

Válasz Kolossváry István professzor bírálatára

Mindenekelőtt köszönöm, hogy értekezésemmel behatóan foglalkozott, és hálás vagyok értékes és segítő észrevételeiért. Az alábbiakban válaszolok a felvetett kérdésekre és észrevételekre, követve azok bírálatban megjelenő sorrendjét.

A tézisekben szereplő kitétel, amelynek Bírálóm tisztázását kéri a következőképpen hangzik: „... a gyógyszerkutatásban a ligandum-fehérje kötődési szabadentalpia előrejelzésének kívánt pontossága gyakran néhány kcal/mol, ami számításokkal csak kivételes esetekben érhető el”. Ezzel arra kívánok utalni, hogy a kötődési affinitás (tipikusan IC_{50} -ben mért) jelentős változásához kis kötődési szabadentalpia változás tartozik; egy nanomólos és egy mikromólos affinitású vegyület esetében ez kisebb, mint 5 kcal/mol. Egyetértek a bírálatban megfogalmazott, és számokkal alátámasztott kétellyel azzal kapcsolatban, hogy a számítási kémiai ilyen pontosságot rutinszerűen el tudna érni gyógyszerkutatási feladatoknál. Ezzel a korláttal tisztában kell lennünk, ugyanakkor nem lehet eltagadni, hogy a gyógyszerkutatásban felmerülő számítási kémiai feladatok jelentős része közvetve, vagy közvetlenül kötődési affinitások előrejelzésre irányul a célfehérje, valamely homológja, esetleg egy anticélpont (pl. Herg) viszonylatában. A számítások pontosságának fent tárgyalt hiányossága ellenére a számítások szerepe nagymértékben nőtt az elmúlt 10-15 évben, és ez - paradox módon – jelentős részben a nagyátersztő képességű kísérleti módszerek érdeme. Mindez a virtuális szűrés példáján illusztrálható, amely talán a számítási kémia leglátványosabb sikert felmutató ága. A virtuális szűrés, az aktív és inaktív vegyületek elkülönítését végzi, és ez gyakran lefordítható kötődési szabadentalpia különbségekre. A siker kulcsa annak kihasználása, hogy a kevésbé hatékony, számításra alapuló vegyületválasztást nagyszámú kísérlettel lehet validálni, vagy elvetni. Ilyen módon a néhány százalékos találataránytalansággal működő virtuális szűrés hasznos eleme gyógyszerkutatási projektek kémiai kiindulópontja megtalálásának. Úgy vélem ugyanakkor, hogy a számítási módszerek hatékonyságának, és ennek részeként pontosságának növelése továbbra is célunk, és eredményeként a számítási kémia alkalmazási potenciáljának növekedése valószínűsíthető, így például eredményesebb szűrési eljárások, vagy jobb minőségű vegyülettárak tervezése révén.

A tézisek 3. részében 3 saját közleményre való hivatkozást adok meg. Ez az összes hivatkozás alig több mint egy tizede, ugyanakkor ehhez a részhez rendelhető a tézisek több mint harmada. Ilyen módon tagadhatatlanul fennáll Bírálóm észrevétele a hivatkozások aránytalanságáról. Ez az aránytalanság némileg csökken, ha az összefoglaló közleményeket is tekintjük, ahol további 2 hivatkozás rendelhető ehhez a részhez. Az aránytalanság azonban továbbra is fennáll és ennek alapvető oka, hogy az első két részben ismertetett eredmények jelentős részben módszerfejlesztések, amelyekkel kapcsolatban az eredeti közleményeken kívül több, a módszereket használó alkalmazásra is hivatkozok.

Az effektív multipólusok előnyének tárgyalását két részre kívánom bontani. Külön érdemes vizsgálni egyrészt az effektív töltések és más, például az elektrosztatikus potenciálhoz illesztett töltések közti különbséget, másrészt a töltések és magasabb rangú multipólusok használata közötti különbséget.

Az atomi töltések túlhatározottak abban az értelemben, hogy molekula körüli elektrosztatikus potenciál leírása különböző atomi töltésekkel lehetséges, és ennek megnyilvánulási formája, hogy a töltések elektrosztatikus potenciálhoz való illesztésekor a molekula belsejében valószerűtlen töltéseket kaphatunk. Az általunk definiált effektív töltések ugyanakkor mentesek ettől a problémától, mivel az illesztés lokális: egy multipólus sort a közelben lévő atomokra helyezett töltésekkel illesztünk. A töltések önkényessége természetesen továbbra is fennáll, de a lokális illesztés következményeként a töltések számértéke a kémiai intuíciónak megfelelő, továbbá tükrözik a molekula szimmetriáját, ami nem teljesül automatikusan az elektrosztatikus potenciálhoz való illesztésnél.

Az atomi töltések fent említett túlhatározottsága ellenére, az elektrosztatikus kölcsönhatásokat közeli molekulák esetén az atomi töltések nem írják le megfelelően. Ezt mutatja, hogy van der Waals komplexek kísérleti szerkezete csak magasabb rangú multipólusokkal, tipikusan kvadrupólusokkal reprodukálható (A. D. Buckingham, P. W. Fowler *Can. J. Chem.*, 1985, 63, 2018). Az effektív multipólusok bevezetését ez teszi indokolttá. Meg kívánom még jegyezni, hogy az effektív multipólusok alacsonyabb ranggal képesek hasonló minőségű leírást adni, mint a töltéssűrűségből multipólus sorfejtésből kaptak (Distributed Multipole Analysis; A. J. Stone, *J. Chem. Theory Comput.* 2005, 1, 1128).

Összességében úgy látom, hogy az effektív töltéseket és esetenként magasabb rangú multipólusokat tartalmazó modell reális, atomokhoz rendelt, alacsony rangú momentumok és pontos kölcsönhatási energiák révén előnyösen egyeztetni össze a kémiai szemléletet és a számítási hatékonyságot.

A polarizációs energia figyelembe vétele a klasszikus erőterekben ritka, és ennek elsődleges oka, hogy bár meghatározása nagymértékben növeli a számítási munkát, hozzájárulásának jelentősége biokémiai rendszerek modellezésében általánosan nem bizonyított. Véleményem szerint ennek ellenére törekednünk kell a polarizáció számításának megoldására. Az intellektuális kihíváson túl erre gyakorlati megfontolások is sarkallnak. Utóbbiak közül a következőket tartom fontosnak. Ismertek olyan rendszerek és jelenségek, amelyeknél a kísérleti eredmények reprodukálásához a polarizációs energia figyelembe vétele feltételezhetően, vagy bizonyítottan szükséges. Ilyenek ionok oldódási szabadentalpiájának (A. Grossfield, P. Ren, J. W. Ponder *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 15671) a K^+ ioncsatornán való áthaladásának (T. Bastug, S. Kuyucak *Eur Biophys J.* 2005, 34, 377), vagy egyes peptidok β -redő szerkezetének (Y. Li, C. Ji, W. Xu, J. Z.H. Zhang *J. Phys. Chem. B* 2012, 116, 13368) leírása. Figyelembe kell vennünk azt a körülményt is, hogy a polarizációs energia hozzájárulása és szerepe számítások nélkül kevéssé becsülhető, így a nélküle kapott eredmények megbízhatósága bizonytalan. A polarizáció figyelembe vételének elterjedését hátráltatja, hogy a molekuladinamikai szimulációk alapvető hiányossága, a nem kielégítő mintavételezés, szintén megnövekedett számítási munka árán javítható, és ez ellene hat a polarizáció számításának. Ugyanakkor hatékony polarizáció számító algoritmus kidolgozásával ez az ellentét tompítható, és a polarizáció szélesebb körű számítása megvalósítható, ami viszont levetővé teszi szerepének teljesebb értékelését.

Az apoláris deszolvatáció molekula mérettől való függésének vizsgálata során nagyszámú kísérleti adat elemzésével sikerült tendenciákat megállapítanunk. A probléma egy másik megközelítése egyedi komplexek kialakulásának és kölcsönhatásainak vizsgálata. Ez utóbbi vizsgálatok eredménye a vízmolekulák sajátos, helyzetüktől függő szerepének felismerése. A két megközelítés kiegészíti egymást. Az azonosított tendenciák segítséget jelentenek például a gyógyszerkutatás módszertanában, ugyanakkor a tendenciák értelmezését, illetve esetenként az azoktól való eltérés magyarázatát a részletes szerkezeti vizsgálatokból kapjuk.

A kötődési szabadentalpia komponenseit, és azok gyógyszer-kutatásbeli szerepét korábban is vizsgálták. Hasonlóan, tanulmányozták a kötődési szabadentalpia molekulamérettől való függését. Ugyanakkor tudomásom szerint mi vizsgáltuk először a szabadentalpia komponenseinek, az entalpiának és az entrópiának molekulamérettől való függését (G. G. Ferenczy, G. M. Keserű *J. Chem. Inf. Model.* 2010, 50, 1536, és G. G. Ferenczy, G. M. Keserű *Drug Discov. Today* 2010, 15, 920). Felismertük, hogy az elérhető kötődési entalpia nyereség a molekulamérettel csökken, és ez alapvető szerepet játszik a gyógyszerkutatási optimalásban, amely tipikusan a molekulaméret növekedésével jár. A 9-14 tézispontok ezen új felismeréseket, ezek szerkezeti okait és gyógyszer-kutatásbeli hasznosítását foglalják össze.

Végezetül ismételten köszönöm munkám alapos értékelését, és az előremutató észrevételeket!

Budapest, 2014. szeptember 11.

Ferenczy György