

Bírálat

Hetényi Csaba

„Célpont-ligandum kölcsönhatások számítása”

című MTA doktori értekezéséről

A dolgozatban Hetényi Csaba fehérje-ligandum kölcsönhatások számítására alkalmas módszerek fejlesztését és alkalmazását mutatja be. Vizsgálataiban megkülönböztetett szerepet kap a víz szerkezetének és kölcsönhatásainak leírása. A fejlesztett módszerek korszerűek, mások által is alkalmazottak, hozzájárulnak biokémiai ismereteink bővüléséhez és potenciálisan a gyógyszerkutatás hatékonyságának növeléséhez. Az ismertetett alkalmazások biológiai és gyógyszerkutatási jelentőségűek, nemzetközi érdeklődésre számot tartóak, mint azt az idézettségeik bizonyítják.

A dolgozat harminc rangos nemzetközi közleményre épül, amelyek 2002 és 2023 között jelentek meg. A munka szakmai szempontból egységes, a számítások a fejlesztett módszereket alkalmazzák.

A dolgozat rövid formátumú akadémiai doktori értekezés, amely röviden vázolja a vizsgált tudományos problémákat, majd ismerteti az elért eredményeket, és kitér azok hatására. Mellékletként tartalmazza az értekezés alapját képező közlemények másolatait.

A tézisek összegzik a cikkekben közölt eredményeket; 21 tézispont foglalja össze a 30 közleményben leírtakat. A tézispontokkal egyetértek, és a teljesség igénye nélkül kiemelem a módszertani fejlesztéseket, mint a „Wrap ‘n’ Shake”, NetBinder, fragment blind docking, PepGrow, MobyWat és HydroDock eljárások, valamint az AutoDock pontozófüggvény adaptálása peptid ligandumokra.

Az alábbiakban megfogalmazott kérdések néhány tudományos és módszertani részlet további megbeszélését célozzák, és nem kérdőjelezik meg a szerző tudományos eredményeinek értékét.

1)

Nagy konformációs szabadsággal rendelkező vegyületek, így polipeptidek dokkolása és pontozása kevésbé eredményes olyan módszerekkel, amelyek kisebb molekuláknál hatékonyan működnek. Ennek a problémának a kezelésére javasolták a „Fragment blind docking” módszert, amely a teljes fehérje felszínre a ligandum fragmenseivel teríti be, majd ezeket a fragmenseket köti össze (D11 Bálint Int. J. Mol. Sci. 2019).

a) Miből származik a fragmens dokkolás és összekötés nyeresége a „közvetlen” dokkolással szemben. A nyereség az eljárás pontosságában vagy gyorsaságában mutatkozik meg?

b) Milyen tapasztalatok vannak prospektív alkalmazásokra, vagyis olyan „Fragment blind docking” vizsgálatokra, ahol előre nem volt ismert a komplex szerkezete, de utólag mód volt összevetni a dokkolt és a kísérleti szerkezeteket?

c) Egy másik munkájukban (D12 Zsidó Int. J. Mol. Sci. 2023) a dokkolt fragmensek összekapcsolása helyett egy dokkolt fragmensből növesztették a ligandumot. Itt is felmerül kérdésként, hogy ez miért, és mennyivel előnyösebb a közvetlen dokkolásnál. Az összekötési és a növesztési eljárásokat egymással összehasonlítva lehet-e útmutatást adni, hogy milyen esetben melyik a célravezetőbb?

2)

A 20. oldalon írja: „Ilyen módon, a PepGrow és az MD kombinálásával a szomatostatin teljes kötődési mechanizmusát végig tudtuk kísérni az SSTR4 célpontra.” (D13 Börzsei Int. J. Mol. Sci. 2022)

Tudomásom szerint azóta kísérleti komplex szerkezet is hozzáférhető. Milyen tanulságokat lehet ebből levonni a számítások módszerére és az eredmény helyességére nézve?

3)

A HydroDock (Zsidó J. Chem. Inf. Model. 2021) a dokkolási és a célmolekula (kötőszeg) felszínének vizezési lépéseit egymással párhuzamosan végzi el, majd az előálló hidratált célpontot és dokkolt ligandum-célpont komplexet egyesíti a ligandummal ütköző vízmolekulák eliminálásával, mint azt a 23. oldalon leírja. Más módszerek is képesek hidratált kötőszegbe dokkolni (pl. WaterFLAP/FLAPdock, WaterMAP/WScore), amint azt tárgyalja is a D15-ös (Zsidó Int. J. Mol. Sci. 2023) összefoglalóban. Milyen előnyt nyújt a HydroDock más módszerekhez képest?

4)

A 28. oldalon az AUTODOCK pontozó függvény két - kötés körüli forgással, és vízzel képzett hidrogén-kötésekkel kapcsolatos- tagjáról megállapítja, hogy azok nagy és flexibilis ligandumok esetén torzítják a kötődési szabadentalpia becslést (D20 és D21 cikkek). Hogyan látja ezek szerepét kisebb molekulák esetén, és milyen tényezők vezetnek a méretfüggéséhez?

5)

A 30. oldalon és a D27-es (Szél Phys. Chem. Chem. Phys 2023) cikkben kvantumkémiai módszerrel számít fehérje-ligandum kölcsönhatási energiát az entalpia becslésére, majd ebből egy leíró hozzáadásával becsüli a kötődési szabadentalpiát. Az eredményeket kísérleti értékekkel összevetve azok minősége ($R^2 \sim 0.6$, RMSE ~ 1 kcal/mol) hasonló a szabadenergia perturbációnál vagy termodinamikai integrálásnál tipikusan kapottakkal. Ez figyelemre méltó, mert egyrészt a nemkötő kölcsönhatások közelítő QM alapú számítása általában kevésbé pontos, mint klasszikus erőterrel (kivéve néhány speciális szerkezeti elem esetén), másrészt a molekula dinamikai szimuláción alapuló eljárásokat az entrópia becslésére alkalmasabbnak várom, mint a javasolt paraméter illesztéses eljárást. Miben látja, és mennyire véli általánosnak a javasolt számítási eljárás sikerét?

6)

A 32. oldalon és a D27-es (Hetényi Bioinformatics 2007) cikkben megmutatja, hogy a hasonló kötődési szabadentalpiájú gyógyszereket és nem gyógyszereket a bevezetett hatékonysági index eredményesen megkülönbözteti. Ugyanakkor a nem gyógyszer vegyületek mérete a D21-es (Hetényi JACS 2006) cikk szerint jelentős részben a gyógyszer szerű tartomány (<500Da) fölött van. Nem ennek a közvetlen következménye az idézett megkülönböztetés?

Összefoglalva, Hetényi Csaba figyelemre méltó eredményeket ért el célpont-ligandum kölcsönhatások számításában mind a módszerfejlesztéseket, mind azok alkalmazásait tekintve. A tézispontokat elfogadom új tudományos eredményekként. Mindezek alapján nyilatkozom, hogy Hetényi Csaba tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez, és javaslom a nyilvános védés kitűzését.

Budapest, 2025. január 18.


Ferenczy György