

dc_719_13

Kiterjedt biokémiai rendszerek számítógépes modellezése

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

FERENCZY GYÖRGY

BUDAPEST, 2013

1 Bevezetés, célkitűzések

Doktori értekezésem az elmúlt, közel 20 év, döntően gyógyszergyári környezetben végzett munkám fontosabb eredményeit foglalja össze. Épít az 1993-ban megvédett kandidátusi értekezésem néhány eredményére, és részben tükrözi a számítógépes kémia gyógyszerkutatásbeli szerepét és annak változását az elmúlt időszakban. A vizsgált problémákban közös, hogy („kismolekulás”) gyógyszerjelöltek fehérjékkel való kölcsönhatásaihoz kapcsolódnak. Az elmúlt évek nagyléptékű változásai, nevezetesen a hozzáférés fehérjék egyre szélesebb körének atomi felbontású szerkezetéhez, a számítási lehetőségek megsokszorozódása, és a számítások módszertani fejlődése jelentősen kitágította a számítási kémia lehetőségeit a biokémiai jelenségek kutatásában és a kapcsolódó gyógyszerkutatásban. Ugyanakkor a biokémiai rendszerek mérete és komplexitása továbbra is korlátot jelent a számítási módszerek rutinszerű alkalmazásának, és további módszertani fejlesztéseket kíván. Ezzel kapcsolatban emlékeztetni kívánok arra, hogy a gyógyszerkutatásban a ligandum-fehérje kötődési szabadentalpia előrejelzésének kívánt pontossága gyakran néhány kcal/mol, ami számításokkal csak kivételes esetekben érhető el. Értekezésem első részében ehhez a problémához kapcsolódóan az elektrosztatikus és polarizációs kölcsönhatások pontos és gyors számítását elősegítő módszertani fejlesztést mutatok be. A fejlesztés célja a klasszikus erőterek hatékonyságának növelése. Az értekezés második része, az elsőhöz kapcsolódva, olyan vegyes kvantum mechanikát és molekula mechanikát alkalmazó módszerekkel foglalkozik, amelyek ötvözik a kvantum mechanikai leírás pontosságát a molekula mechanika leírás hatékonyságával. Ezeknek a módszereknek az egyik kulcskérdése a kvantum mechanikával és a molekula mechanikával kezelt alrendszerek alkalmas elválasztása és kölcsönhatásaik kezelése. Céлом olyan eljárás fejlesztése volt, amely lehetővé teszi az alrendszerek elválasztását jó minőségű *ab initio* hullámfüggvény meghatározásával, ésszerű számításigény mellett. Végül az értekezés harmadik részében a ligandum-fehérje kötődés termodinamikájának és a ligandumoknak néhány, a gyógyszerkutatásban fontos tulajdonságának a kapcsolatát tanulmányozom. A vizsgálatok kiindulópontja az a felismerés, hogy a gyógyszerkutatási projektek sikertelenségért gyakran a gyógyszerjelöltek kedvezőtlen fizikai kémiai és farmakokinetikai tulajdonságai felelősek, ugyanakkor ezek a tulajdonságok összefüggést mutatnak a ligandum-fehérje kötődés termodinamikájával. A módszerek itt részben eltérnek a korábbiaktól, mert kísérleti adatok számításokkal támogatott elemzését végzem. A vizsgálatok célja, hogy útmutatást adjunk gyógyszerkutatási kiindulópontok kiválasztásához és azok optimalásához, ilyen módon hozzájárulva jobb minőségű klinikai jelöltek azonosításához.

2 Eredmények

2.1 Elektrosztatikus és polarizációs kölcsönhatások molekula mechanikai erőterekben

Molekulák töltéseloszlásának egyszerűsített leírását célzó módszert dolgoztam ki [F1,F4,F11,F12]. A módszer többcentrumú multipólus sorokkal írja le a töltéseloszlást. A multipólus sorok helyzete tipikusan az atomok helyzetével egyezik meg, de atomokon kívüli multipólus centrumok is alkalmazhatók. Az eljárás előnye, hogy a hullámfüggvényből többcentrumú multipólus analízissel (DMA) kapott momentumokhoz hasonló minőségű leírást ad, de azoknál alacsonyabb rangú momentumokkal. Ezért a módszerünk adta effektív multipólusokkal (EM) az elektrosztatikus kölcsönhatási energia lényegesen csökkentett számításigénnyel kapható meg, amely klasszikus erőterekkel végzett molekula dinamikai és Monte Carlo szimulációknál jelent számottevő előnyt [F10,F23]. Az effektív töltések emellett vegyes kvantum mechanikai/molekula mechanikai számításokban [F27,F28], kvantitatív szerkezet-hatás összefüggésekben, és a töltéssűrűség kvalitatív leírásában is hasznosak.

Az eljárást kiterjesztettük a polarizáció közelítő leírására is [F16,F19,F22]. Az indukált dipólusok indukált töltésekkel való helyettesítése lehetőséget nyújt az elektrosztatika és a polarizáció egységes kezelésére klasszikus erőterekben. További alkalmazási terület a kvantum mechanikai/molekula mechanikai számításokban a klasszikus rendszer polarizációjának figyelembevétele [F15,F18,F20,F21].

2.2 Vegyes kvantum mechanikai/molekula mechanikai módszerek fejlesztése

QM/QM modellt adaptáltam félempirikus NDDO közelítésre [F2,F3,F6,F9,F13,F14,F17]. Ez alapjául szolgált QM/MM modellben az alrendszerek elválasztására rögzített, szigorúan lokalizált molekulapályákkal [F5]. A módszer közvetlen kiterjesztését *ab initio* hullámfüggvényre a molekulapályák *ab initio* szinten megjelenő átfedése akadályozza. Ezért vizsgáltam az átfedések közelítő kezelését. Megmutattam, hogy a nem ortogonális energiaképlet alkalmas sorfejtése, kismértékű átfedések esetén, előnyös alternatívája az ortogonális pályák energiaképlete és a projekciós energia korrekció együttes alkalmazásának [F7]. Nem ortogonális pályák számítására alkalmas egyenletet javasoltam, amely az előbbi energiaszámítási sémával kombinálva alkalmas vegyértékpályák meghatározására rögzített törzselektronok mellett [F8].

QM/MM modell alrendszereinek rögzített lokalizált pályákkal való elválasztására *ab initio* Hatree-Fock szinten két – további közelítésektől mentes - megoldást javasoltam. Az egyik a Huzinaga egyenlet alkalmazása olyan bázisfüggvényekkel, amelyek lehetővé teszik az optimált molekulapályák ortogonalitását a rögzített pályákra [F27]. A Huzinaga egyenlet önkonzisztens iteratív megoldása alkalmas atomtörzs és kötés töltések bevezetésével lehetséges [F27]. A másik javaslat a lokális bázis egyenleten [F24] alapul, amely lehetővé teszi az energia stacionaritását biztosító nem ortogonális pályák számítását. A lokális bázis egyenlet önkonzisztens iteratív

megoldása gyors konvergenciát biztosít, és a konvergencia kevésbé érzékeny a bázisfüggvények molekulapályákhoz rendelésre [F24,F28]. A lokális bázis egyenlet önkonzisztens iteratív megoldása – szemben a Huzinaga egyenlettel – lehetséges kötés töltések bevezetése nélkül is. Ebben az esetben azonban a hullámfüggvénynek a QM/MM határon fellépő torzulása hátrányosan hat néhány számított tulajdonság pontosságára. Ez fokozottan érinti az eltérő töltésű spécieszek számítását kívánó deprotonálódási energia pontosságát, és lényegesen kevésbé a konformációs energia különbségeket vagy egy protonátmenet energiagörbét [F28]. A lokális bázis egyenlet lehetőséget ad *a priori* lokalizált pályák meghatározására is. Ezek segítségével olyan kedvező számításigényű 3 rétegű QM/QM/MM rendszer definiálható, amelyben a központi, delokalizált hullámfüggvényt lokalizált pályákat tartalmazó alrendszerbe ágyazunk, és ez utóbbit pedig MM alrendszer foglalja magába [F28]. A fenti QM/MM módszerekben az MM alrendszer ponttöltéseiként előnyösen alkalmazhatók a korábban bevezetett effektív töltések [F1,F11].

Mind a Huzinaga egyenlet, mind a lokális bázis egyenlet hullámfüggvénye kiindulópontul szolgálhat elektronkorrelációt is figyelembe vevő számításokhoz. Ezzel kapcsolatban megjegyzendő, hogy a Huzinaga egyenlet ortogonális, de nem kanonikus pályákat szolgáltat. A lokális bázis egyenlet pályái – alkalmas bázis választás esetén – szintén ortogonalizálhatók a rögzített lokalizált pályákra. Ezután is megmaradhat azonban a rögzített lokalizált pályák egymással való átfedése. Az átfedés várhatóan vagy jó közelítéssel elhanyagolható (egymástól távolabb lévő lokalizált pályák esetén), vagy (közeli pályáknál) közös bázisfüggvények és explicit ortogonalizáció alkalmazásával kezelhető.

2.3 Gyógyszerjelölt molekulák szerkezetének, kötődési termodinamikájának és farmakokinetikai tulajdonságainak kapcsolata

Ligandumok fehérjéhez való kötődésének kölcsönhatásait és termodinamikáját vizsgáltuk elsősorban a gyógyszerkutatás szemszögéből. Kiindulópontul szolgált az a felismerés, hogy a gyógyszerjelöltek előnyös farmakokinetikai sajátságai összefüggést mutatnak a célfehérjéhez való kötődést kísérő entalpia nyereséggel.

Kísérleti adatok elemzésével megállapítottuk, hogy az elérhető entalpia nyereség, szemben a szabadentalpia nyereséggel, nem mutat monoton növekedést a ligandum méretével [F25]. Azt találtuk [F26], hogy néhány atomos molekulák esetén a kötődést néhány, optimálisához közeli H-hídkötés biztosítja, és ezzel összhangban a kötődés entalpia dominált. A molekulák méretének növekedésével az optimálisához közeli H-hídkötések száma kevésbé növekszik. A molekulaméret növekedésével a kötődési szabadentalpia nyereség növekedése elsősorban az apoláris deszolvatációból származik, és így döntően entrópikus eredetű. Ilyen módon a kötődési szabadentalpia és entalpia ligandum méret függése nagyobb méretű molekulák esetén monoton és ellentétes irányú, és ez a mérettartomány megfeleltethető az apoláris deszolvatáció tényerésének. Ugyanakkor néhány atomos molekulák esetén, ahol a kötés meghatározó eleme a

kisszámú, optimálishoz közeli H-hídkötés, a nehézatomok számának növekedésével gyorsan emelkedik a kötődési entalpia és szabadentalpia nyereség. Így a ligandum kötődés méretfüggő termodinamikája értelmezhető a kötődést meghatározó kölcsönhatásokkal. Hasonlóan, a ligandum hatékonyság - vagyis az egy nehézatomra jutó kötődési szabadentalpia nyereség - maximális értéke néhány atomos molekulák esetén növekszik a mérettel a kialakuló optimális H-hídkötések hozzájárulása következményeként, majd nagyobb molekulák esetén a mérettel csökken, az apoláris deszolvatáció kisebb méretfüggésének eredményeként.

A fentiek következménye, hogy a gyógyszerkutatási projektek kezdeti fázisában lehetséges és szükséges növelni a gyógyszerjelöltek kötődésének entalpikus komponensét. Ezzel az elvvel összhangban van a fragmens alapú gyógyszerkutatás, amely kisméretű, poláris, entalpikusan kötődő kémiai kiindulópontokat azonosít. Az optimálás azonban mind a fragmens alapú, mind a hagyományos, nagyobb méretű kémiai kiindulópontokat használó megközelítésben a vegyületek fizikai kémiai és farmakokinetikai paramétereinek előnytelen változásának irányába hat. Ennek kézbentartása az optimálás során fejlődő vegyületek tulajdonságainak monitorozása révén valósítható meg. A monitorozáshoz olyan indexeket használunk, amelyek egyszerűen számíthatók, ugyanakkor a vegyületeket összetett módon jellemzik. Ilyen indexek a ligandum hatékonyság (*LE*), valamint a fragmens optimálás során megkülönböztetett előnyökkel rendelkező [F29] méret független ligandum hatékonyság (*SILE*), és ligandum-hatékonyság függő lipofilicitás (*LELP*). Javasoltuk a méret független entalpikus hatékonyság (*SIHE*) indexet [F25], mint a vegyületek kötődési entalpia tartalmának, és ezen keresztül a farmakokinetikai tulajdonságoknak a leíróját. A *SIHE* maximális értéke a molekula méretétől függetlenül 1 körüli, és így alkalmas különböző méretű vegyületek összehasonlítására.

3 Tézispontok

1. A korábban bevezetett, multipólusokból származtatott töltések elvét továbbfejlesztve effektív multipólusokat származtattam. Az effektív multipólusok molekulák elektrosztatikus tulajdonságainak leírására alkalmasak. Számításukhoz kiindulópontul többcentrumú multipólus sorfejtést (DMA) használunk, és ezekből olyan, az eredeti DMA multipólus soroknál alacsonyabb rangú multipólus sorokat határozhatunk meg, amelyek nagyon jól közelítik a kiindulási DMA multipólus sorainak hatását. Az effektív multipólusok számítása előnyösebb a potenciálhoz illesztett töltések/multipólusok számításánál, mert nem igényli az elektrosztatikus potenciál, (illetve deriváltjainak) térrácson való kiszámítását, és így mentes annak torzító hatásától, nevezetesen tükrözi a molekula szimmetriáját, és jól definiált a molekula belsejében választott multipólus centrumokon (tipikusan atomokon) is.
2. Megmutattam, hogy molekulapárok kölcsönhatásainak leírásában az effektív multipólusok alacsonyabb maximális ranggal helyettesíthetik a DMA multipólusokat. Ez a számításigény nagymértékű csökkentését teszi lehetővé a pontosság lényeges csökkenése nélkül, lehetőséget adva klasszikus erőterekben az elektrosztatika hatékony számítására.
3. Az egy lépésben illesztett effektív multipólusok helyett számíthatunk kumulatív multipólusokat, amelyeknél először töltéseket illesztünk a DMA multipólusokhoz, majd lépésenként magasabb rangú effektív multipólusokat az alacsonyabb rangok által még nem illesztett részhez. A kumulatív multipólusok kevésbé pontosan írják le molekulák elektrosztatikus kölcsönhatásait, viszont az effektív multipólusoknál esetenként alkalmasabbak a töltéeloszlás kvalitatív elemzésére.
4. Kiterjesztettem az effektív töltések alkalmazását a polarizáció számítására. Modellünkben az izotróp dipólus polarizálhatóságból kapott dipólusokat indukált töltésekkel helyettesítjük. A közelítéssel konzisztens energiaképletet és erőképletet vezettem le. A modellel számított kölcsönhatási energiát több rendszerre összevettem az indukált dipólusokkal kapott értékekkel, és megállapítottam, hogy a modell alapjául szolgálhat egy, a pontosság és számításigény szempontjából hatékony polarizációs erőternek.
5. Kvantummechanikai/molekulamechanikai (QM/MM) módszerek alrendszerének rögzített lokalizált pályákkal való elválasztására félempirikus kvantumkémiai közelítés keretein belül kifejlesztett módszert kiterjesztettem ab initio Hartree-Fock szintre. Megmutattam, hogy a QM hullámfüggvény meghatározásánál a Huzinaga-egyenlet megfelelő bázis hozzárendeléssel alkalmas a rögzített lokalizált pályákra ortogonális molekulapályák számítására. A QM/MM határon megfelelően választott atomtörzs töltések és kötéstöltések bevezetése szükséges az egyenlet iteratív önkonzisztens megoldásához.
6. Az előző pontban javasolt módszer alternatívája a lokális bázis egyenlet alkalmazása. Ennek segítségével az energiát stacionáriussá tevő, és a rögzített lokalizált pályákra nem ortogonális molekulapályákból álló hullámfüggvény számítható. A lokális bázis egyenlet képes a molekulapályák iteratív önkonzisztens meghatározására kötéstöltések bevezetése nélkül is. Ugyanakkor a hullámfüggvénynek az alrendszerek határán fellépő torzulása csökkenthető a kötéstöltések bevezetésével.

7. A lokális bázis egyenlet alkalmas *a priori* lokalizált pályák számítására. Ennek segítségével olyan QM/QM/MM rendszerre végezhető számítás, amelyben a központi delokalizált QM és az MM rendszer közé egy lokalizált pályákból álló QM rendszert illesztünk. A számított tulajdonságok lokalizált pályák alkalmazásával a pontosság csökkenése nélkül, kedvező számításigénnyel kaphatók meg.
8. Az effektív töltések alkalmasak a fenti QM/MM modellekben az MM atomok töltéseiként. Mivel az effektív töltések jól közelítik a hullámfüggvényből számított elektrosztatikus potenciált, így valóság-hű elektrosztatikus potenciált generálnak a QM alrendszerben.
9. Kísérleti adatok elemzésével megállapítottuk, hogy kisméretű ligandumok fehérjéhez való kötődése entalpia vezérelt. A ligandumok méretének növekedésével a maximálisan elérhető entalpia nyereség kismértékű csökkenést mutat, ezzel szemben az elérhető szabadentalpia nyereség monoton növekszik. Mindezek azt is jelentik, hogy nagyobb ligandumok kötődése entrópia vezérelt.
10. Kísérleti szerkezetek elemzésével megállapítottuk, hogy kis méretű molekulák fehérjékhez való kötődésének meghatározó kölcsönhatása néhány optimális-hoz közeli H-hídkötés. Ezzel összhangban azt találtuk, hogy a kötődést kísérő apoláris deszolvatációból származó szabadentalpia nyereség kis méretű vegyületek esetében nem elegendő detektálható erősségű kötés létrejöttéhez, így ehhez az optimális-hoz közeli H-hídkötésekből származó szabadentalpia nyereség elengedhetetlen. Az optimális-hoz közeli H-hídkötések száma a molekulamérettel alig növekszik, 10 és 35 nehézatom között az átlagos számuk 2 és 3 közötti. Ugyanakkor nagyobb méretű vegyületek esetén az apoláris deszolvatáció hozzájárulása növekszik.
11. A 9. és 10. pontokban leírtak alapján kapcsolat ismerhető fel egyrészt a ligandumok fehérjéhez való kötődéséért felelős kölcsönhatások ligandum mérettől való függése, másrészt a kötődést kísérő entalpia és szabadentalpia nyereség ligandum mérettől való függése között. Eszerint kis molekulák entalpia vezérelt kötődése az optimális-hoz közeli H-hídkötések eredménye. A ligandum méret növekedésével előtérbe kerülő apoláris deszolvatáció döntően a kötődés entrópiikus komponenséhez járul hozzá. Ez magyarázza, hogy a kis ligandum méretnél jellemzően entalpia vezérelt kötődés nagyobb ligandumoknál entrópia vezérelt kötődéssé válik.
12. A domináns ligandum-fehérje kölcsönhatásoknak a ligandum mérettel való változása értelmezést nyújt a ligandum hatékonyságnak (vagyis az egy nehézatomra jutó kötődési szabadentalpia nyereségnek) a ligandum mérettel való változására is. Az optimális-hoz közeli H-hídkötések száma meredeken emelkedik nulláról, és 10 nehézatomnál eléri a kettes átlagot. Ennek a meredek emelkedésnek eredményeként a ligandum hatékonyság is ~10 nehézatomig nő. A molekulaméret további növekedésével a H-hídkötések hozzájárulása a kötődéshez lényegesen nem növekszik, hanem előtérben kerül az apoláris deszolvatáció. Utóbbi azonban a mérettel lassan változik, és ennek következménye a ligandum hatékonyság csökkenése ebben a tartományban.

13. Az előző pontokban megfogalmazottak gyógyszerkutatási jelentőségét az adja, hogy gyógyszerjelöltek célfehérjéhez való kötődésének entalpianyeresége összefüggést mutat a fizikai kémiai paraméterekkel, a szelektivitással és a kedvező farmakokinetikai tulajdonságokkal. A felismerések következménye, hogy gyógyszerjelöltek kötődésének entalpikus komponensét a kiindulópont azonosításnál és az optimálási folyamat elején célszerű maximálni, vagyis a kisebb méretű molekuláknak a fehérje forró pontjával való optimális kölcsönhatását biztosítani. Ezt az elvet valósítja meg a fragmens alapú gyógyszerkutatás, amely a forró ponthoz optimálisan kötődő poláris kiindulópontot azonosít. Az optimálási folyamat előrehaladtával, az affinitás és a molekulaméret növekedésével, az entrópikus komponens növekedése elkerülhetetlen. Ez egyúttal a csökkenő szelektivitás és kedvezőtlen farmakokinetikai tulajdonságok irányába hat. Az entalpikus komponens és a fizikai kémiai tulajdonságok monitorozása tudja biztosítani az affinitás és a farmakokinetikai tulajdonságok kiegyensúlyozott optimálását.
14. Gyógyszerjelöltek optimálása során a kötés entalpikus komponensének nyomon követésére definiáltuk a méret független entalpikus hatékonyságot (SIHE). A SIHE a kötés entalpikus komponensét méri, és maximális értéke a molekulamérettől függetlenül közelítőleg +1. Ilyen módon alkalmas az optimálás során fellépő, eltérő méretű vegyületek kötődési entalpiatartalmának mérésére és összehasonlítására, és így az optimálás monitorozására.

4 Irodalomjegyzék

4.1 A tézisekben hivatkozott közleményeim jegyzéke

- F1. G.G. Ferenczy, Charges derived from distributed multipole series *J. Comput. Chem.* **12**, 913 (1991).
- F2. G.G. Ferenczy, J.-L. Rivail, P.R. Surján, G. Náray-Szabó, NDDO fragment self-consistent field approximation for large electronic systems *J. Comput. Chem.* **13**, 830 (1992).
- F3. G. Náray-Szabó, G.G. Ferenczy, Molecular wavefunctions from chemical bonds: the fragment self-consistent field theory *J. Mol. Struct. (Theochem)* **261**, 55 (1992).
- F4. C. Chipot, J.G. Ángyán, G.G. Ferenczy, H.A. Scheraga, Transferable net atomic charges from a distributed multipole analysis for the description of electrostatic properties. A case study of saturated hydrocarbons *J. Phys. Chem.* **97**, 6628 (1993).
- F5. V. Théry, D. Rinaldi, J.-L. Rivail, B. Maigret, G.G. Ferenczy, Quantum mechanical computations on very large molecular systems: the local self-consistent field method *J. Comput. Chem.* **15**, 269 (1994).
- F6. G. Náray-Szabó, G. Tóth, G.G. Ferenczy, G. Csonka, The neglect of diatomic differential overlap (NDDO) fragment self-consistent field method for the treatment

- of very large covalent systems *Int. J. Quant. Chem.: Quant. Biol. Symp.* **21**, 227 (1994).
- F7. G.G. Ferenczy, Approximate energy-evaluating schemes for a system of weakly overlapping group functions *Int. J. Quant. Chem.* **53**, 485 (1995).
- F8. G.G. Ferenczy, The self-consistent nonorthogonal group function approach in reduced basis frozen core calculations *Int. J. Quant. Chem.: Quant. Chem. Symp.* **57**, 361 (1996).
- F9. G. Tóth, G. Náray-Szabó, G.G. Ferenczy, G. Csonka, Monte Carlo simulation of amorphous systems with the fragment self-consistent field method *J. Mol. Struct. (Theochem)* **398-399**, 129 (1997).
- F10. P.J. Winn, G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, Towards improved force fields. 1. Multipole derived atomic charges *J. Phys. Chem. A* **101**, 5437 (1997).
- F11. G.G. Ferenczy, P.J. Winn, C.A. Reynolds, Towards improved force fields. 2. Effective distributed multipoles *J. Phys. Chem. A* **101**, 5446 (1997).
- F12. G. G. Ferenczy, C. A. Reynolds, P. J. Winn, A. J. Stone, Mulfit program; GDMA programmal együtt terjesztve: <http://www-stone.ch.cam.ac.uk/programs/gdma.html>.
- F13. K. Kádas, G.G. Ferenczy S. Kugler, Theory of dopant pairs in four-fold coordinated amorphous semiconductors *J. Non-Cryst. Solids* **227-230**, 367 (1998).
- F14. K. Kádas, G.G. Ferenczy, Electronic structure of doped four-fold coordinated amorphous semiconductors. Midgap states in amorphous carbon. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **463**, 175 (1999).
- F15. J.H. Wu, P.J. Winn, G.G. Ferenczy and C.A. Reynolds, Solute polarisation and the design of cobalt complexes as redox active therapeutic agents *Int. J. Quant. Chem. Biophys. Quarterly* **73**, 229 (1999).
- F16. P.J. Winn, G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, Towards improved force fields: III. polarisation through modified atomic charges *J. Comput. Chem.* **20**, 704 (1999).
- F17. G.G. Ferenczy, G. Náray-Szabó, P. Várnai, Quantum mechanical study of the hydride shift step in the xylose isomerase catalytic reaction with the fragment self-consistent field method *Int. J. Quant. Chem.* **75**, 215 (1999).
- F18. S.R. Gooding, P.J. Winn, R.I. Maurer, G.G. Ferenczy, J.R. Miller, J.E. Harris, D.V. Griffiths, C.A. Reynolds, A hybrid theoretical study of an unusual iodine-oxygen interaction *J. Comput. Chem.* **21**, 478 (2000).
- F19. G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, Modeling Polarization through Induced Atomic Charges *J. Phys. Chem. A* **105**, 11470 (2001).
- F20. C.J.R. Illingworth, S.R. Gooding, P.J. Winn, G.A. Jones, G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, Classical Polarization in Hybrid QM/MM Methods *J. Phys. Chem. A* **110**, 6487 (2006).

- F21. C.J.R. Illingworth, K.E.B. Parkes, C.R. Snell, G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, Toward a Consistent Treatment of Polarization in Model QM/MM Calculations *J. Phys. Chem. A* **112**, 12151 (2008).
- F22. C.J.R. Illingworth, P.J. Winn, G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, Progress in Modelling Electrostatics and Polarization through Effective Multipoles and Induced Charges *Studia Universitatis Babes-Bolyai Chemia* **53**, 21 (2008).
- F23. K. Kánai, P. Arányi, Z. Böcskei, G. Ferenczy, V. Harmat, K. Simon, S. Bátori, G. Náray-Szabó, I. Hermecz, Prolyl Oligopeptidase Inhibition by N-Acyl-pro-pyrrolidine-type Molecules *J. Med. Chem.* **51**, 7514 (2008).
- F24. G.G. Ferenczy, W.H. Adams, Optimization of selected molecular orbitals in group basis sets *J. Chem. Phys.* **130**, 134108 (2009).
- F25. G.G. Ferenczy, G.M. Keserű, Enthalpic Efficiency of Ligand Binding *J. Chem. Inf. Model.* **50**, 1536 (2010).
- F26. G.G. Ferenczy, G.M. Keserű, Thermodynamics of fragment binding *J. Chem. Inf. Model.* **52**, 1039-1045 (2012).
- F27. G.G. Ferenczy, Calculation of Wave-Functions with Frozen Orbitals in Mixed Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Methods. Part I. Application of the Huzinaga Equation *J. Comput. Chem.* **34**, 854-861 (2013).
- F28. G.G. Ferenczy, Calculation of Wave-Functions with Frozen Orbitals in Mixed Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Methods. Part II. Application of the Local Basis Equation *J. Comput. Chem.* **34**, 862-869 (2013).
- F29. G. G. Ferenczy, G. M. Keserű, How Are Fragments Optimized? A Retrospective Analysis of 145 Fragment Optimizations *J. Med. Chem.* **56**, 2478–2486 (2013).

4.2 A tézisekhez kapcsolódó összefoglaló közleményeim jegyzéke

- F30. G. Náray-Szabó, G.G. Ferenczy, Molecular electrostatics *Chem. Rev.* **95**, 829 (1995).
- F31. G.G. Ferenczy, G.M. Keserű, Thermodynamics guided lead discovery and optimization *Drug. Discov. Today* **15**, 919 (2010).
- F32. G.G. Ferenczy, G.M. Keserű, *Thermodynamics of ligand recognition* in Physico-chemical and Computational Approaches to Drug Discovery, F. J. Luque, X. Barril, Eds. RSC Drug Discovery Series, pp. 23-79, Royal Society of Chemistry 2012.