MUNI
ICS

4. Náročné simulace a zpracování dat ve vědě

Jiří Filipovič
fila@ics.muni.cz

Ústav výpočetní techniky, MU

Čtvrtý týden semestru

Osnova

- simulace a modelování – co to je, proč nás zajímá
- výpočetní náročnost – kdy potřebujeme zkušeného informatika
- rekonstrukce dat z cryo-elektronové mikroskopie
- simulace transportních procesů v proteinech
- obecné úvahy o tom, co jsme se naučili

- společný příběh: co může informatik udělat pro léčbu COVID19?

Něco málo o virech

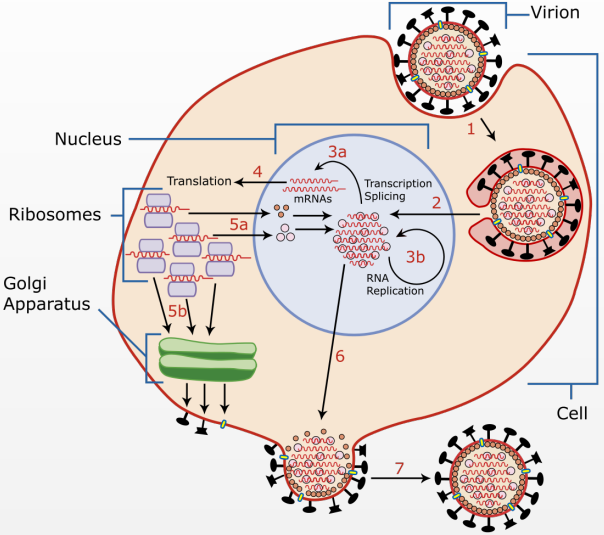
Virus

- cizopasník na pomezí mezi živým a neživým objektem
- „špatná zpráva v obálce”

Napadnutí buňky (zjednodušeně)

- navázání viru na buňku (její specifický receptor)
- penetrace do buňky (buňka virus „pozře”, nebo sfúzují membrány)
- replikace (buňka vyrobí kopie viru)
- uvolnění viru z buňky

Napadnutí buňky



Něco málo o virech

Jak bojovat s viry

- můžeme napadnout jeden z kroků v šíření viru (např. mu neumožnit navázat se na buňku)
- pro vývoj léčiv a vakcín musíme o viru něco vědět:
  - sekvence
  - struktura proteinů
  - mechanismus interakce s buňkou
- toto nelze jen tak pozorovat pod mikroskopem
  - ke všem krokům potřebujete počítač

Něco málo o virech

SARS-CoV-2

- objeven v roce 2019 ve Wu-chanu
- rychle se začal šířit do celého světa
- chceme tomu zabránit
- v této přednášce se dozvíte (nikoliv kompletní výčet) využití informačních technologií proti tomuto viru

Vymezení pojmů

Model

- fyzická či mentální náhrada reálného systému, vždy zjednodušená
  - hliněná maketa karoserie automobilu
  - idealizovaná představa voliče
  - matematická reprezentace molekuly
- napodobuje chování systému, o které se zajímáme

Modelování

- proces vytváření a zdokonalování modelu

Simulace

- proces, při kterém používáme model za účelem studia jeho vlastností
- … a ideálně i vlastností reálného systému

Příklady využití simulací

Model interiéru automobilu

- testujeme pohodlí a ergonomii, automobil nemusí jezdit, prvky v interiéru nemusí plnit svou funkci
- pokud je něco špatně, snižuje náklady na vývoj a výrobu

Příklady využití simulací

Model interiéru automobilu

- testujeme pohodlí a ergonomii, automobil nemusí jezdit, prvky v interiéru nemusí plnit svou funkci
- pokud je něco špatně, snižuje náklady na vývoj a výrobu

Simulace konfliktu se zákazníkem

- v bezpečném prostředí vytvoříme situaci, jejíž zvládnutí chceme natrénovat
- snižuje riziko nevhodné reakce v reálné situaci

Příklady využití simulací

Model interiéru automobilu

- testujeme pohodlí a ergonomii, automobil nemusí jezdit, prvky v interiéru nemusí plnit svou funkci
- pokud je něco špatně, snižuje náklady na vývoj a výrobu

Simulace konfliktu se zákazníkem

- v bezpečném prostředí vytvoříme situaci, jejíž zvládnutí chceme natrénovat
- snižuje riziko nevhodné reakce v reálné situaci

Simulace protržení přehrady

- zjišťujeme, které oblasti budou zaplaveny (a jak rychle), jako podklad k evakuačnímu plánu
- zde je cena reálného experimentu nepřípustná

Příklady využití simulací

Model interiéru automobilu

- testujeme pohodlí a ergonomii, automobil nemusí jezdit, prvky v interiéru nemusí plnit svou funkci
- pokud je něco špatně, snižuje náklady na vývoj a výrobu

Simulace konfliktu se zákazníkem

- v bezpečném prostředí vytvoříme situaci, jejíž zvládnutí chceme natrénovat
- snižuje riziko nevhodné reakce v reálné situaci

Simulace protržení přehrady

- zjišťujeme, které oblasti budou zaplaveny (a jak rychle), jako podklad k evakuačnímu plánu
- zde je cena reálného experimentu nepřípustná

Předpověď počasí

- bez simulace není předpověď možná, můžeme jen čekat

Příklady využití simulací

Model interiéru automobilu

- testujeme pohodlí a ergonomii, automobil nemusí jezdit, prvky v interiéru nemusí plnit svou funkci
- pokud je něco špatně, snižuje náklady na vývoj a výrobu

Simulace konfliktu se zákazníkem

- v bezpečném prostředí vytvoříme situaci, jejíž zvládnutí chceme natrénovat
- snižuje riziko nevhodné reakce v reálné situaci

Simulace protržení přehrady

- zjišťujeme, které oblasti budou zaplaveny (a jak rychle), jako podklad k evakuačnímu plánu
- zde je cena reálného experimentu nepřípustná

Předpověď počasí

- bez simulace není předpověď možná, můžeme jen čekat

Modelování procesů v molekulách

- se současnými metodami nelze pozorovat
- simulace je jedinou cestou, jak tyto procesy přímo zkoumat

Role výpočetní techniky

Některé simulace se zcela obejdou bez počítačů

- model interiéru automobilu
- počítačová simulace je možná, ale může být méně vhodná (dražší, méně přesná), než fyzický model

Počítače můžou zvýšit přesnost

- předpověď počasí
- lidské schopnosti překonány numerickým modelem
- syntéza obrovského množství dat nerealizovatelná člověkem

Některé simulace prakticky neproveditelné bez počítače

- interakce molekul
- obrovské množství výpočtů i pro jednoduché modely

Komplexnost výpočtů u simulací

Zvládnutelné s tužkou a papírem, či tabulkovým procesorem

- „v březnu někdo přišel s matematickým modelem”
- malé množství dat, jednoduchý model

V určitém momentě začaly požadavky na model převyšovat lidské síly

- kosmické lety
- vývoj nukleární bomby

Komplikovanější modely snadno přesáhnou možnosti dnešních počítačů

- využívají se clustery/cloudy/superpočítače
- nestačí jen zapojit hodně procesorů, obvykle je za tím velký kus informatiky
- interdisciplinární oblast, kde musí spolupracovat doménoví experti s informatiky
- v přednášce se zaměříme především na tuto oblast

Šíření tepla

Šíření tepla v materiálu lze popsat pomocí parciální diferenciální rovnice

- analyticky prakticky neřešitelná pro komplikovanější systémy (nepravidelný tvar tělesa, kde se teplo šíří, nehomogenní materiál)
- lze aproximovat pomocí metody konečných diferencí – jednoduchá metoda, ale vyžaduje výpočetní výkon
- vizualizace viz `https://www.youtube.com/watch?v=TvlIfSlLB0c`

Metoda konečných diferencí

- aproximuje derivace pomocí konečných diferencí
- prostorovou (popř. i časovou) doménu rozbijeme na konečně malé prvky, sousední hodnoty aproximují derivace

Co to teda znamená v případě výpočtu šíření tepla?

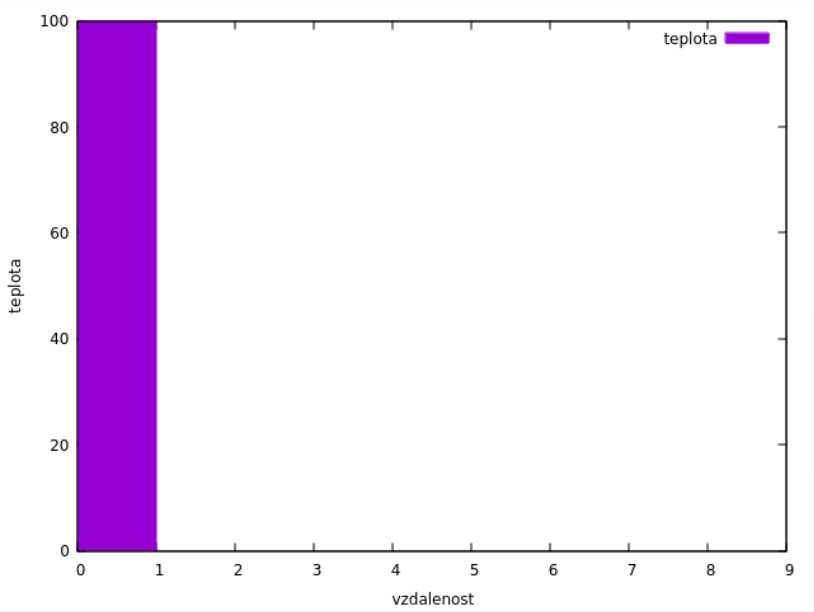
Šíření tepla pomocí konečných diferencí

Prostor, ve kterém simulujeme šíření tepla, rozbijeme pomocí pravidelné mřížky

- v čase $t + 1$ nastavíme teplotu v každé buňce mřížky na základě její teploty a teploty sousedních buněk v čase t: pro jednorozměrný problém $u_j^{t+1} = (1 - 2r)u_j^t + ru_{j-1}^t + ru_{j+1}^t, r \leq 1/2$
- typicky provádíme tak dlouho, dokud se teplota neustálí (změny v teplotě každé buňky jsou pod definované minimum)
- okraje mřížky představují okolní teplotu (mimo naši simulaci), v nejjednodušším případě nastavena konstantní teplota

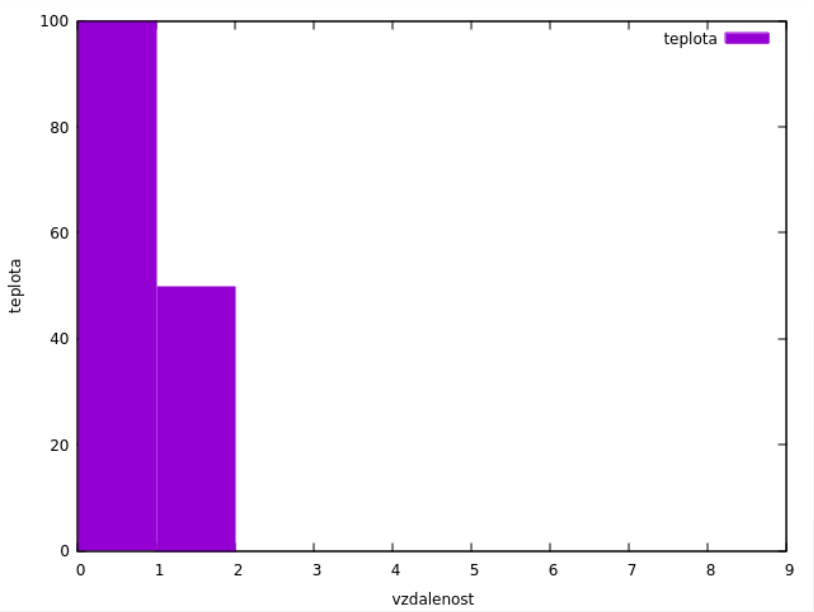
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Prvních 10 iterací



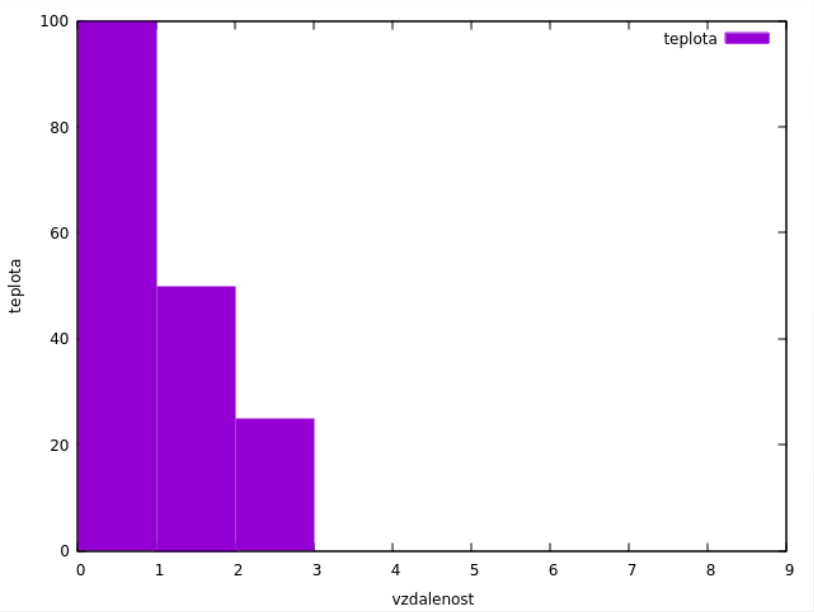
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Prvních 10 iterací



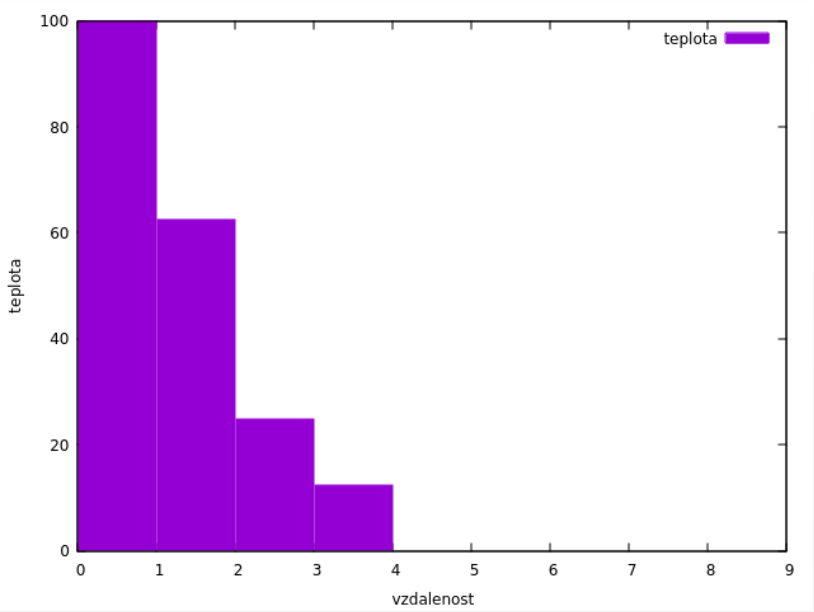
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Prvních 10 iterací



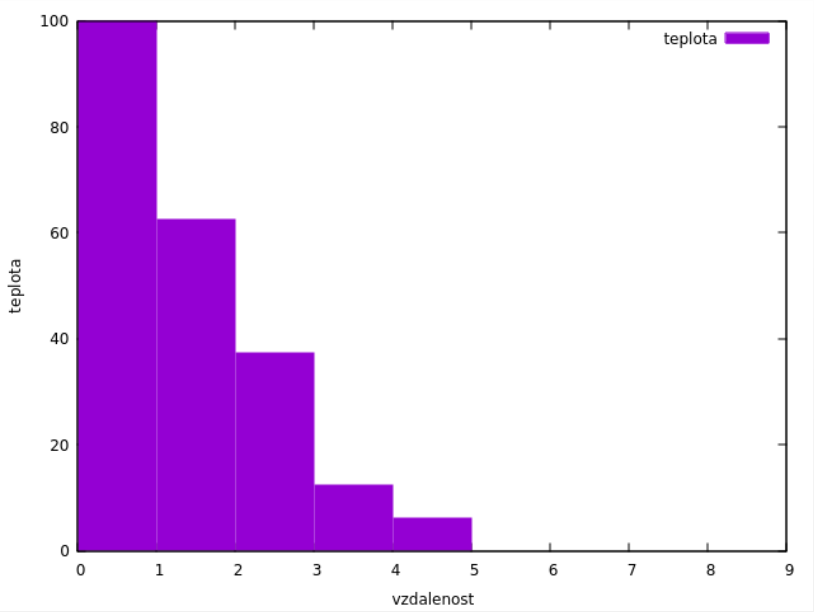
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Prvních 10 iterací



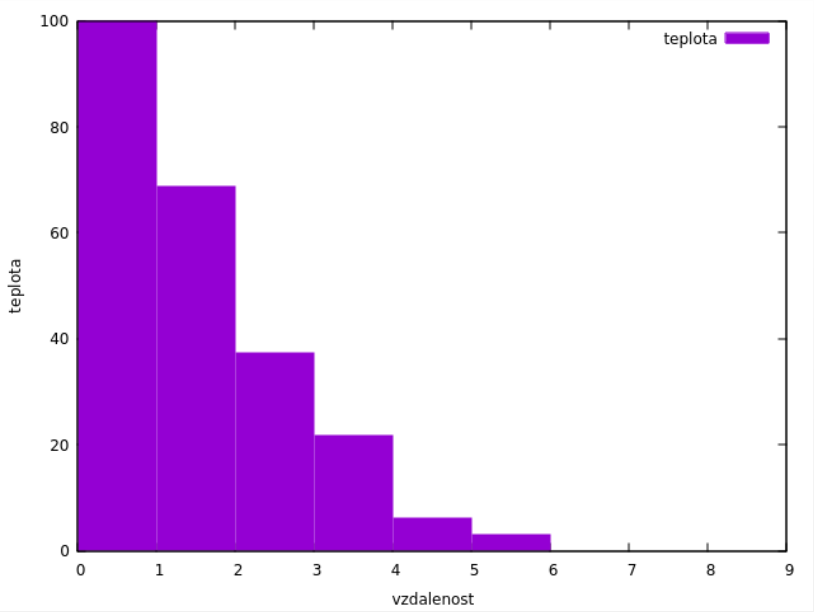
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Prvních 10 iterací



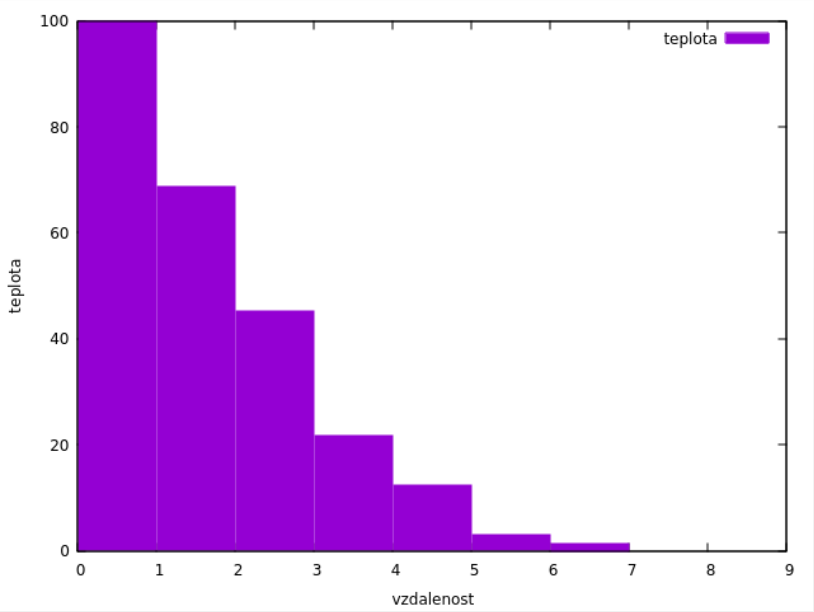
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Prvních 10 iterací



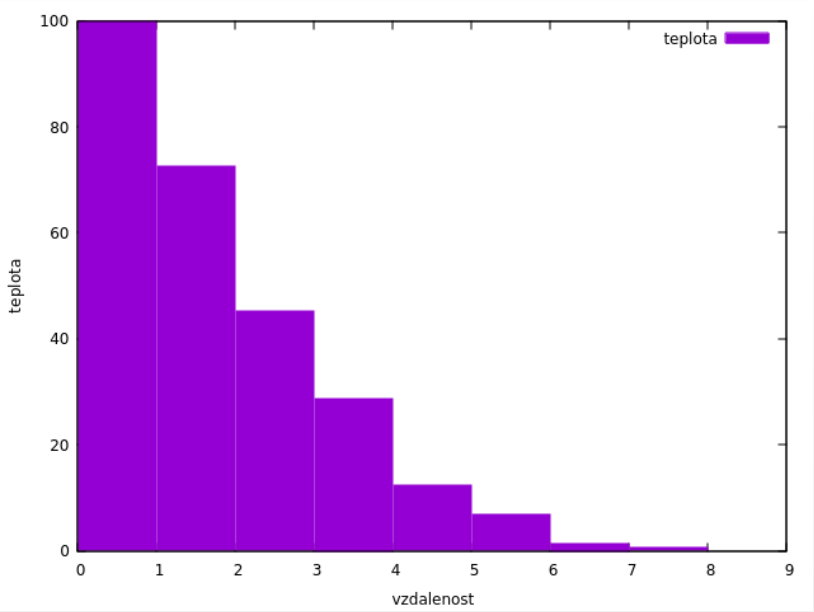
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Prvních 10 iterací



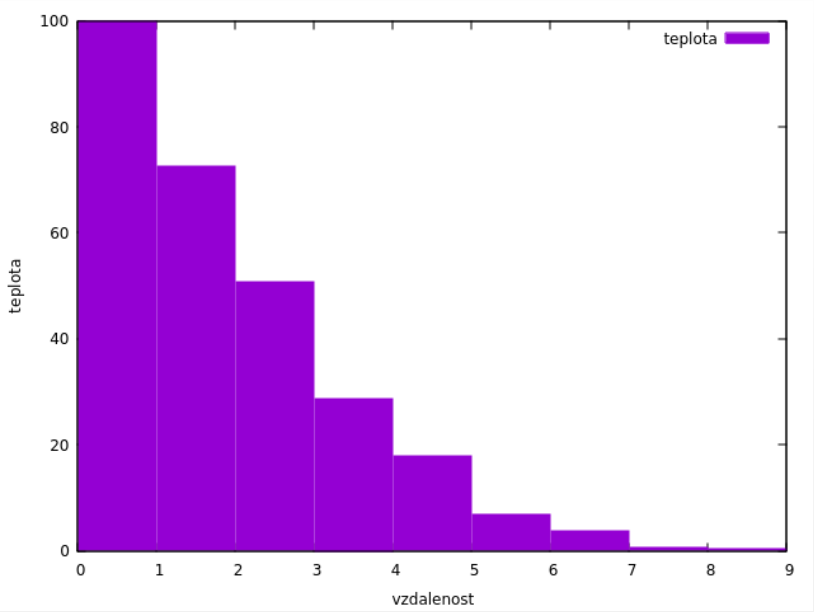
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Prvních 10 iterací



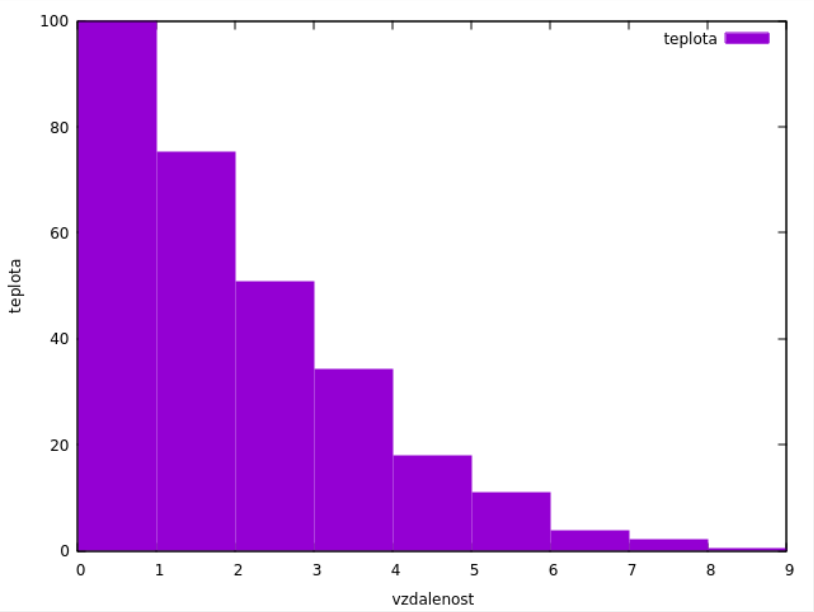
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Prvních 10 iterací



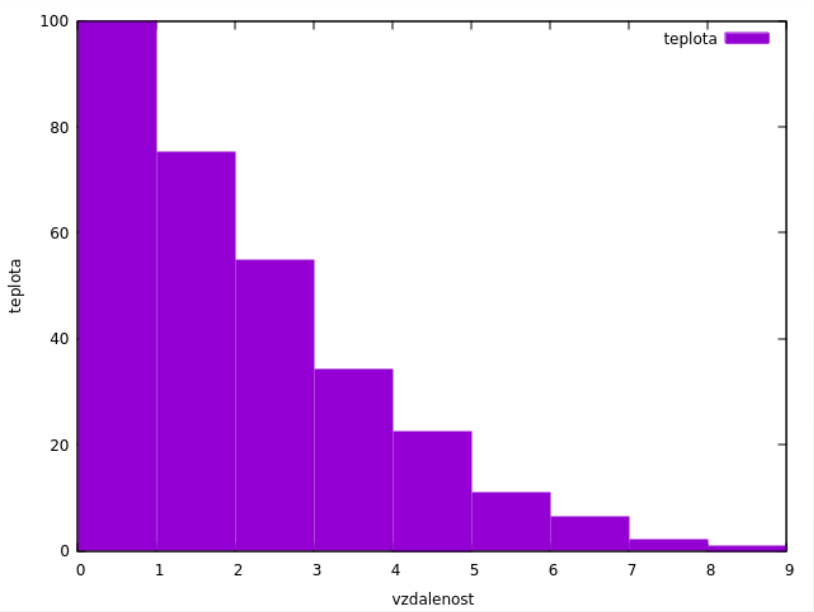
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Prvních 10 iterací



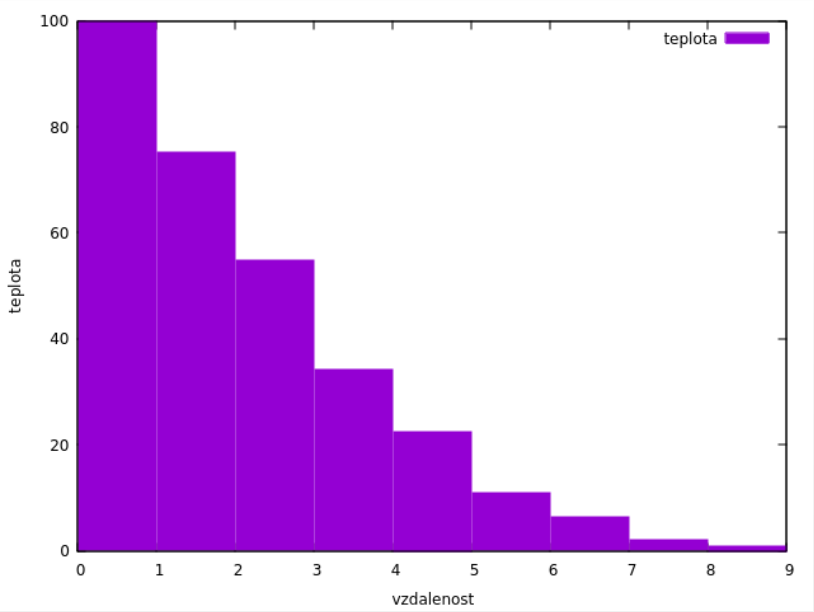
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Prvních 10 iterací



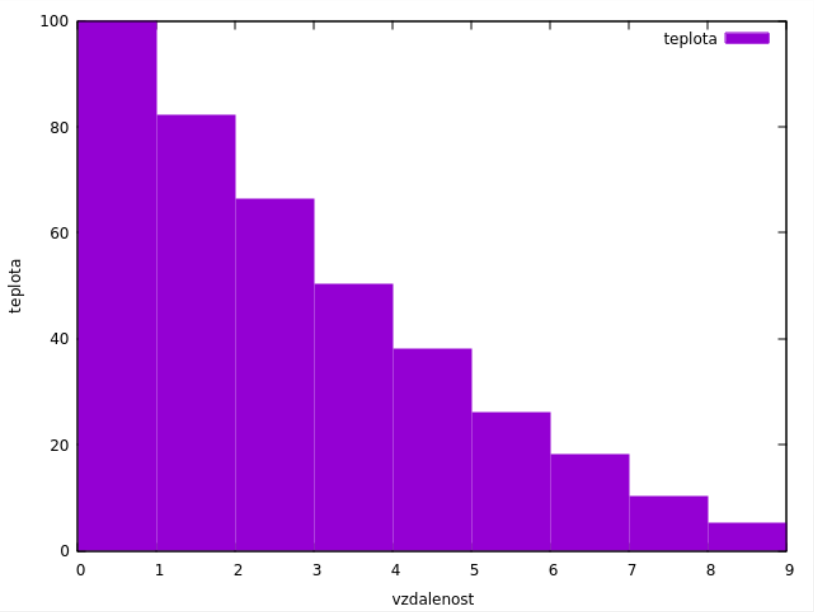
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Pro zrychlení skákejme po 10 iteracích...



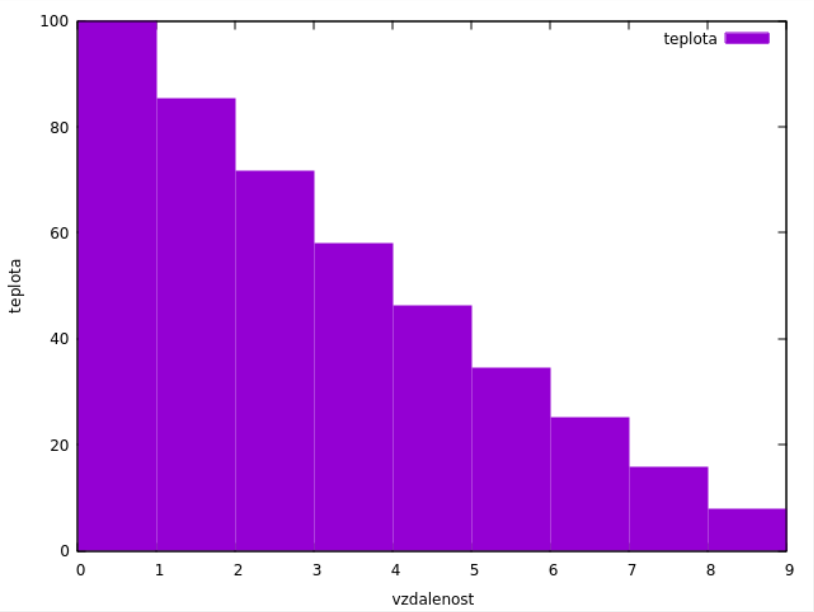
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Pro zrychlení skákejme po 10 iteracích...



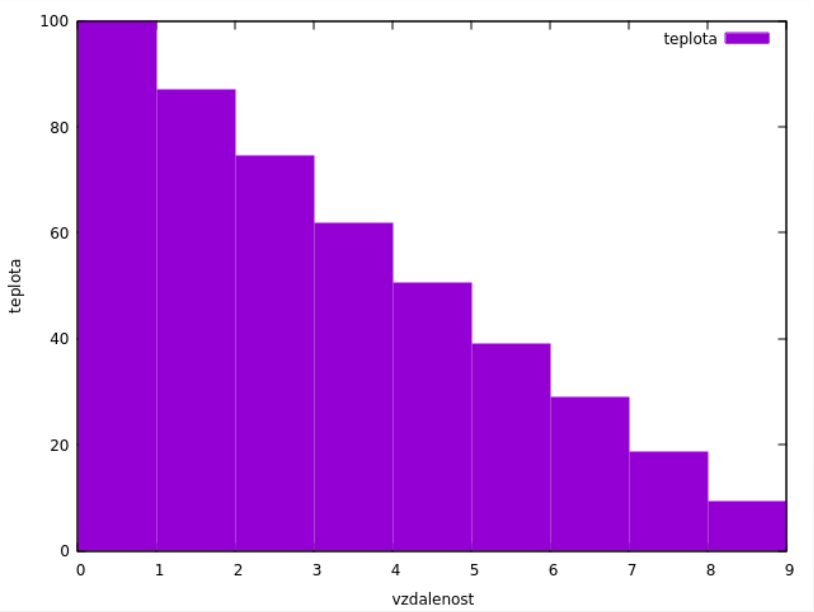
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Pro zrychlení skákejme po 10 iteracích...



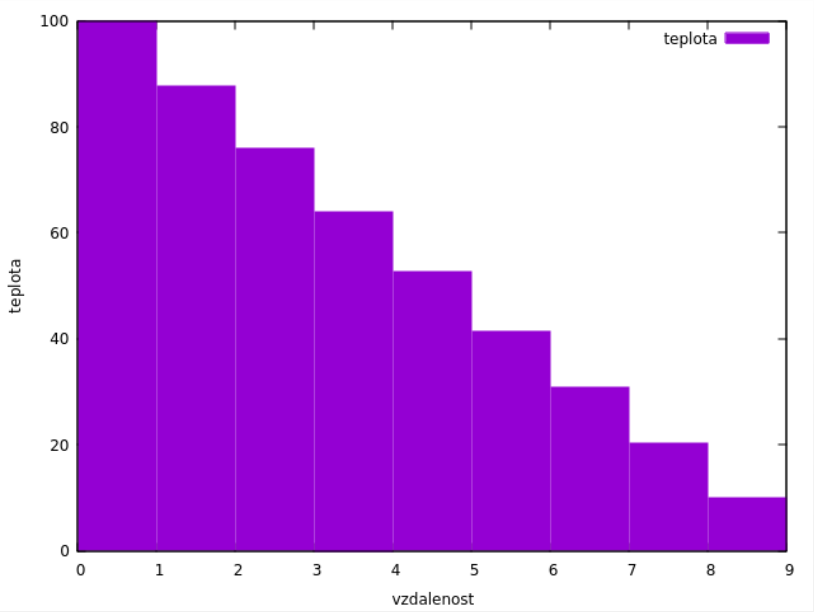
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Pro zrychlení skákejme po 10 iteracích...



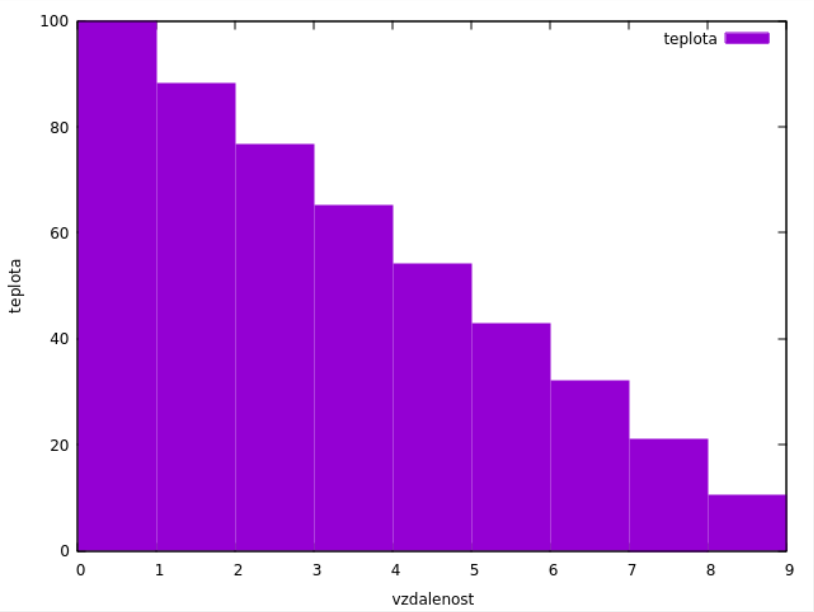
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Pro zrychlení skákejme po 10 iteracích...



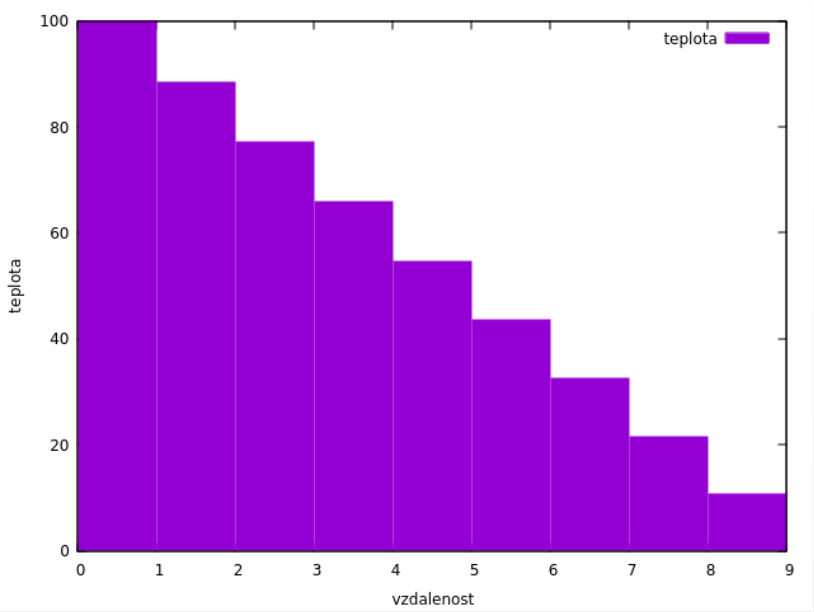
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Pro zrychlení skákejme po 10 iteracích...



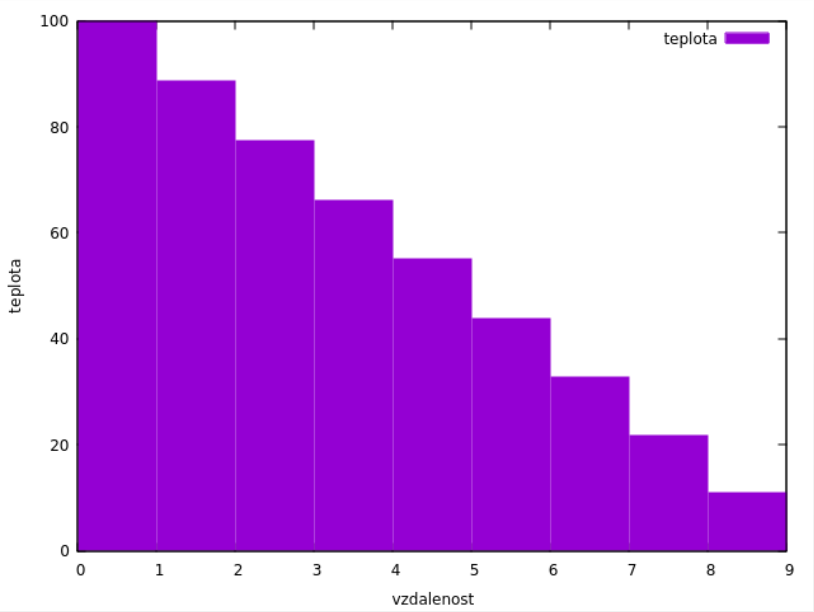
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Pro zrychlení skákejme po 10 iteracích...



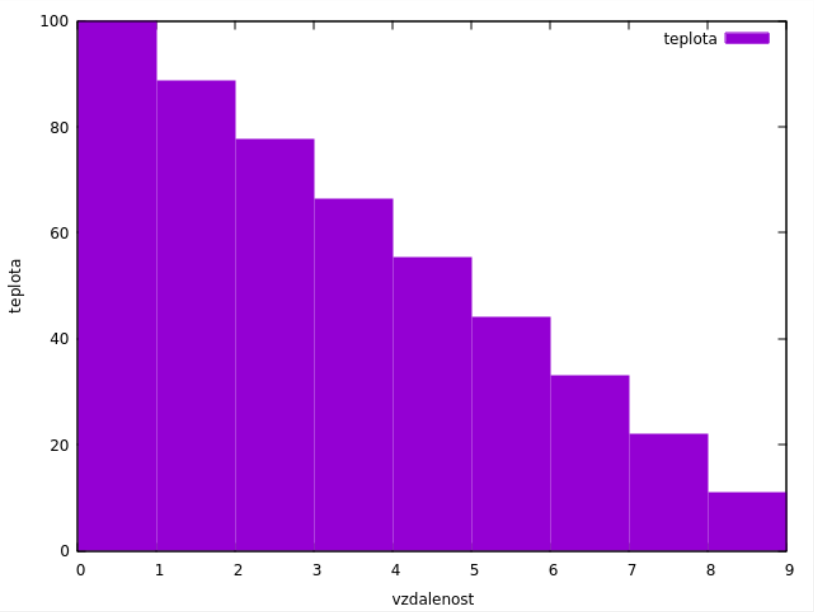
Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Pro zrychlení skákejme po 10 iteracích...



Příklad: šíření tepla v jednorozměrném prostoru

Pro zrychlení skákejme po 10 iteracích...



Výpočetní náročnost

Simulujme šíření tepla v bloku motoru o rozměrech $1m \times 1m \times 1m$, v rozlišení 1mm

- potřebujeme celkem 1 000 000 000 buněk
- nejméně 3 000 iterací je zapotřebí jen k tomu, abychom přenesli nějaké teplo z jednoho rohu do druhého
- řádově alespoň bilióny aktualizací teploty v buňkách, jednotky GB paměti

Dokážeme být obecní?

- nechť n značí počet buněk (rozlišení) v každé dimenzi a i počet iterací výpočtu
- pro jednoduchost uvažujme stejný počet buněk v každém rozměru
- pro třírozměrný objekt vyžaduje $\mathcal{O}(n^3 i)$ výpočtů
- důsledek: zdvojnásobení rozlišení vede při zachování počtu iterací k osminásobné výpočetní náročnosti

Výpočetní náročnost

Předpokládejme, že na našem počítači zvládneme zpracovat miliardu buněk za sekundu. Zamysleme se, jak velké problémy zvládneme vyřešit.

Výpočetní náročnost

Předpokládejme, že na našem počítači zvládneme zpracovat miliardu buněk za sekundu. Zamysleme se, jak velké problémy zvládneme vyřešit.

n	i	čas
1 000	10 000	2 hodiny 47 minut

Výpočetní náročnost

Předpokládejme, že na našem počítači zvládneme zpracovat miliardu buněk za sekundu. Zamysleme se, jak velké problémy zvládneme vyřešit.

n	i	čas
1 000	10 000	2 hodiny 47 minut
2 000	20 000	44 hodin 27 minut

Výpočetní náročnost

Předpokládejme, že na našem počítači zvládneme zpracovat miliardu buněk za sekundu. Zamysleme se, jak velké problémy zvládneme vyřešit.

n	i	čas
1 000	10 000	2 hodiny 47 minut
2 000	20 000	44 hodin 27 minut
10 000	100 000	3 roky 62 dní

Předpověď počasí

Obdobné výpočty provádíme i v předpovědi počasí

- potřebujeme relativně jemné rozlišení pro zachycení malých, ale signifikantních jevů
- mřížka přes celou planetu je fakt velká
- extrémní množství výpočtů
- problém se vstupními daty: pro predikci budoucnosti potřebujeme rozumně přesně znát současnost
- na příkladě výše je zřejmé, že nemůžeme úplně snadno zvyšovat rozlišení

Co s výpočetní náročností

Když nám počítač nestačí

- pořídíme dva počítače (či dva tisíce počítačů, dva miliony počítačů…)

Jak bychom řešili výpočet šíření tepla na více počítačích?

- zkuste si představit, že řešíte dvourozměrný problém „ručně” na čtverečkovaném papíru

Distribuce mezi více počítačů

Metoda konečných diferencí se paralelizuje snadno

- počítače zpracovávají každý svou část prostoru, musí si vyměňovat hranice
- ne všechny výpočty se paralelizují tak snadno

Řazení čísel

Uvažujme problém seřazení posloupnosti čísel

- zkuste navádět přednášejícího, jak to udělat
- a následně problém zobecnit

Řazení čísel

Má více možných řešení, zde si představíme jednoduché (ne nejrychlejší)

- mějmě vstupní posloupnost čísel velikosti n a výstupní posloupnost (na začátku prázdnou)
- opakujme $n\times$
  - odstraň nejvyšší (nejnižší) číslo se vstupní posloupnosti
  - vlož jej na konec výstupní posloupnosti
- celkově n^2 kroků (lze lépe, ale jako ilustrace stačí)

Řazení čísel

Jak zrychlit takovéto řazení na více počítačích?

- zkuste navádět dva přednášející, jak to udělat :-)
- hledejte způsob, který by fungoval pro hodně dlouhé posloupnosti a velký počet přednášejících

Řazení čísel

Jak zrychlit takovéto řazení na více počítačích?

- zkuste navádět dva přednášející, jak to udělat :-)
- hledejte způsob, který by fungoval pro hodně dlouhé posloupnosti a velký počet přednášejících

Řešení

- rozdělíme vstup na dvě části, každou seřadíme zvlášť
- tyto seřazené části spojíme tak, aby aby byl výsledek opět seřazený (do výsledné posloupnosti přihazujeme vždy vyšší (nižší) prvek z obou struktur)
- bonusová otázka – kolik to stojí operací? nenarazili jsme náhodou na rychlejší algoritmus?

Studium struktury biomolekul

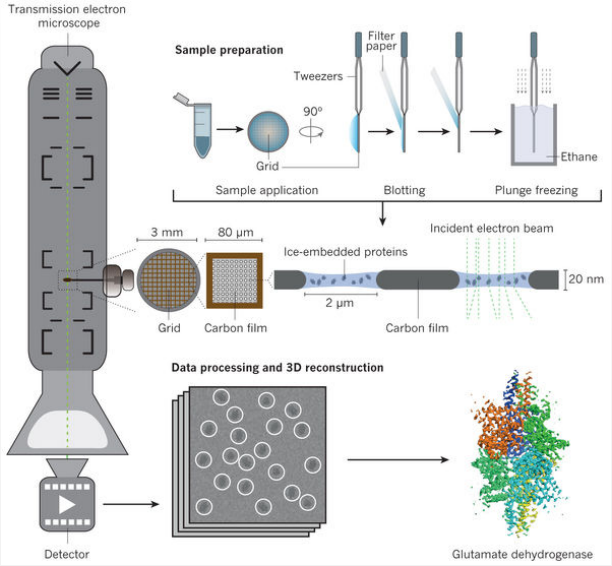
Pro porozumění mnoha biologických procesů je zapotřebí znát molekulární strukturu látek, které se na procesech podílí

- zobrazení molekul lze realizovat pomocí krystalografie, NMR a elektronové mikroskopie
- jednotlivé metody mají své omezení

Zobrazení částic v přirozeném prostředí

- pro spoustu biologicky relevantních částic (proteiny, viry) je přirozené prostředí voda
- pokud bychom je studovali mimo vodu, jejich struktura se zhroutí
- pokud bychom je studovali v tekuté vodě, budou se hýbat
- cryo-elektronová mikroskopie zobrazuje částice v tenké vrstvě ledu

Cryo-elektronová mikroskopie



A teď zpět k COVIDu

Jedním z potenciálních terčů terapie je spike-glykoprotein, kterým se virus váže na lidskou buňku (ACE2 receptor)

- spike protein můžeme zablokovat, aby se na ACE2 receptor nevázal
- můžeme naučit imunitní systém spike protein rozeznávat (a likvidovat)
- zajímá nás tedy, jak tento protein vypadá a jak se chová
- využijeme cryo-elektronovou mikroskopii

Cryo-elektronová mikroskopie

Velké množství exemplářů studovaného vzorku zmrazíme v tenké vrstvě ledu a vložíme do elektronového mikroskopu

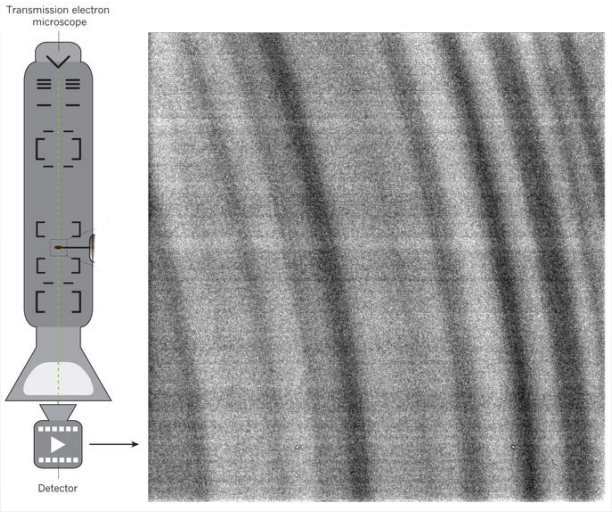
- získáme velmi zašuměný obraz (pouhým okem nedokážeme rozlišit jednotlivé částice)
- chceme získat 3D strukturu vzorku

Proč je to komplikované

- vidíme atomy vzorku obklopeného atomy tvořícími vodu
- vysoký podíl přirozeného šumu (elektronový paprsek je velmi slabý, jinak by nám zničil vzorek)
- nedokonalá data (mikroskop se třese, optika není dokonalá a má vady)
- studované částice jsou v neznámé orientaci, mohou být kontaminovány

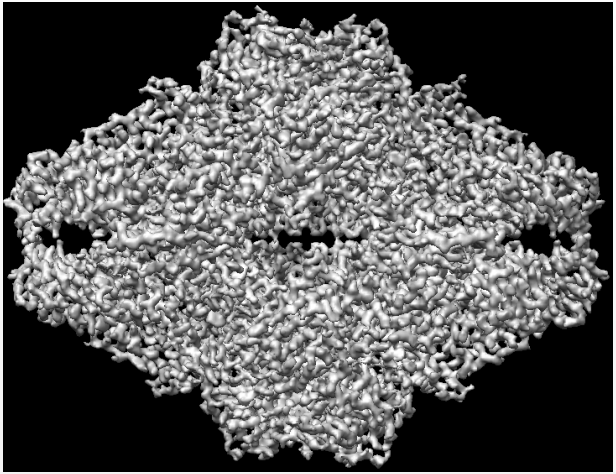
Cryo-elektronová mikroskopie

Hrubá data, která získáme z mikroskopu



Cryo-elektronová mikroskopie

Výstup, který očekáváme



Rekonstrukce dat

Jak získáme smysluplná data z šumu?

- šum je náhodný, vzorek stále stejný
- pokud sečteme velké množství zašuměných obrázků, šum se potlačí a získáme signál

Analogie: roj včel

- představte si, že mezi vámi a přednášejícím létá hustý roj včel
- pokud uděláte jednu fotku, vidíte v podstatě jen včely, velmi malé procento obrazu obsahuje kousky přednášejícího
- opravdu velké množství fotek bude dohromady obsahovat celého přednášejícího, který bude vždy stejný, zatímco včely budou vždy na lehce jiné pozici
- pokud fotky spojíte, začne být přednášející zřetelný

Rekonstrukce dat

Opravdu je to tak jednoduché?

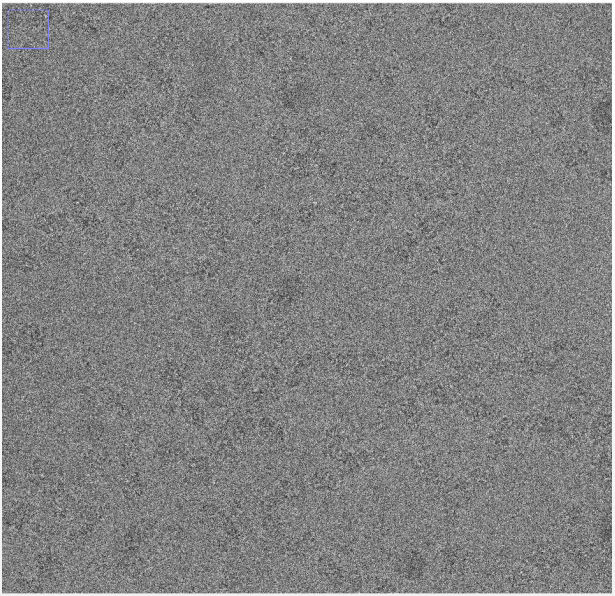
- v mikroskopu se nedíváme s různým šumem na jednu částici, ale na mnoho jejich kopií
- každá kopie může být jinak otočená
- v analogii s rojem včel: představte si, že se přednášející při každé fotce otočí do jiné pozice či poodejde

Rekonstrukce dat

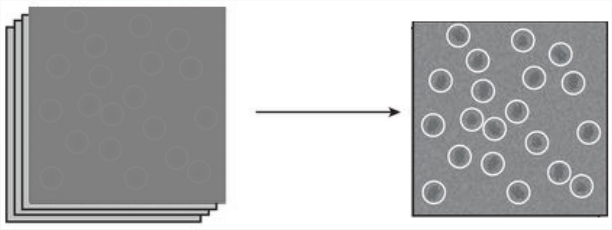
Hlavní kroky v cryo-EM

- vytvoření movies: sloučení více fotek stejného kusu ledu (potlačení šumu daného slabým proudem elektronů)
- vybrání a kategorizace částic: vyřazení kontaminace, nalezení částic zachycených ze stejného úhlu
- 3D rekonstrukce: vytvoření 3D objektu z jednotlivých projekcí částice

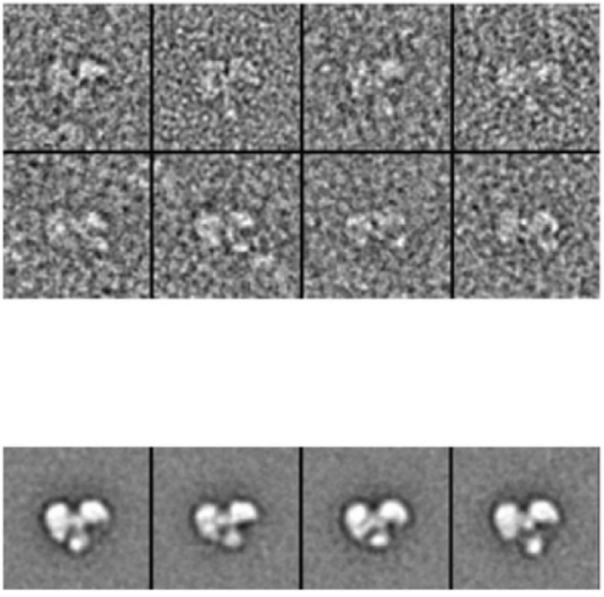
Vytváření movies



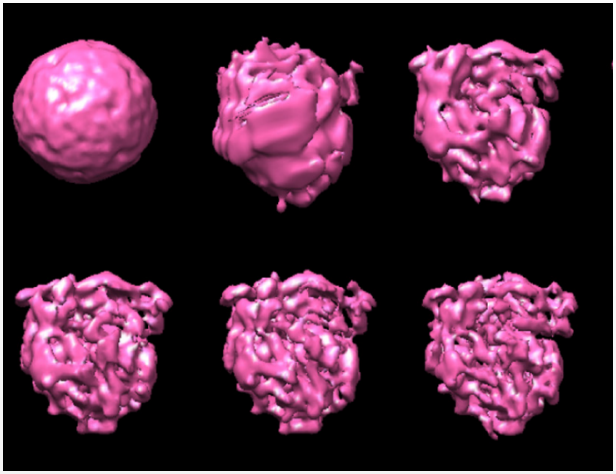
Vytváření movies



Vytvoření 2D projekcí



3D rekonstrukce



Kde je informatika?

Máme velké množství dat, model, a hledáme jeho parametry

- vytvoření movies: model deformace v mikroskopu (parametry jsou posun a vzdouvání obrazu)
- vybrání a kategorizace částic: metrika podobnosti jednotlivých částic (parametry jsou translace a rotace)
- 3D rekonstrukce: 3D model projekcí částic (parametry jsou úhly částic)

Kde je informatika?

Hlavní výpočetně náročné části zpracování obrazu

- vytvoření movies: sloučení více fotek stejného kusu ledu (potlačení šumu daného slabým proudem elektronů)
- vybrání a kategorizace částic: vyřazení kontaminace, nalezení částic zachycených ze stejného úhlu
- 3D rekonstrukce: vytvoření 3D objektu z jednotlivých projekcí částice

Práce s velkým množstvím dat

- z mikroskopu dostaneme TB
- identifikujeme stovky tisíc částic
- iterativní rozdělování částic do tříd, zpřesňování 3D modelu atp.

Kde je informatika?

Zrychlování výpočtu

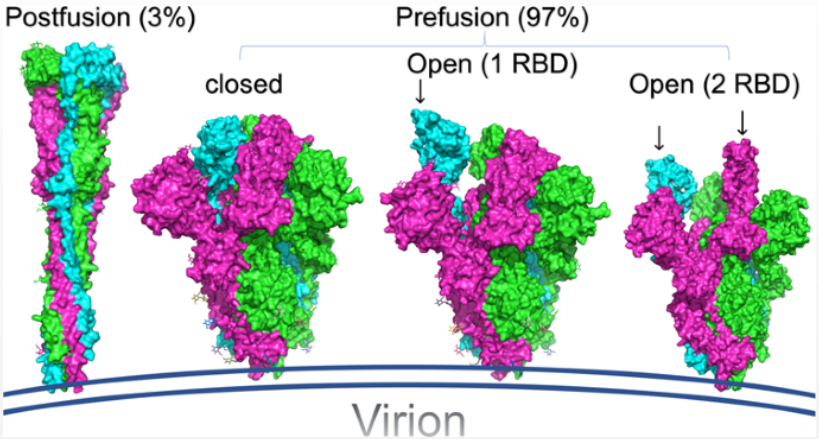
- matematicky odlišné metody
- chytřejší algoritmy
- paralelizace a GPU akcelerace

Proč potřebujeme rychlost?

- menší rekonstrukce zvládnutelné na desktopu či malém clusteru
- proces je částečně interaktivní
- rozdíl, jestli vidíte změnu parametru za 30 minut, nebo druhý den

Zpět k COVIDu

První struktura spike proteinu byla zjištěna pomocí cryo-EM



Ismail, A.M., Elfiky, A.A. SARS-CoV-2 spike behavior in situ: a Cryo-EM images for a better understanding of the COVID-19 pandemic. Sig Transduct Target Ther 5, 252 (2020).

Zpět k COVIDu

Co nám struktura prozrazuje?

- trimer se na konci rozevírá (získal přezdívku Demogorgon), na ACE2 se váže v otevřeném stavu (viz `https://www.youtube.com/watch?v=ieF7ER1wvT0&t=1s`)
- díky znalosti struktury vazebné domény lze hledat léčiva, co ji zablokují
- spike protein se vyskytuje i v postfúzním tvaru (možná ochrana proti imunitní reakci)

Transportní procesy v proteinech

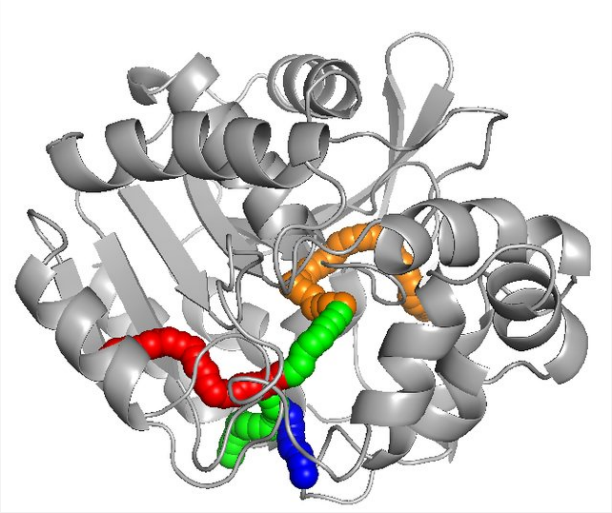
Proteiny jsou velké biomolekuly

- stavební prvky živých organizmů
- biologická funkce založená na interakci s malými molekulami (ligandy) či jinými proteiny

Transport ligandů

- ligand může upravit funkci proteinu, či tuto funkci zablokovat
- v případě enzymů naopak protein (enzym) katalyzuje přeměnu ligandu
- studium reakcí protein-ligand důležité mimo jiné při vývoji léčiv (inhibice funkce nežádoucího proteinu)
- u části proteinů musí ligand projít tunelem, než dojde k interakci – nezajímá nás jen výsledná poloha ligandu, ale i cesta proteinem

Cesty v proteinu



Hledání cest v proteinech

Chceme najít cestu z venkovního prostředí na specifické místo v proteinu

- působení různých chemických sil
- ligand i protein jsou flexibilní tělesa, můžou se měnit

Možné přístupy

- molekulový docking: rychlý, ignoruje cestu, hledá nejlepší polohu v cílovém místě
- geometrický: rychlý, ignoruje chemické síly
- molekulová dynamika: simuluje systém protein-ligand v čase, výpočetně náročný
- hybridní: jednodušší výpočetní model, ale stále zahrnuje síly

Analogie

Zaveďme si analogii

- představte si, že máte hospodu a chcete najít vhodný typ zákazníků, kteří do ní budou chodit
- zákazníkům se musí líbit na místě (musí jim chutnat nabízené pivo)
- zákazníkům se musí chtít do hospody chodit (jeden zákazník bude preferovat hospodu v centru města, druhý v lese, třetí na kopci)

V naší analogii

Molekulový docking

- víme, jak se bude zákazníkům líbit v hospodě, ale nevíme, jestli jsou spokojení s cestou

Geometrický přístup

- víme, zda zákazník projde dveřmi

Molekulová dynamika

- kompletně simuluje zákazníky, včetně spánku, cesty do práce atp.

CaverDock

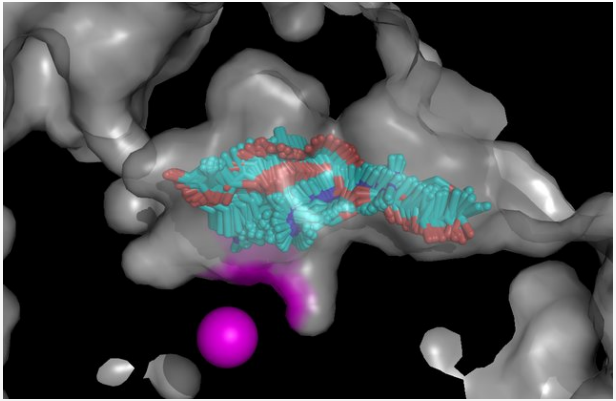
Na ÚVT se ve spolupráci s PřF zabýváme vývojem hybridní metody, implementované v software CaverDock

- molekulový docking upravený tak, aby dokoval postupně podél tunelu až do místa, které nás zajímá
- ligand „chytneme” za jeden atom a táhneme jej přes tunel (v každém kroku hledáme nejlepší ne příliš vzdálenou polohu)
- oproti molekulové dynamice nižší náročnost: simulujeme jen cestu, která nás zajímá, oproti geometrické metodě známe chemické síly

V naší analogii

- vezmeme zákazníka do hospody, po cestě a na místě měříme, jak je spokojený

CaverDock



https://www.fi.muni.cz/~xfilipov/caverdock/linb-wt-p1-wiew1.mp4

Časová náročnost

Jak velké množství voleb cesty pro ligand máme?

- v každém kroku se můžeme posunout ve třech dimenzích, rotovat dle tří os a ohýbat vazby v ligandu: celkově n dimenzí, typicky $n > 10$
- abychom došli z venkovního prostředí na místo, musíme udělat m kroků, kde m je typicky několik desítek
- celkově bez detekce dualit $\mathcal{O}(n^m)$ možných cest

Můžeme zkontrolovat všechny cesty?

- řekněme, že máme 10 dimenzí (a pro jednoduchost v každé můžeme provést jen dva možné posuny), 50 kroků a zvládneme spočítat pozici a energii pro 1 000 000 kroků za sekundu
- při jednoduché implementaci (bez sjednocování duplicit) bychom potřebovali více než 10^{36} let (odhadované stáří vesmíru je 10^{10} let)
- exponenciální algoritmus: 10 kroků zvládneme za 3 hodiny
- zde nás nespasí rychlejší počítač, potřebujeme chytřejší algoritmus

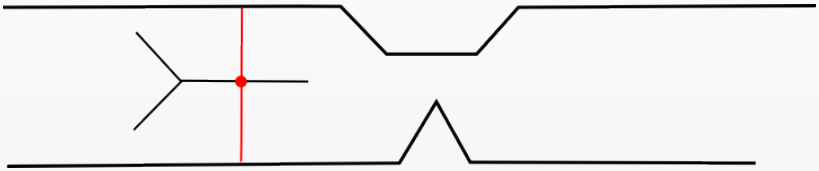
Chytřejší algoritmus

Budeme akceptovat jen některé polohy ligandu

- takové, které jsou v energetickém minimu a zároveň dostatečně blízko předešlé polohy
- namísto hrubého prohledávání se jedná o matematickou optimalizaci
- při pohybu tunelem vycházíme z nejlepší dosud známé cesty, ostatní ignorujeme
- pokud se dostaneme do pozice s příliš vysokou energií, zkusíme najít jinou polohu (bez požadavku na blízkost) a couvat

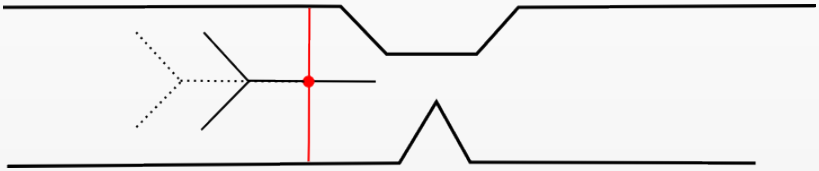
Pohyb ligandu

Můžeme detekovat, že ligand neprojde



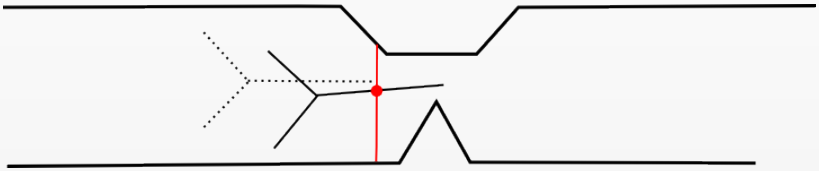
Pohyb ligandu

Můžeme detekovat, že ligand neprojde



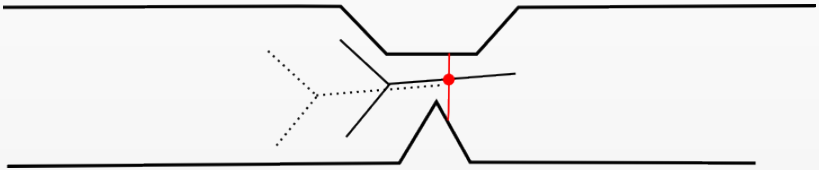
Pohyb ligandu

Můžeme detekovat, že ligand neprojde



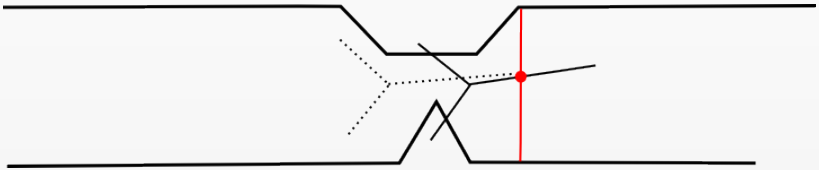
Pohyb ligandu

Můžeme detekovat, že ligand neprojde



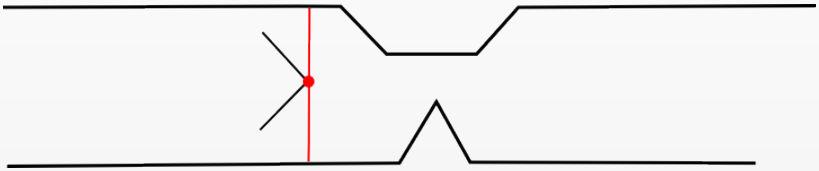
Pohyb ligandu

Můžeme detekovat, že ligand neprojde



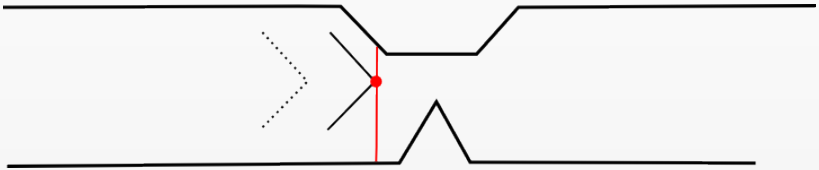
Pohyb ligandu

V některých případech lze nalezenou překážku překonat změnou pozice ligandu



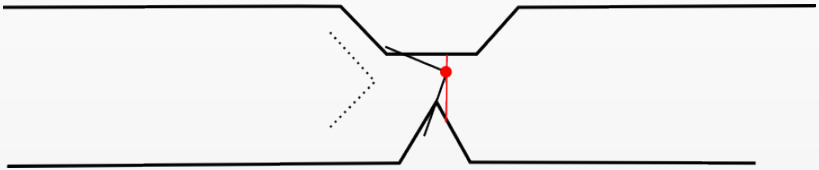
Pohyb ligandu

V některých případech lze nalezenou překážku překonat změnou pozice ligandu



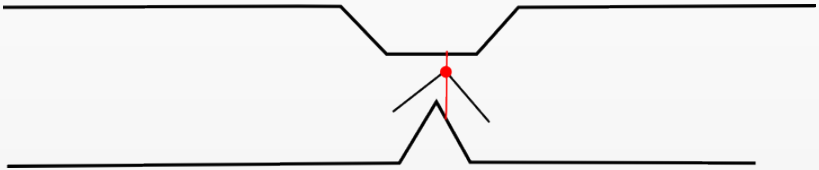
Pohyb ligandu

V některých případech lze nalezenou překážku překonat změnou pozice ligandu



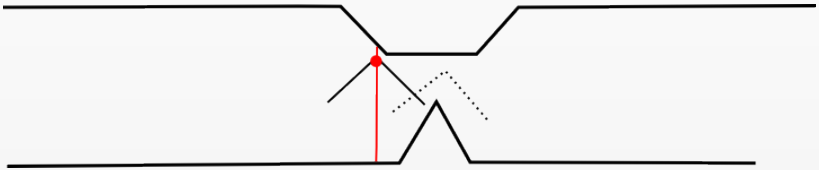
Pohyb ligandu

V některých případech lze nalezenou překážku překonat změnou pozice ligandu



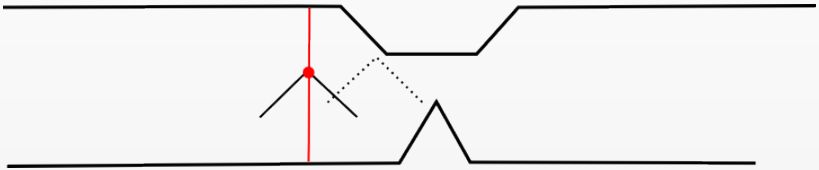
Pohyb ligandu

V některých případech lze nalezenou překážku překonat změnou pozice ligandu



Pohyb ligandu

V některých případech lze nalezenou překážku překonat změnou pozice ligandu



Časová náročnost

Kolik včetních kroků udělá chytřejší algoritmus?

- tunel délky m, v každém kroku se můžeme vracet až na začátek
- jsme omezeni na $\mathcal{O}(m^2)$ spuštění matematické optimalizace

Srovnání s prohledáváním

- předpokládejme, že matematická optimalizace je 100000$\times$ pomalejší než prostý výpočet energie
- pro příklad s 10 dimenzemi a 50 kroky v tunelu: nejhůře 250 sekund (naivní algoritmus 10^{36} let)

A zase k tomu COVIDu

Útok na spike protein koronaviru

- aby došlo na navázání na lidský ACE2 receptor, musí se vazebné domény otevřít
- pokud bychom našli léčivo, co zapadne do spike proteinu a podrží vazebné domény u sebe, virus nedokáže buňky napadat (zalepíme Demogorgonovi pusu)
- chceme nalézt takovou molekulu, která nasedne do vnitřní dutiny spike proteinu a bude v ní silně držet
- navrhli jsme několik schválených léčiv, které by mohly spike protein blokovat[1]

[1] G. Pinto et al. Screening of world approved drugs against highly dynamical spike glycoprotein of SARS-CoV-2 using CaverDock and machine learning. Computational and Structural Biotechnology Journal, Vol. 19, 2021.

Druhy modelů

Statistický vs. výpočetní model

- výsledky vs. procesy
- nalezení vlastností vs. predikce chování
- účinnost léčiva vs. simulace interakce léčiva s relevantními proteiny
- rekonstrukce cryo-EM dat vs. transportní procesy v proteinech
- obě metody trpí na garbage in – garbage out

Stabilita výpočetního modelu

Stabilní systémy

- cena-poptávka
- populace kořisti a dravců

Nestabilní systémy

- epidemie
- známost celebrit

Golfový míček ve stabilní a nestabilní pozici

Umělá inteligence

Co to je umělá inteligence?

- intuitivní (vágní) definice: uměle vytvořený systém, který dokáže provádět nějakou kognitivní funkci typickou pro inteligentní bytost (člověka)
- přesnější definice: uměle vytvořený systém, který se dokáže v daném prostředí chovat tak, že maximalizuje své šance dosáhnout stanoveného úkolu

Strojové učení

- schopnost systému zlepšovat sebe sama bez explicitních instrukcí od tvůrce systému
- podmnožina umělé inteligence

Umělá inteligence

Aniž bychom to zmiňovali, AI se vyskytuje i v dnes probraných případech

- CaverDock: hledání cesty pro ligand v proteinu patří do kategorie umělé inteligence, nikoliv však strojového učení (algoritmus nedokáže vylepšovat sám sebe)
- cryo-EM: jistá forma umělé inteligence je parametrizace modelu, navíc při kategorizaci částic lze využít neuronové sítě: např. pro naučení, jak zhruba vypadá hledaná částice z určitého úhlu, následně taková síť rozpoznává částice ze stejné kategorie
- strojové učení vytváří statistický model: nemusí rozumět procesům stojícím za chováním modelu, ale dokáže model zlepšit na základě pozorování výsledků procesů