

Vélemény

Ferenczy György: 'Kiterjedt biokémiai rendszerek számítógépes modellezése' című doktori munkájáról

A dolgozatban Ferenczy György a számítógépes kémiai modellezés területén kifejtett több mint kétévtizedes munkásságának fontosabb eredményeit foglalja össze. A célok mai szemmel is fontosak, és a munka eredményei ma is hasznosak.

Az eredményeket több mint félszáz nívós nemzetközi közleményben ismertette, s ezen kívül, hasonló témában, több magyar nyelvű összefoglaló munkát is készített.

A dolgozat szakmai szempontból - a hosszú időtávlat ellenére - egységes, köszönhetően annak, hogy az egyes, önálló fejezetként megjelenő tématerületek között nemcsak kronológiai, hanem szoros szakmai kapcsolat is van: egyes problémák megoldása a Szerzőt új izgalmas feladatokhoz vezette, és azok megoldásához korábbi eredményeit is hasznosította. Ez is alátámasztja, miként az egyes problémák megoldásának módja is, hogy Ferenczy Gy. kutatómunkája következetes, szisztematikus és célorientált.

A 100 oldalt alig meghaladó dolgozat felépítése megfelelő, miként nyelvezete is. Rövidsége nem megy az érthetőség rovására, fogalmazása szakszerű és olvasmányos, a dolgozat minden szempontból alkalmas Ferenczy Gy. munkásságának megítélésére; bár önálló irodalmi áttekintést nem tartalmaz a disszertáció, mert a Jelölt a releváns publikációkat az egyes fejezetekbe építette be, de ez a megoldás sem nehezíti saját eredményeinek értékelését. (E példás tömörség az opponenst is rövidsége ösztönzi: véleményének megfogalmazásában szorítkozzék a mű elemzésére, elkerülve saját gondolatvilágának terjengős bemutatását.)

Az összesen kilenc fejezetből álló dolgozat 2-4. fejezeteiben (valamint a Függelékben) találhatók részletesen az elért eredmények. A 2. és 3. fejezetekben tárgyalt módszerfejlesztések önállóan is értékesek, mégis egymással is kapcsolatban vannak, majd mindkét fejezet eredményeire is épít a gyógyszerkutatással kapcsolatos 4. fejezetben. Kritikai szemlélete szinte folyamatosan megnyilvánul saját eredményeinek értékelésében és az elméleti módszerválasztásokban is, sőt a 4. fejezetben kutatásstratégiai szempontokat is mérlegel és azok gyakorlati jelentőségét is elemzi.

A Jelölt az Összefoglalásban (és Téziseiben) precízen felsorolja a dolgozatban bemutatott jelentős eredményeit, azokkal egyet értve, és azokat részben rövidítve, de ki is egészítve, magam az alábbiakat tartom kiemelésre érdemesnek:

1. Multipólusokból származtatott töltések elvét továbbfejlesztve effektív multipólusok meghatározásával molekuláris rendszerek töltéeloszlásának és elektrosztatikus kölcsönhatásának leírására alkalmas, olyan új módszert dolgozott ki, mely a korábbi módszerek pontosságát kisebb számításigénnyel éri el.

2. Vegyes kvantummechanikai/molekulamechanikai (QM/MM) módszerek esetében az alrendszerek rögzített lokalizált pályákkal való elválasztására több új hatékony módszert fejlesztett ki; megmutatta, hogy az elektrosztatikus potenciál pontosan leírható QM alrendszerben effektív töltések alkalmazásával.

3. Nagyszámú gyógyszerjelölt molekula fehérje receptorokkal való kölcsönhatásának termodinamikai analízisét végezte el. A ligandum minősítésére alkalmazott 'ligandum hatékonyság' (LE) és a ligandum mérete között összefüggést állapított meg. Bevezette továbbá a ligandum-receptor kölcsönhatás entalpia tagjának, és ezzel a ligandum optimalizálásának is, a nyomon követésére a ligandum méretétől független 'entalpikus hatékonyság' (SIHE) paramétert. Ezen paraméterek elemzésével összefüggést állapított meg az entalpia és az entrópia tag egymáshoz való viszonya és a molekula farmakokinetikai tulajdonságai között, valamint javaslatot tett a vegyület-optimalizálás stratégiájának szempontrendszerére.

Kérdések és megjegyzések:

1. A Ferenczy György által töltések számítására kidolgozott módszer előnyösen alkalmazható nem-kovalens molekuláris kölcsönhatások vizsgálatában. Megállapítása szerint a kölcsönhatási energiában az elektronkorreláció elhanyagolása összemérhető hibát okoz a polarizációs energia elhagyásából származó hibával, az eredő hiba ezért csekély lesz. Kérdésem, hogy – a számítások megbízhatósága szempontjából különösen fontos – ezen feltételezést milyen széleskörűen ellenőrizte? Kérdezem továbbá, hogy mennyire megbízhatóan alkalmazhatók a töltések más számításokban, pl. perturbációs energia számításában vagy molekulán belüli tölteloszlás jellemzésére? Vannak-e elvi és gyakorlati korlátai a módszernek?

2. A ligandum-optimalizálás termodinamikájáról levont következtetései mennyire általánosak:

i) receptor szerint

a) különféle és azonos fehérje receptor család (pl. G-fehérje kapcsolt receptorok vs ioncsatornák, illetve alfa-adrenerg receptor altípusok)

b) biomolekula szerint, fehérje vs. nukleinsav;

ii) a hidrogénkötések száma szempontjából. Azok optimális száma a Jelölt szerint kettő (mivel ez a megállapítás (is) statisztikai elemzésen alapul, és nem szigorú elvi következmény helyesebb az a megfogalmazás, hogy a gyógyszervegyületek/jelöltek (?) esetében a hidrogénkötések számának átlagértéke kettő).

3. A farmakokinetika több egymástól részben vagy teljesen független folyamat kifejezője, melyek mindegyike részben vagy teljesen eltérően függhet a molekulaszervezettől. Mely folyamat(ok)ra vonatkoztatható megállapítása?

4. A gyógyszerkutatás molekula-optimalizálása sokszempontú optimalizálást jelent, különösen a gyógyszerjelölthöz közeledvén nő rohamosan a kívánt, részben független tulajdonságok köre. A Jelölt által (is) ajánlott ligandum-hatékonyság egy a sokféle minősítő metrika közül (a hasonló metrikák száma is gyorsan nő). A kutatás ezek szerinti sematizálásának azonban nem csekély káros hatása is lehet. Különösen óvatos lennék a több-támodáspontú vegyületek metrikai minősítésekor, hiszen könnyen lehet, hogy ilyen, akár klinikára is kerülő molekula esetében egy-egy támadáspontra vonatkoztatva a hatékonysági indexek messze esnek a gyógyszerjelöltekre jellemző tartománytól. Mi a véleménye e felvetésekkel kapcsolatban?

5. Néhány technikai megjegyzés:

i) A cím nincs teljesen összhangban a tartalommal, egyrészt többet sejtet (a biokémiai rendszerek körébe beleérthetők pl. a nem tárgyalt nukleinsavak is), másrészt nem utal saját módszerfejlesztésére, sem a munkának különösen eredményes részét képező molekuláris kölcsönhatások számítására.

(pl. a 'Fehérjék és kismolekulák kölcsönhatásának számítógépes modellezése: módszerfejlesztéstől a hatóanyag-tervezésig' cím talán jobban kifejezi munkája tartalmát).

ii) Vitatható kifejezés és elírás alig fordul elő a dolgozatban. Az alábbiakat is csak azért tartom említésre érdemesnek, mert széles körűen használt fogalmakról van szó. Kötődési termodinamika helyett kölcsönhatási termodinamika kifejezést használnék, illetve a 'kvantummechanika' egy szó, míg a 'molekula-mechanika' kötőjellel írandó.

Összefoglalva: kérdéseim és megjegyzéseim nem befolyásolják véleményemet abban, hogy Ferenczy György nemzetközileg is figyelemre méltó eredményeket ért el a számítógépes kémiai modellezés területén. Dolgozatát gondosan állította össze, melynek szerkesztése és formája minden szempontból megfelelő. Mindezek alapján nyilatkozom, hogy Ferenczy György doktori disszertációjában bemutatott eredményeit:

i) hitelesnek és

ii) az MTA doktori fokozat megszerzéséhez alkalmasnak

tartom. **A munka nyilvános vitára való kitűzését támogatom és a doktori művet elfogadom.**

Végül e helyen is megerősítem, hogy opponensi feladatomban nem merült fel összeférhetetlenségi szempont.

Budapest, 2014. augusztus 09.

Mátyus Péter
egyetemi tanár, MTA doktor