

Bírálat

Oláh Julianna

„Átmenetifém-tartalmú biológiailag aktív rendszerek reaktivitása”

című MTA doktori értekezéséről

Oláh Julianna értekezése átmenetifém tartalmú kiterjedt, biológia jelentőséggel rendelkező rendszerek vizsgálatait írja le, 2009 és 2020 között megjelent 15 közleményére építve. A kutatás ezen komplex rendszerekben lejátszódó kémiai reakciókra fókuszál, de lényeges részét képezik az ezekhez kapcsolódó gázmolekulák transzportját célzó kutatásai is. A vizsgálat módszerei döntően molekula dinamikai szimulációk, kvantumkémia, valamint kvantum mechanikai/molekula mechanikai (QM/MM) számítások.

A kutatás témájának és eredményeinek jelentőségét a megjelent értékes közlemények igazolják. Ezzel kapcsolatban érdemesnek tartom megjegyezni, hogy az átmenetifémek kvantumkémiai kezelése a részleges betöltött d-alhéj, a változatos spinállapotok és reakciókészség miatt önmagában is összetett feladat, és fokozottan az, amennyiben az átmenti fém fehérje proszterikus csoportjának része. Ráadásul az értekezés egy részében vizsgált CYP enzimek nagyméretű, döntően apoláris, és képlékeny kötőzsebe további számottevő nehézséget jelent a modellezés szempontjából. Ugyanakkor biológiai, orvosi, gyógyszerkutatási és technológiai szempontból is a vizsgálatok és eredményeik vitatatlan jelentőségűek, és a körültekintően alkalmazott korszerű módszerek értékes tudományos eredményeket szolgáltatottak. Az alábbiakban megfogalmazott kérdéseim és észrevételeim egy aktív kutatási területen elért eredmények tárgyalását célozzák anélkül, hogy az eredmények értékét kétségbe vonnák.

Az ismertetett QM/MM számítások az entalpia meghatározására irányulnak, és eredményeik így nem vethetők közvetlenül össze a kísérletileg mérhető vagy származtatható szabadenergiával. Hogyan látja a hiányzó entrópikus tag szerepét a vizsgált problémákban, illetve lát-e lehetőséget ennek figyelembevételére átmenetifém tartalmú kiterjedt rendszerekben?

A számítógépes modellezés alapvető kihívása, hogy az egyensúlyi állandó a szabadenergia exponenciális függvénye, és a szobahőmérsékleten közelítőleg 1.4 kcal/mol szabadenergia változás egy nagyságrend változást jelent az egyensúlyi állandóban. Ráadásul nagy rendszerek számított szabadenergia különbségeinek pontossága gyakran nehezen ellenőrizhető, ami

megnehezíti az eredmények értékelését. Például a 10. ábra (32. oldal) Cpd I Fe-O kötési entalpiákat mutat különböző CYP izoformákban, amely kötési entalpiák a feltevés szerint összefüggnek a Cpd I oxidáló képességével. A kötési entalpiák bő 20 kcal/mol tartományt fednek le. Az ábra értékelése szerint „Összességében elmondhatjuk, hogy ebben a tanulmányban nem találtunk jelentős különbséget a vizsgált CYP izoformák Cpd I formáinak elektronszerkezete és oxidáló képessége között, így várhatóan ez nem befolyásolja az egyes izoformák szelektivitását.”, illetve az 1. tézisben „A Cpd I- elektronszerkezete nagyon hasonló a vizsgált izoformákban (2C9, 2D6, 3A4 és P450cam), így a CYP enzimek reaktivitását és szelektivitását ez nem befolyásolja.” A fentiek fényében kérem jelöltem az idézett állítások kifejtésére, vagyis annak megvilágítására, hogy a 20 kcal/mol-t meghaladó kötésenergia különbségek ellenére az ezzel összefüggő reaktivitásokat hasonlóknak tekinthetjük. Ennek kapcsán általánosan is érdekelne, hogy hogyan látja a kísérleteket támogató, esetleg azokat részben kiváltó kvantitatív modellezés lehetőségét az általa vizsgált területen.

Érdekesnek találom a 2, 3 és 4-es tézispontokat, és a hozzájuk vezető vizsgálatokat. Eszerint a dextrometorfán CYP2D6 általi régiószelektív metabolizmusának értelmezéséhez szükséges az *átmeneti állapotok kötőmódjait* feltérképezni (2. tézispont). Az ösztroon metabolizmusánál a különböző CYP izozimek régiószelektivitása értelmezhető pusztán a *kiindulási vegyület (ösztroon) kötőmódjának* azonosításával (3. tézispont). Végül, ösztrogének C₂ és C₄ atomjainak hidroxilálását vizsgálva azt találta, hogy a májizátummal kapott termékarányok jól leírhatók gázfázisú DFT számítások reakciógátjaival, vagyis az *enzimekkel való kölcsönhatás figyelembevétele nélkül* (4. tézispont; részleteiben pedig 44. oldal 3. táblázat). Ezek az eredmények tehát a CYP enzimek mechanizmusának és vizsgálati lehetőségeinek lényegesen különböző aspektusait mutatják, és arra utalnak, hogy a vizsgált rendszertől és problémától függően eltérő megközelítések lehetnek alkalmasak a CYP enzimek katalizálta reakciók vizsgálatára. Jelölt véleményét szeretném kérni a fentiekről, és arról, hogy ezeknek milyen következményét látja a CYP enzimek modellezésében.

További, részletekre vonatkozó, illetve módszertani kérdéseim és észrevételeim a következők.

A nitrogén-monoxid hem-csoportozóhoz való kötődési energiájának kvantumkémiai vizsgálati módszerének leírása kapcsán szerepel az 52. oldalon “A zéruspont rezgési energia hatása a spinállapotok felhasadására kicsi, míg a NO kötési energiáját várhatóan 1-2 kcal/mol-lal csökkenti.” Kérem, adja meg, hogy a zéruspont rezgési energia hatásának idézett becslése min alapszik!

A 28. ábrán (59. oldal) mutatott eredmények alapján a P450_{nor}-ban a hidridtranszfer a N-atomra kedvezményezett az O-atommal szemben. Érdekes, hogy a N-atomra történő hidridtranszfer előnyösebbnek (alacsonyabb gát, kisebb endotermicitás) adódott gázfázisban, mint az enzimben, vagyis az enzim nem segíti elő ezt a reakciólépést. Hogyan értelmezzük ezt?

Az IPMDH enzim mechanizmusának vizsgálatában a vad típus és az E270A mutáns számított reakciógátjaival meggyőzően mutatja a K⁺ elektrosztatikus hatásának szerepét a katalízisben. Ugyanakkor a nikotinamid gyűrű számított atomi töltései (11. táblázat, 81. oldal) megítélésem szerint nem járulnak hozzá az elektrosztatika szerepének magyarázatához. A hidridiont fogadó szénatom Mulliken töltéseiben talált különbség nem meggyőző, részben mert a Mulliken töltések az elektrosztatikus tulajdonságokat általában nem jól tükrözik, részben pedig a csekély (0.05 elektron) különbség miatt (amely a táblázatban ellenkező előjelű a szövegben hivatkozottal).

Összefoglalva, Oláh Julianna nemzetközileg is figyelemre méltó eredményeket ért el a számítógépes kémiai modellezés területén. A 15 tézispontot elfogadom új tudományos eredményként, és kérem az 1. tézis egy részének kifejtését a feljebb megfogalmazott kérdés szerint. Mindezek alapján nyilatkozom, hogy Oláh Julianna tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez, és javaslom a nyilvános védés kitűzését.

Budapest, 2022. április 20.


Ferenczy György