

Bírálat

Ferenczy György *Kiterjedt biokémiai rendszerek számítógépes modellezése*

című MTA Doktori Értekezéséhez

Ferenczy György MTA Doktori Értekezése negyedszázados munka és a számítógépes kémia szakterületének élvonalába tartozó, több tucat publikáció eredménye, amelyet a nemzetközi szakma egyszer már pozitívan elbíralt a nagyszámú irodalmi hivatkozással, a bíráló számára itt csak statisztika szerep jut, amelynek örömmel teszek eleget. A tiszteletköröket a tisztelt Bizottság engedelmével kihagynám, inkább a dolgozat és a tézisek olvasása közben felmerült kérdéseimet teszem fel, amelyek tisztázása véleményem szerint növelni fogja a dolgozat értékét, és egyben kérem Jelölt urat, hogy adja meg válaszait.

Rögtön, egy a Tézisekhez tartozó *Bevezetésben* tett megállapítással szeretnék vitatkozni, pontosabban kérem Jelöltet, hogy tisztázza itt közölt megállapítását mely szerint a gyógyszerkutatásban a ligandum-fehérje kötődési szabadentalpia előrejelzésének kívánt pontossága gyakran néhány kcal/mol. Mennyi az a néhány? Nem túlzó az az igény, hogy számítással, a kötődési szabadentalpiának megfelelő ligandum-fehérje komplex disszociációs állandójának legalább a nagyságrendjét meg tudjuk becsülni. Ehhez pedig, amint ez egy nagyon egyszerű kézi számítással megállapítható, az szükséges, hogy magát a szabadentalpiát maximum, majdnem egész pontosan másfél kcal/mol hibával kell tudjuk megbecsülni szobahőmérsékleten, de mondjuk hogy legyen ez 2 kcal/mol. A legjobb kvantumkémiai módszerek hibája egészen kicsi rendszerekre is mintegy 0,5 kcal/mol, a molekulamechanikán alapuló módszerek pedig ilyen pontosságról álmodni sem tudnak. Akkor pedig, ha a "néhány" alatt 5-10, de még ha csak 3-4 kcal/mol-t is értünk, hogyan remélhetjük, hogy a számítós kémia kvantitatív szerepet játszhat a gyógyszertervezésben?

Meg szeretnék említeni egy aránytalanságot, ami semmit sem von le a dolgozat értékéből, de szemet szúr, és kérem Jelöltet, hogy tisztázza. A Tézisekhez megadott 29 kutatási irodalmi forrás közül, ha jól számolom, összesen kettő foglalkozik a három közül, a harmadik témával, amely ugyanakkor az én saját véleményem szerint a legtöbbet nyomja a latban a gyógyerkutatás terén. Jelölt egyetérteni látszik ezzel, hiszen a 14 tézispont közül, hat foglalkozik ezzel a témával, ami szerintem pont megfelel a helyes aránynak. Ez persze az én szubjektív véleményem, és ahogy említettem, nem von le a dolgozat értékéből.

Kérem Jelöltet, világítsa meg, kvalitatív módon, hogy az általa bevezetett, effektív multipólusokra épülő töltéseloszlás modell miért jobb a használatban lévő, egyéb kölcsönhatási pontokon alapuló elektrosztatikus számítási módszereknél. A problémám az, hogy minden töltés alapú módszer eleve túlhatározott, és a kapott töltések önkényesek, sőt sok esetben, pl. az elektrosztatikus potenciál reprodukálása esetén, fizikailag is lehetetlen nagyságúak, és különféle empirikus szűrők szükségesek ahhoz, hogy egyáltalán lehessen őket használni. Önmagában az, hogy multipólusok használatával a kölcsönhatási pontok számát növeljük, nem oldja meg az önkényességi problémát. Sajnos a molekulamechanikai számítások Achilles sarka a Coulomb tag, és az itt bevezetett hiba katasztrofális hatású, különösen cukroknál, nukleinsavaknál és fehérjéknél, ahol nagyszámú és nagy abszolút értékű töltésekkel számolunk.

A töltésekkel kapcsolatos, másik kérdésem a polarizációra vonatkozik. Az elmélet szempontjából világos, hogy a molekulamechanikában majdnem kizárólagosan alkalmazott, statikus töltéseloszláson alapuló számítások eleve hibásak, és kívánatos a polarizáció figyelembe vétele. Az elmúlt húsz év tapasztalata azonban azt mutatja, hogy a polarizációs erőkterek semmiféle kimutatható gyakorlati előnnyel nem bírnak kiterjedt biokémiai rendszerek modellezésében, ezzel szemben az elektrosztatikus energia tag számítását 3-10 szeresen lelassítják. Jelölt dolgozata optimista e téren, erről kérném véleményét, hogy osztani tudjam optimizmusát.

A dolgozat ligandum-fehérje kötődés szerkezeti vizsgálatával kapcsolatban két kérdésem van. Az első egy szakmai kérdés, nevezetesen Jelölt azon állítása mely szerint nagyobb méretű ligandumok kötődésekor a szabadentalpia nyereség domináns része az apoláris deszolvatációból származik, és elsősorban entropikus jellegű. Ezzel a bíráló teljesen egyet is ért, de a kép ennél árnyaltabb. Tudomásul véve, hogy a Watermap eljárás önmagában erősen limitált módszer, azonban kétségtelen, hogy a fehérje kötőzsebében a ligandum távollétében kialakult víz hálózat hidrogénkötései nem egyenrangúak, és vannak “jó” és “rossz” víz molekulák, amelyek közül a ligandum kötődése során az előbbiek kiszorítása kedvezőtlenül, míg az utóbbiak kiszorítása kedvezően hat. Itt nem pusztán arról van szó, hogy egy jelentős apoláris felülettel rendelkező molekula elhelyezése a hidrofrób zsebben kvalitatíve a felülettel arányos, entrópikus szabadentalpia nyereséggel jár. Kérem Jelöltet ennek tisztázására a 11-ik és 12-ik tézisponttal kapcsolatban.

A másik ide vonatkozó kérdésem általános jellegű. Jelölt azt állítja a 67-ik oldalon, hogy a szabadentalpia komponenseire, hasonló vizsgálatot 2010-ig, vizsgálatai kezdetéig, mások nem végeztek. Ezzel szemben az entalpiikus és entrópikus tényezők alapvető szerepét a szerkezet alapú gyógyszertervezésben már jóval korábban felismerték, és ennek nagyon pontos kísérleti mérését ITC-vel (isothermal titration calorimetry) szintén régóta rutinszerűen használják. Itt csak két hivatkozást említek meg, de számtalan egyéb munka került publikálásra: Current Opinion in Structural Biology 2001, 11:560–566 és pl. egy másik, vállalati információs anyag 2006-ból

<http://www.philadelphia.edu.jo/academics/mbadawneh/uploads/ITC-and-Drug-Design.pdf>. Szükségesnek tartom, hogy Jelölt pontosítsa a 9-14-ik tézispontokban, hogy mik az ő saját, originális kutatási eredményei, ahogy a különböző, általa bevezetett monitor indexek használata a gyógyszertervezés folyamatában mindenképpen az.

Végezetül nyilatkozom, hogy Ferenczy György doktori munkájának tudományos eredményeit, sikeres védés esetén, elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez, és javaslom a nyilvános védés kitűzését.

Kolossváry István

2014. július 7.