

Bírálat

Hetényi Csaba *Célpont-ligandum kölcsönhatások számítása* c. akadémiai doktori értekezéséhez

Hetényi Csaba akadémiai doktori disszertációját az elmúlt húsz évben folytatott sikeres, farmakoinformatikai területen végzett munkáiból állította össze. A PhD fokozat 2002-es elnyerése óta 83 teljes tudományos folyóiratcikket közölt, melyek közül harmincat választott ki az értekezés témájául, s az eredményeit 21 tézispontban foglalta össze. Az értekezés formája rövid értekezés, így 35 oldalba sűrítette össze a jelölt a terület szakmai áttekintését, a módszerek és az elért eredmények bemutatását, vigyázva a dolgozat arányos felépítésére. A rövid terjedelmet nagyon hatékonyan kihasználta: az értekezés egyszeres sorközzel íródott, és csupán 7 kicsi ábra található benne. A disszertáció 330 hivatkozást és az értekezés alapjául szolgáló közleményeket is tartalmazza. A műben az értekezés tárgyát követően az eredményeket és a módszereket két fő fejezetre osztotta a jelölt, amelyek között azonban témájukat tekintve részben átfedés is van. A 2. fejezet a szerkezet oldaláról, míg a 3. fejezet az energiaszámítás oldaláról közelíti meg a célpontok és ligandumok kölcsönhatásának kérdését. Mindkét fejezetben taglalja a kapcsolódó kísérleti módszerek korlátait, valamint azokat a számításon kémiai módszereket, amelyek hatékonyan tudnak járulni a felmerülő kérdések megválaszolásához. A doktori mű tömörsége mellett jól követhető, szép magyarsággal megfogalmazott gördülékeny írás, jelzi a jelölt kiemelkedő szaktudását és rálátását a területre. Azt gondolom, hogy nagyon jó alapot szolgáltat a megfelelő szakkifejezések magyar változatának terjesztéséhez, nyelvünk fejlődéséhez. Nem igazán találtam benne helyesírási hibát, egy van, amit talán érdemes megjegyezni, a metilcsoportot a legtöbb internetes forrás (köztük az MTA applikációja és a sulinet adatbázis) szerint is egybe kell írni. A tézispontok is tömörek, jól megfogalmazottak.

Az értekezés központi kérdése a ligandumok (mint pl. peptidek, hormonok) és makromolekuláris célpontjaik (többek között receptorok és nukleoszómák) közti kölcsönhatás minél pontosabb megértése, leírása és prediktálása. A kérdés meglehetősen bonyolult és fontos az élőszervezetek működésének megértése és a gyógyszeripari kutatások szempontjából is. A területen mind a kísérleti oldalon, mind a számításon kémiai oldalon egyre gyorsuló fejlődés

figyelhető meg, s ez utóbbihoz sikeresen és nemzetközi szinten is kiemelkedő módon járult hozzá Hetényi Csaba.

A szerkezet – ligandum kölcsönhatások leírásának számos nehézsége van, többek között a ligandumok fehérjéhez kötődésének helyszíne, orientációja és a kötődés erőssége, a molekulákat borító hidrátburkok szerkezete és ennek szerepe a ligandum-célpont kötődés kialakulásában. A probléma komplexitásához hozzájárul a célpontok nagy mérete és flexibilitása, amely egy sok lokális minimummal jellemezhető potenciális energia-hiperfelületet eredményez. Sok esetben nem ismert a ligandumok kötődési helye a célponthoz, valamint a célpont és ligandum hidrátburkainak dinamikus és statikus jellegzetességei, valamint ezek formálódása a kölcsönhatások kialakulása során. A jelölt kutató munkája során ezeket a kérdéseket feszegette, és tágította a megértésünk határait, s tevékenyen hozzájárult a szükséges eszközök és protokollok kifejlesztéséhez.

A doktori munka eszköztárában kulcsszerepet játszanak a dokkolási módszerek, valamint a molekulamechanikai erőteret használó molekuladinamikai szimulációk. Hetényi Csaba ugyanakkor tovább is fejlesztette ezeket, és kifejezetten érdekes megfigyelni, ahogy a kutatómunka egyre jobban kiterjedt, s egyre bonyolultabb kérdések megválaszolására alkalmas eszközök váltak elérhetővé. Először kiterjesztette a teljes célpontra alkalmas blind docking dokkolási mód határait, majd kidolgozta a Wrap 'n' Shake algoritmust, amely már az összes lehetséges kötőhely és kötési mód szisztematikus megtalálására is alkalmas. Ezt követően létrehozta a NetBinder nevű eljárást, amellyel nem csupán feltérképezhetőek, de osztályozhatóak és hálózatba is kapcsolhatóak a prerekvizit kötőhelyek egy adott célponton, lehetővé téve a teljes kötési mechanizmus feltárását, a fehérje felszínéről elindulva egészen a végső (ortoszterikus) kötőzsebig. Mivel peptidek – és célpontok kölcsönhatásának leírása több kihívást rejt, mint gyógyszereszerű ligandumok dokkolása, kidolgozta a fragment blind docking (FBD) és a PepGrow nevű protokollokat célmolekula-peptid komplexek szerkezetének fragmentáláson alapuló gyors előállításához. Fehérjék kölcsönhatásaiban fontos szerepet játszik a hidrátburkok, ennek megállapítására kidolgozta a MobyWat módszert, amely ligandum-célpont kölcsönhatási felületek kavitásmentes hidrátburkának számítására is lehetőséget ad. Kombinálva a gyors ligandum-dokkolás és a MobyWat-alapú felszíni vízszerkezet-számítást megalkotta a HydroDock protokollt [D19], amellyel lehetővé vált, hogy a hidratált célpont-ligandum komplexet a különálló alkatrészeiből kiindulva (célpont, ligandum, vizek) építsék össze. Végül automatizált, célpont-fragmentálásos eljárást dolgozott ki Fragmenter néven célpont-ligandum kötődés entalpiaváltozásának a számítására. Mindezek

az eljárások, protokollok és módszerek értékes eszközök mindazok számára, akik ligandumok és makromolekuláris célpontjaik kölcsönhatását vizsgálják.

Kérdéseim a következők:

1. Munkája során igen gyakran alkalmazta a molekuladinamikát, mint a globális keresők közé tartozó determinisztikus eljárást, s ciklodextrin-gyógyszer komplexek esetén valóban elvégezte a szerkezetek explicit vízmodelles, teljes MD mintázását. Azt is említi, hogy az MD szimulációk hatékonyabbá tehetőek a konformációs sokaságokat hatékonyan mintázó eljárásokkal, mint például a szimulált anelláció, vagy a replika kicserélődés. Meglátása szerint mennyire alkalmasak az MD szimulációk fehérjék és egyéb biopolimerek teljes konformációs terének feltárására egyéb mintázó eljárásokkal illetve anélkül a jelenlegi számítástechnikai erőforrások mellett, milyen esetben és mennyire érdemes egyáltalán egy adott fehérje teljes konformációs terét felderíteni, és milyen irányok láthatóak ezen a területen? Mennyire várható a replika kicserélődés és a szimulált anelláció elterjedése?
2. A munkája során kiterjedten használta az Autodock dokkoló programot, s a 32. oldalon említi, hogy megvizsgálták a módszereik általánosíthatóságát más kereskedelemben kapható dokkoló szoftverek pontozó függvényeire is. Az Ön tapasztalata szerint mennyiben és hogyan nyújtanak többet a kereskedelmi programok, mint az Autodock? Jövőbeli kutatásaikban melyiket tervezik kiterjedtebben használni? Van bármiféle tapasztalata más online elérhető dokkoló és (blind docking) webserverekkel pl. a CB-Dock2-vel kapcsolatban?
3. Kifejlesztette a MobyWat alkalmazás. Van tapasztalata más, hidrátburok számításra alkalmas alkalmazásokkal/webserverekkel, mint pl. a WaterMap, WaterFLAP vagy a gridSolvate? A MobyWat használata milyen előnyökkel jár a felhasználók számára a többi alkalmazáshoz képest?
4. Kifejezetten érdekesnek és nagyon előrevivőnek tartom, ahogy statisztikai módszereket is segítségül hívtak a D30-as publikációban a gyógyszer és nem-gyógyszer molekulák megkülönböztetésére. Ahogy írják: „sharp borders cannot be drawn between the partly overlapping drug and non-drug populations for the properties investigated.” Milyen értelemben beszélhetünk a számított ΔG_b értékekről és a efficiency filterekről mint valószínűségi változókról? Ön szerint mennyire alkalmazhatóak a statisztikai módszerek kvantumkémiai módszerekkel számított deskriptorok esetén?

5. A dolgozat kitekintő fejezetében nagyon érdekesen fejtegeti a fizikai-kémiai alapokon nyugvó és ismeretalapú predikációs módszerek potenciális hozzájárulását a területhez. Mi a véleménye az alphafold fehérjeszerkezeti adatbázisról? Mit gondol milyen helyzetekben lehetnek a jósolt szerkezetek megbízhatóak és milyen mértékben használhatóak jelenleg pl. molekuláris biológiai problémák megoldása során? Mikor lehet érdemes őket alapul vanni? Mire érdemes vigyázni?

Összefoglalva megállapítom, hogy Hetényi Csaba az MTA doktora cím elnyerésére benyújtott dolgozata messzemenően demonstrálja a pályázó önálló, a szakterületen világszínvonalon is élenjáró tevékenységét. A jelölt huszonegy tézispontját változtatás nélkül teljes mértékben elfogadom. A nyilvános vita kitűzését és az MTA doktora fokozat odaítélését minden fenntartás nélkül javaslom.

Budapest, 2025.02.03.



Oláh Julianna
az MTA doktora
Budapest 2025