταχώρηση των αποτελεσμάτων κινητικών πειραμάτων, κρυσταλλογραφικών πειραμάτων περίθλασης ακτίνων Χ, καθώς και πληροφορίες που αφορούν σε σχετικές μελέτες που διεξάγονται για τις συγκεκριμένες ενώσεις και αντιστοιχούν στα υπόλοιπα στάδια του ορθολογικού σχεδιασμού εν δυνάμει φαρμάκων ή/και άλλες βιβλιογραφικές μελέτες.

Επιπλέον, αναπτύχθηκε δικτυακή εφαρμογή που παρέχει, τη δυνατότητα γρήγορης αναζήτησης και συγκριτικής μελέτης ενός συνόλου πειραμάτων με κοινά χαρακτηριστικά, την αυτοματοποίηση των υπολογισμών ρουτίνας, την αποθήκευση εικόνων-γραφημάτων για την καλύτερη κατανόηση των επί μέρους διεργασιών και ένα πλήρες σύστημα διαχείρισης των χρηστών για την ασφαλή πρόσβαση και χρήση των δεδομένων που καταχωρούνται. Επίσης, η εφαρμογή συνεισφέρει στην οργάνωση και την ασφαλή διάχυση των δεδομένων μεταξύ των επιστημονικών ομάδων, στην παρακολούθηση της εξέλιξης των εργασιών που επιτελούνται από τους επί μέρους συνεργάτες, προάγοντας και διασφαλίζοντας την ομαλή συνεργασία των επιστημόνων που εργάζονται για ένα συγκεκριμένο στόχο, καθώς και την αποτελεσματικότερη και ακριβέστερη έρευνα. Σε αυτό συμβάλλει και η δυνατότητα απομακρυσμένης πρόσβασης της εφαρμογής μέσω δικτύου.

Η ανάπτυξη λοιπόν ολοκληρωμένου εργαλείου με το όνομα *LabBook* αποτελεί την πρώτη προσπάθεια δημιουργίας λογισμικού διαχείρισης εργαστηριακών δεδομένων που αφορούν μια συγκεκριμένη εφαρμογή με δυνατότητες επέκτασης για να προσαρμοστεί και σε άλλες αντίστοιχες του ίδιου πεδίου έρευνας.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Βιοπληροφορική, Σχεδιασμός Φαρμάκων

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: βιοπληροφορική, ηλεκτρονικό εργαστηριακό τετράδιο, κατευθυνόμενος -από τη δομή- σχεδιασμός φαρμάκων, ορθολογικός σχεδιασμός φαρμάκων, λογισμικό

ABSTRACT

Dissection of the 3D-structure of macromolecular targets for the design and synthesis of new drugs with high specificity comprises a series of multi-disciplinary approaches *in vitro*, *in silico* and *in vivo*. Recording and maintaining an up-to-date record of the data derived from the methods applied is of great importance, especially due to the advanced instrumentation used nowadays, such as robotics, and the vast amounts of data they generate. The work of this graduate thesis focused on the development of an electronic laboratory notebook software tool for rational drug design aiming to summarize the results obtained from the individual steps of the structure-based drug design workflow, as it is applied in the case of glycogen phosphorylase enzyme for the treatment of type 2 diabetes disease.

A major part of the work involved the design and development of a database for the recording of small molecules (organic compounds), potential new drugs synthesized and investigated in complexes with the macromolecular target, storing the results of kinetic and x-ray crystallographic experiments as well as additional information (from previous studies or literature sources) related to these compounds concerning the drug design process.

A flexible internet computing application has been developed which provides the option for implementing sophisticated searches and comparative studies based on a set of experiments performed following a similar protocol. Furthermore the tool can perform automatically routine calculations, store image-graphs for better understanding of the individual tasks, and implement a complete user management system for secure access of the recorded data by the members of collaborating team according to their role. The application developed plays a key role in the organization and safe flow of data between members of a scientific group, monitoring of the progress of individual tasks performed by co-workers and external collaborators, promoting and strengthening the smooth interaction among the scientists working on a specific target, leading to efficient and accurate research output. To this end the collaborating users' ability to access the application through the internet is of vast importance.

The developed software prototype, called *LabBook*, is the first known bioinformatics tool for the management of laboratory data over the internet, focusing on a particular experimental approach of course but with the capacity to be extended and adapted to related or even broader laboratory workflows in the field of rational drug design.

SUBJECT AREA: Bioinformatics, Drug Design

KEYWORDS: Bioinformatics, electronic laboratory notebook, structure-based

drug design, rational drug design, software