

Bírálat Oláh Julianna *Átmenetifém-tartalmú biológiailag aktív rendszerek reaktivitása* c. doktori értekezéséhez

Oláh Julianna akadémiai doktori disszertációját az elmúlt néhány évben folytatott sikeres, biokémiai területen végzett számításos kémiai munkáiból állította össze. A vezérmotívum az átmenetifém kofaktort tartalmazó enzimek működésének vizsgálata, az enzimátikus hatásmechanizmus szerkezeti és reaktivitási kérdéseinek elemzése. Bár a vezérmotívum meglehetősen fókuszált, még így is hatalmas tématerületről van szó. A vizsgált problémák óhatatlanul is ennek a területnek csak egy vékony szeletét tudják érinteni. Mégis, ahogy az egyes témáknál a bevezető diszkussziók jelzik, a vizsgált kérdéskörök számtalan humán egészségügyi, élettani, vagy éppen gazdaságilag releváns tudományos problémához tudnak szorosan, vagy lazábban kapcsolódni. Ezért kijelenthető, hogy a disszertációban kifejtett témák időszerűek, jelentősek és az eredmények pedig hasznosak.

Oláh Julianna a disszertáció eredményeit 15 tézispontba sorolta be, ezek mindegyikét részletesen tárgyalja a disszertációban és mindegyikével egyetértek. A disszertációban feldolgozott cikkek szinte mindegyikében meghatározó szerző és a maradék néhányban is kikövetkeztethető a fontos hozzájárulása az eredményekhez. Ezeken a cikkeken felül is még 26 cikket jelentetett meg a PhD megszerzés után. Az utánpótlásnevelésben is aktívan részt vesz, hiszen az értekezés témáiban 3 PhD dolgozat is született a vezetésével. Tudományometriai mutatói is nagyszerűek, hiszen közel 900 független hivatkozás és 17-es Hirsch index található az mtmt-ben a neve alatt.

Az értekezés jó stílusban íródott, olvasmányos szöveg. A disszertáció kiállítása megfelelő, az ábrák gyakran igen látványosak és ötletesek; több esetben azonban jóval kevésbé sikerültek: vagy mert a felbontás alacsony, vagy sok az olyan hiba, ami tipikusan könnyen kiszűrhető (pl. 15. ábra). Szintén zavaró esetenként, hogy a szövegben bentmaradtak olyan szavak, szövegrészek, amelyeket feltűnő áthúzással megjelöltek - ezt nem tudtam mire vélni. Ugyanakkor szerintem nagyon jól sikerültek a szerkesztési ötletek, a rövidítésjegyzék, a cikkek és hivatkozások jelölésrendszere, a témák rendszerezése és az ennek megfelelően kialakított fejezet-szerkezet. Értelemzavaró hiba csak néhány helyen fordul elő. Pl.: 65 oldal: a disszociációs egyensúlyi állandók nem csökkennek a megadott sorrendben, hanem nőnek; 67. oldal: az RMSD időfüggő mennyiség, mégis egy adott aminosavra egy számot ábrázol a 33. ábra; 78. oldal, 2. paragrafus: nincs befejezve a "Noha elméletileg" kezdetű mondat; 80. oldal: azt írja, hogy " a vad típusban a hidridiont fogadó szénatom pozitívabb, így a hidridion felvétele könnyebb,...", majd a vonatkozó táblázatban (11. táblázat) ez a szénatom a legnegatívabb.

Végighaladva a disszertáción, a megfelelő tömörségű bevezetés után Oláh Julianna az alkalmazott módszereit tekinti át a szükséges mélységben. A következő nagy fejezet a citokróm P450 enzimek vizsgálata, amely 4 alfejezetbe csoportosítva tárgyalja 5 releváns cikküknek az eredményeit. Reakciómechanizmus vizsgálatokat, valamint gyógyszer- és hormonmetabolizmussal kapcsolatos szelektivitási kérdéseket tárgyal. Szintén a hemcsoporttal kapcsolatosak a 4. fejezetben összegyűjtött tanulmányok, de most nem kizárólag citokrómokban, hanem más vas-kofaktoros rendszerekben is, pl. mioglobininban. Ezekben a munkákban kétatomos gázmolekulák (NO, CO, O₂) hem-fehérje rendszerekben történő

diffúzióját és abszorpcióját, kötődését szimulálták. Itt külön nehézséget jelentett a sokféle spínállapottal megbírkózni, illetve a módszerek teljesítőképességét ilyen szituációkra meghatározni. Az 5. fejezet az izopropil-malát dehidrogenáz enzim működésének mechanizmusával kapcsolatos kérdéseket járja körül. A munkákat azt teszi különösen értékké, hogy a vizsgálatok szoros együttműködésben készültek kísérleti partnerekkel, így a kísérletek és számítások nagyszerűen kiegészíthetik egymást. A 6. fejezet a vegyipar és minden bizonnyal a teljes globális ipar energiaigény szempontjából legfontosabb folyamatához, a Haber-Bosch szintézishez kapcsolódik. A fejezet a drága és notóriusan alacsony hatékonyságú eljárás kiváltására ígéretes lehetőségként szolgáló szintetikus nitrogénázok nitrogénmegkötésének mechanizmusát és az így meghatározott mechanizmus következményeit tárgyalja példamutató alaposággal. Ez a fejezet a disszertáció kiemelkedő része: a tárgyalás nagyon jól sikerült; az ábrák nagyon jól segítik a megértést; az eredmények nagyon meggyőzőek, különösen a mikrokinetikai modellezésből származó eredmények bámulatos egyezése a kísérletekkel. A sikeres kinetikai modellezés arra is rámutat, hogy milyen hasznos módon lehet a számítós kémia eredményeit felhasználni akár arra, hogy ígéretes technológiai javaslatok születhessenek.

A disszertáció átolvasása után a következő kérdéseket tartom fontosnak és a védésen tisztázandónak:

A disszertáció röviden érinti a kérdést, hogy a kísérleti mérésekkel való összevetésnél a megfelelő termodinamikai potenciálfüggvény (pl. állandó T és p esetén szabadentalpia) használata szükséges, de nehéz ezt a mennyiséget az alkalmazott modellek esetén megkapni, ezért "energiaprofilokat" használnak. Mit ért energiaprofil alatt (Kohn-Sham energiákat? esetleg azok valamilyen korrigált értékét? belső energiát? stb.), és milyen kritériumok alapján állítja, hogy az ilyen energiaszámítások alapján kapott kép megfelel a kísérleti körülményeknek megfelelő potenciálfüggvény használatával kapható képnek? Mennyire befolyásolja ez a stratégia az eredmények értékelését ott, ahol néhány kcal/mól energiakülönbséget vizsgálnak (pl. szelektivitási kérdések)? Hogyan állapítják meg a referenciapontként szolgáló nyugalmi állapot (resting state) energiaszintjét (pl. enolizációs gátak esetén)?

A 31. oldalon a disszertáció a ferril-oxigénen számolt spínsűrűség és a Fe-O kötés erőssége közti trendet elemzi, és ez az elemzés a disztális zsebben lévő vízmolekulákkal kialakuló H-kötéseken alapszik. Érdekes módon a H-kötések átlagos száma nagyon gyengén korrelál a Fe-O kötéserősséggel, ha egyáltalán korrelál. Ezt hogyan lehet magyarázni?

A vas-kofaktort tartalmazó rendszerek esetén a vas-ionnak a porfirin síkból való kimozdulásának mértéke a spínállapot indikátora. Volt-e valamilyen megfigyelésük ilyen mozgásokkal kapcsolatban? Szeretném, ha idekapcsolódóan azt is kifejtene, hogy a 3. fejezet 27. oldal alján említett gyenge csatolás (átfedés) a porfiringyűrű pályáival hogyan eredményezi azt, hogy a Cpd 1 kvartett és dublett állapota között az energiakülönbség igen alacsony (ahogy írja: kevesebb, mint 1 kcal/mól).

A kinetikai számítások is több kérdést felvetnek. Hogyan lehet a (8) és (9) egyenletekben a negatív előjellel elszámolni? A modell szerint három állapot van (legalábbis a vonatkozó CEJ cikk SI-jában ezt írják), azaz a diffúziós lépés nem tekinthető egy elemi lépésnek, tehát nem

írható fel indoklás nélkül egy sima bimolekuláris egyenlet, mint ami a (8) egyenletben van. Másszóval, amit az N_{ki-be} mér, az három, jól definiált állapot közötti átmenet, azaz két lépés eredménye (ahogy az SI-ben van: solvent - protein - heme pocket), vagyis könnyen lehet, hogy más, akár még komplikáltabb koncentrációfüggés adódik a sebességre, mint amit a (8) egyenlet jelöl. Ez a kérdés így arra is vonatkozik, hogy mennyiben jogos a teljes szimulációs időtartamot használni a (8) egyenletben? A (9) egyenletben található $t_{XO,zseb}$ időtartamot hogyan kell meghatározni, ha elvileg lehetséges, hogy egyszerre több ligandum is tartózkodhat a zsebben?

A 79. oldalon található energiaprofillal kapcsolatosak a következő kérdések. A folyamat egy meglepő protonálást mutat annyiban, hogy egy várhatóan gyengébb sav (alkohol) protonálja a lizin oldalláncot és így keletkezik egy olyan sav, ami erősebb sav, mint az alkohol. Mivel lehet magyarázni, hogy az adott körülmények között szemlátomást a protonált lizin a gyengébb sav? Az energiaprofil alapján a termékképződés, azaz a hidridtranszfer nem várható, hiszen a protontranszferből kialakuló közti terméknel jóval magasabb energiaszinten van (könnyen, minimális gáton keresztül visszalakul). Mi adja ennek a számított útnak akkor a jelentőségét, amikor ezt a hidridtranszfert ennek a profilnak az alapján nem lehetne megfigyelni? Ez a kérdés vonatkozik a 43. ábrára is, ahol a termékállapotok szintén jelentősen magasabban vannak energiában, mint a köztes állapotok; ráadásul itt három esetben a termékenergiák még a képződésükhöz vezető TS energiaszinteknél is magasabban vannak, ami szintén magyarázatra szorul.

Összefoglalóan megállapítom, hogy Oláh Julianna munkája minden tekintetben megfelel az MTA doktori kritériumoknak; minden tézist új tudományos eredményként fogadok el és a doktori művet nyilvános vitára is alkalmasnak tartom. Sikeres védelem esetén javaslom a cím odaítélését.

Stirling András

Budapest, 2022 április 6.