



TERMÉSZETTUDOMÁNYI KUTATÓKÖZPONT  
Enzimológiai Intézet  
1117 BUDAPEST, MAGYAR TUDÓSOK KRT. 2.

LEVÉLCÍM: 1519 BUDAPEST, PF. 286.  
TELEFON: +36 1 382 6793  
E-MAIL: toth.judit@ttk.hu  
www.ttk.hu

Dr. Dosztányi Zsuzsanna „**A rendezetlen fehérjék bioinformatikai vizsgálata**” című akadémiai doktori értekezésének bírálata

A benyújtott értekezés Dosztányi Zsuzsanna a rendezetlen fehérjék tárgykörében az elmúlt mintegy két évtizedben végzett innovatív kutatómunkájának kondenzátuma. A szekvenciálisan meghatározott fehérjeszerkezet rendezetlenség koncepciójához és jellemzéséhez az elsők között hozzájáruló, a világ élvonalába tartozó hazai tudományos műhely tagjaként vezető részt vállalt olyan bioinformatikai eszközök és algoritmusok kifejlesztésében, amelyek forradalmasították lehetőségeinket a rendezetlen fehérjék jóslására, jellemzésére és megértésére. Ezt a megkérdőjelezhetetlen tudományos hozzájárulást domborítja ki a lehető legszűkszavúbban a dolgozat, amely a mellékelt 11 közleményre támaszkodik, ezekkel óhatatlanul együtt értelmezendő. A dolgozat érdeme, hogy rendkívül lényegre törő, homogén és olvasható. Emellett nyelvi pontatlanságoktól sem mentes. Homogén azért, mert a jelölt az itt bemutatottnál sokszorosan nagyobb volumenű tudományos munkájából kiválasztotta és összefűzte azokat az eredményeit, amelyek a jelenlegi és prospektív kutatásaihoz szilárdan vezetnek.

Az értekezésben részletezett kutatások új, fő tudományos eredményeinek a következőket tartom:

1. Kifejlesztett egy újszerű energiabecslő eljárást, amely képes megbecsülni egy adott fehérjeszekvencia kompakt állapotához tartozó párkölcsönhatási energia alapján a szerkezeti rendezetlenséget adott aminosav pozícióban és szekvencia kontextusban. Az eredmények az aminosavak különböző tulajdonságainak a rendezetlenséghez való hozzájárulására, azaz a rendezetlenség fizikai alapjaira is rámutattak.
2. Formába öntötte és a tudományos közösség számára elérhetővé tette az IUPred módszert, amely a jelenleg elérhető módszerek között kiemelkedően teljesít a pozícióspecifikus szerkezeti rendezetlenség jóslásában.
3. Az előzőekben kidolgozott módszerekkel elemezte a fehérje kölcsönhatási hálózatokat és rámutatott, hogy a központi csomópontokban, az úgynevezett „hub” -okban nagyobb arányban fordulnak elő rendezetlen fehérjék.
4. A rendezetlen fehérjék komplexeinek szerkezetét tartalmazó adatszettet hozott létre, amelynek segítségével összehasonlította ezen komplexek tulajdonságait a globuláris fehérjék komplexeinek jellemzőivel. Ez alapján feltárta a rendezetlen fehérje komplexek alapvető szerkezeti sajátosságait.

5. Energiabecslő eljárása alapján kifejlesztett egy új módszert, amellyel az aminosav szekvenciából jósolhatóak azok a rendezetlen szegmensek, amelyek más fehérjékhez kötődnek és eközben rendezett szerkezetet vesznek fel.
6. Az energiabecslésen alapuló szekvencia predikciós módszereit integrálta és a gyorsan fejlődő bioinformatika kurrens követelményeinek megfelelő, kiemelkedően hasznos eszközzé modernizálta.
7. Meghatározta a rendezetlen fehérje szegmensekben található, a rákos elváltozásokkal összefüggő mutációk arányát és jelentőségét, amely rendszer szinten lehetővé tette a rendezetlenség szerepének elemzését a rák kialakulásában.
8. Evolúciós vizsgálatok alapján rámutatott, hogy bár a rendezetlen fehérjék általában kevésbé konzerváltak, a rákban mutálódó példák nagymértékű evolúciós konzerváltságot mutattak.

Megválaszolásra váró kérdéseim az alábbiak:

- 1) A dolgozatban bemutatott munka szilárdan az IUPred módszer energiabecslő mátrixának kidolgozásán alapul. Dosztányi Zsuzsa ezt követő eredményei és a független citációk is ékes bizonyítékai a módszer kiválóságának és hasznosságának. Ezt meg nem kérdőjelezve és a tudományos kíváncsiságtól hajtva teszem fel a következő kérdéseket. Ha jól értettem, a módszer 70 % körüli pontossággal jósolja meg helyesen a rendezetlenséget egy adott aminosav pozícióban. A módszer kidolgozásakor rendelkezésre álló globuláris fehérjeszerkezetek száma a töredéke volt a mainak. Ezek a szerkezetek, illetve a bennük található aminosavkölsönhatások gyakorisága szolgált a párkölsönhatási energiák számítására.
  - a) Egy jóval nagyobb adatszetten számított párkölsönhatási energiamátrix növelné-e a rendezetlenség jóslásának megbízhatóságát? Van ennek elméleti határa vagy a gyakorlati határát lehetne kitapasztalni aránytalanul nagy befektetett munkával? Illetve lenne-e egy még nagyobb rendezetlenség becslési pontosságnak gyakorlati jelentősége, és ha igen, mi?
  - b) A párkölsönhatási energiaszerű mennyiségek számításánál a fehérjeszerkezetben belül definiálható aminosav kontaktusokat veszik számításba. A kristálykontaktokon lévő kölsönhatásokat lehetne-e és érdemes lenne-e számításba venni? Különösen olyan aminosavaknál, amelyek nagy arányban fordulnak elő fehérje felszíneken, hasznos lehet ez az információ?
  - c) Figyelembe lehet-e venni irányítottan a konformációs lehetőségeket az aminosavak közötti párkölsönhatások energiabecslésénél? A konformációs lehetőségek hatása a párkölsönhatásra valószínűleg inherensen megnyilvánul a kölsönhatások frekvenciájában, de alul reprezentált aminosavaknál, pl. a triptofán esetleg segíthet?
- 2) A kontextusfüggő rendezetlenség és rendezetlen kölsönhatás becslést lehetne-e olyan fizikokémiai paraméterekkel bővíteni, amelyek hatása az aminosavakra viszonylag egyértelműen definiálható, mint pl. a pH? Vagyis

lehetne-e rendezetlenséget/stabilitást és legfőképpen kölcsönhatást jósolni különböző pH-kon?

- 3) Lát-e arra elméleti és gyakorlati lehetőséget, hogy az ANCHOR kölcsönhatási pontszámait termodinamikailag is értelmezhető kölcsönhatási energia mennyiségre vetítsék le? Mennyi és milyen minőségű mért rendezetlen fehérje kölcsönhatási paraméter ismert, és ezek használhatóak lennének-e az ANCHOR kölcsönhatási paramétereinek skálázására?

#### Összegzés

Dosztányi Zsuzsanna munkája nemcsak a rendezetlen fehérjék azonosításának eszközeit biztosította számunkra, hanem értékesen hozzájárult e fehérjék funkcióinak és kölcsönhatásainak értelmezéséhez, és segített megvilágítani a rendezetlen fehérjék funkcionális szerepét az összetett biológiai rendszerekben. Munkássága befolyást gyakorolt a szerkezetbiológia, a bioinformatika és a rendszerbiológia területeire, eszközeit és kutatásait széles körben idézik és hasznosítják a fehérjeszerkezet iránt érdeklődést mutató kutatók. Elmélyült kutatómunkája mellett hozzájárult a tudományos közösségen belüli együttműködés és tudásmegosztás elősegítéséhez is. A kutatásszervezésben mutatott aktivitása és kollaborációs tevékenysége elősegíti az élénk eszmecserét és olyan együttműködések, amelyek továbbra is formálják a rendezetlen fehérjék tudományterületét.

Véleményem szerint a fentiek alapján a doktori munka eredményei a jelöltet messzemenőkéig méltóvá teszik az MTA doktora cím megszerzésére.

Budapest, 2023. 10. 29.



Dr. Tóth Judit  
az MTA doktora