

A bírálóbizottság értékelése

Hetényi Csaba MTA doktori értekezésében a szerkezetalapú gyógyszertervezés folyamatába illeszkedő számításait és módszerfejlesztéseit mutatja be, melyek a fehérje-ligandum kölcsönhatások szerkezeti és energetikai aspektusainak felderítésére és értelmezésére fókuszálnak. Kutatómunkáját magas színvonalon hajtotta végre, az új tudományos eredményeket nivós nemzetközi folyóiratokban publikálta.

A bizottság értékelése szerint a jelölt jelentősen hozzájárult a számítógépes gyógyszertervezés tudományág fejlődéséhez, annak eszköztárát új funkciókkal bővítette ki, innovatív protokollok és újszerű megközelítések kidolgozásával. Hatékony módszereket fejlesztett ki kis-molekulás ligandumok, peptidek és vízmolekulák fehérjékhez való kötődésének modellezésére, eljárásait széleskörűen validálta.

A bizottság kiemelten fontosnak ítélte a jelölt által kidolgozott Wrap'n'Shake, MobyWat és HydroDock protokollokat melyek a teljes fehérje felszín részletes feltérképezését teszik lehetővé, és a ligandumok kötődési szabadentalpia becslésének felülvizsgálatát és korrekcióját célzó munkáját.

A bírálóbizottság a Jelölt legfontosabb, új tudományos eredményeinek ismeri el a következőket:

1. Kidolgozta és széleskörűen tesztelte a kötőhely előzetes ismerete nélkül is alkalmazható ún. *blind docking* eljárást, majd továbbfejlesztette azt a Wrap'n'Shake protokoll formájában, amely a fehérje felszínén vagy akár mélyebb üregeiben található kötőhelyek azonosításának robosztus módszere.
2. A kötődés folyamatának modellezéséhez bevezette a NetBinder módszert, amely a tranziens kötőhelyek alapján javasol kötődési útvonalat és új, gyógyszertervezés során is megcélozható régiókat.
3. Peptidek és fehérjék komplexeinek számításához kifejlesztette az FBD (fragments blind docking) és PepGrow eljárásokat, majd megmutatta, hogy ezek homológia-modellezéssel és molekuladinamikai szimulációkkal kapcsolva, kísérletileg meghatározott szerkezet hiányában is lehetővé teszik a fehérje-peptid komplexek szerkezeti modelljének felépítését.
4. A fehérje szerkezetekhez, illetve a fehérje-ligandum komplexekhez kapcsolódó vízmolekulák feltérképezéséhez és karakterizálásához létrehozta a molekuladinamikai szimuláción alapuló MobyWat eljárást, majd a HydroDock protokollt, amely a ligandum és a vízmolekulák kötődési folyamatát párhuzamosan értékeli.
5. Különböző fehérje-környezetek és ligandum típusok esetében a dokkolási eljárásból adódó kötődési energia becslését optimalizálta 2D molekula-deszkriptorok bevezetésével.
6. Ciklodextrin-gyógyszer komplexek esetében megmutatta, hogy az oldószermolekulák jelenlétében számítható deszolvatáció és solvatációs entrópia tagok igen jelentősen befolyásolják a kötődési energiát.
7. AutoDock 3.0 dokkoló eljárás kötési szabadentalpiaváltozás függvényét nagy méretű (peptid) ligandumok számítására használhatóvá tette, majd új, hibrid ΔG_b függvényt hozott létre, amelyben a bimolekulás, entalpiikus és deszolvatációs tagokat ligandum-alapú deszkriptorokkal egészítette ki.

8. Molekuladinamikai szimulációt, a MobyWat eljárást, szemiempírikus kvantumkémiai energia-számítást és egy, a ligandum összetételéből számítható egyszerű deszkriptort QMH-L néven integrálta, mellyel ~ 1 kcal/mol pontossággal tudta ligandumok kötődési energiáját számítani.
9. Kereszt-dokkolásokat végezve molekuláris kölcsönhatási ujjlenyomat (MIF) mátrixot hozott létre, amely a ligandumok szelektivitását írja le és jó alapot nyújt a mellékhatásspektrumok előrejelzéséhez.
10. Automatizált, célpont-fragmentálós eljárást dolgozott ki Fragmenter néven, célpont-ligandum kötődés entalpiaváltozásának számítására.
11. Új ligandum hatékonysági indexeket (EI) vezetett be és ezt több dokkoló eljárásba (AutoDock, Gold, Glide) adaptálta.
12. Az általa kifejlesztett módszereket olyan, fiziológias szempontból is jelentős rendszerek esetében alkalmazta, mint például a TRPA1 transzmembrán ioncsatorna, a miozin 2 motor-fehérje, humán ösztrogén receptor, $\alpha 2A$ -adrenoceptor, hiszton fehérjék és peptid hormonok.