

Bírálat

Gáspári Zoltán

„Fibrilláris és globuláris fehérjeszerkezeti elemek belső dinamikájának vizsgálata integrált szerkezeti bioinformatikai módszerekkel”

című MTA doktori értekezéséről

A dolgozatban Gáspári Zoltán fehérjék szerkezetének és dinamikájának előrejelzésére és analízisére irányuló, bő 15 évet felölelő, kutatásait foglalja össze. A vizsgálatok céljai, eszközei és eredményei korszerűek, hasznosak, nemzetközi érdeklődésre számot tartóak.

Az eredményeket húsz rangos nemzetközi közleményben ismertette, és teljes publikációs listája meghaladja a száz közleményt, amelyekre kétezret meghaladó független idézést kapott.

A dolgozat szakmai szempontból egységes, mind a módszerfejlesztések, mind az alkalmazások egymáshoz szorosan kapcsolódnak és a módszerfejlesztések eredményeit részben hasznosította fehérjék működési mechanizmusának feltárásában.

A dolgozat felépítése logikus, nyelvezete kiváló, kifejezetten élvezetes olvasmány. A törzsszöveg nem haladja meg a 80 oldalt, és tömörség mellett is jól érthető. A tudományos eredmények tényszerű közlése mellett kitekintést ad azok tágabb környezetbe helyezésével; érdekesnek találok a vizsgált alacsony komplexitású szerkezeti elemek és a rendezetlen állapotok közötti átmenet tárgyalását, vagy a korai kódok által meghatározott fehérjék összetételének és tulajdonságainak - észszerű feltételezéseket nem nélkülöző - elemzését.

A tézisek pontosan összegzik a dolgozatban bemutatott jelentős eredményeket. Ezekkel teljes mértékben egyetértek, és az alábbiakban csak felsorolásszerűen összefoglalom ezeket.

- Alacsony komplexitású fehérje régiók, nevezetesen magányos α -helikális (SAH), fibrilláris és funkcionálisan rendezetlen fehérjeszakaszok detektálása, valamint ehhez kapcsolódóan, de novo fehérjeszekvenciák szerkezetének előrejelzése (1-3. tézispontok).
- Dinamikus fehérjeszerkezeti sokaságok előállítására módszerek fejlesztése és azok számítógépes implementációja (4-5. tézispontok).
- Több fehérje doménre sokaság-alapú modellek előállítása és ezekre támaszkodva a funkció szempontjából fontos belső mozgások azonosítása (6. tézispont).

Kérdések és megjegyzések:

1. A mesterséges intelligencián alapuló szerkezet előrejelzés minőségi ugrást jelent a szekvencia-szerkezet kapcsolat feltárásában. Az áttörést ebben az AlphaFold eljárás kidolgozásához köthetjük, amelynek megjelenését megelőzték a doktori műben ismertetett kutatások. Indokolt ezért a kérdés, hogy az AlphaFold minden korábbinál jobb minőségű szerkezet előrejelző képessége milyen hatással van a vizsgált módszerek jövőbeni fejlesztésére és alkalmazására, így például az alacsony komplexitású szekvenciák detektálására? Milyen erre vonatkozó tapasztalat van, és hogyan befolyásolhatja ez a dolgozatban tárgyalt magányos α -helikális, funkcionálisan rendezetlen és fibrilláris fehérjeszakaszok detektálására kidolgozott eljárások fejlesztésének és alkalmazásának irányát?
2. A fehérjeszerkezeti sokaságok előállítása néhány replika néhány 10 nanoszekundumos szimulációjával történt. Mint azt említi is a 3.5.1 fejezetben, ennél ma lényegesen hosszabb szimulációk is rutinszerűen végezhetőek, bár – amennyiben jól értem – ennek korlátja a MUMO eljárás CPU-hoz kötött implementálása. Kérdésem, hogy látja-e értelmét és lehetőségét hosszabb szimulációk, és más mintavételezést javító eljárások bevezetésének és alkalmazásának a sokaságok előállításban?
3. A 71. oldalon tárgyalja, hogy azokat a predikciós eljárásokat tartja értékesnek, amelyek a fiziológiásan releváns szerkezeteket képesek előrejelezni, és ezzel kapcsolatban megjegyzi, hogy az AlphaFold fiziológiásan irreleváns monomer szerkezeteket javasol az emberi vázizomban található miozin II-re. Ezzel kapcsolatban általánosan is szeretném kérdezni, hogy véleménye szerint mi okozza, hogy az AlphaFold fiziológiásan nem releváns szerkezeteket javasol, és hogyan tudjuk azonosítani ezeket, illetve mennyire lehetünk biztosak abban, hogy egy javasolt szerkezet fiziológiás körülmények között nem valósul meg?
4. A dolgozatban jelentős hangsúlyt kapnak az alacsony komplexitású régiók, azok detektálása, szerkezetük előrejelzése és az ilyen szakaszokat tartalmazó fehérjék dinamikus szerkezeti sokaságainak előállítása. Ugyanakkor a fehérjék működésének elemzésében (4.5 fejezet) a hat alkalmazásból csupán egy, a miozin VI (4.5.6 fejezet), amely kifejezetten ehhez kapcsolódik. Az arány eltolódásának módszertani oka van, nevezetesen, a sokaságok hatékonyabb előállítása globuláris fehérjékre, netán a kísérleti adatok eltérő hozzáférhetősége, vagy egyéb szempont?

Összefoglalva, Gáspári Zoltán figyelemre méltó eredményeket ért el fehérjék egyes szerkezeti elemei dinamikájának vizsgálatában. A hat tézispontot elfogadom új tudományos eredményként. Mindezek alapján nyilatkozom, hogy Gáspári Zoltán tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez, és javaslom a nyilvános védés kitűzését.

Budapest, 2024. november 29.


Ferenczy György