

HPC ECHO

Tudománytól Innovációig



2022-2023

Tartalomjegyzék

Kvantumbit jelöltek azonosítása topologikus szupravezetőkben	3
A G fehérje-kapcsolt receptorok működésének szerkezeti mechanizmusa	5
Egy RNS-módosító mechanizmus feltérképezése és terápiás célú alkalmazásának vizsgálata	7
Farmakoinformatikai módszerek fejlesztése és alkalmazása	9
Környezeti mikro- és nanoműanyagok szimulációja	11
Folytonos plazmadinamika diszkretizált térrácson	13
Attoszekundumos folyamatok szimulációja	15
Átmenetifém katalízis: biomolekuláktól a katalizátorokig	17
Réskapcsolatok kialakulása connexinekből	19
Reakciók és spektroszkópiai sajátosságok értelmezése kvantumkémiai számításokkal	21

Előszó

Dr. Spaller Endre

Elnök

A KIFÜ több mint 21 éves múlttal rendelkezik a szuperszámítógépek működtetése terén. Leó és Apolló után, az év elején átadtuk Komondort, Magyarország és a régió eddigi legerősebb szuperszámítógépét. A Komondor volt az évtized legnagyobb volumenű hazai informatikai fejlesztése, használata iránt nagy az érdeklődés. Büszke vagyok arra, hogy már 12 felsőoktatási intézménnyel, 67 kkv-val és 1 nagyvállalattal is együttműködési megállapodást kötöttünk a szuperszámítógép használatára. Az 5 petaflops teljesítményű gépünket már a pilot időszak alatt is használhatták a kutatók. Szép számmal születtek olyan kimagasló tudományos eredmények, amelyek mellett nem mehetünk el szó nélkül. Ezekről olvashatnak az idei HPC Echo hasábjain.



Kongó Krisztián

Infrastruktúráért felelős elnökhelyettes

A Komondor nemcsak hazánk legerősebb, hanem a világ jelenleg 21. legzöldebb szuperszámítógépe is, melynek alkalmazási területe igen sokszínű. Az attoszekundumos folyamatok szimulációjától kezdve, a farmakoinformatikai módszerek fejlesztésén és alkalmazásán keresztül, a mikro- és nanoműanyagok okozta környezeti és egészségügyi kockázatok vizsgálatáig számos kiemelkedő tudományos projektet futtattak már rajta a kutatók. Az Echo kiadvány harmadik számában ezek közül mutatunk be tíz igazán értékes és érdekes kutatást.



AGRÁRTUDOMÁNY



BIOLÓGIA



KÉMIA



FIZIKA

Kvantumbit jelöltek azonosítása topologikus szupravezetőkben

Talán nem túlzó állítás, hogy csak a kerékhez és a gőzgéphez hasonlítható a félvezető alapú számítástechnika civilizációs hatása. Habár a klasszikus számítógéppel különféle numerikus feladatok hatékonyan (azaz polinomiális skálázással) megoldhatóak, azonban számos gyakorlati probléma (pl.: gyógyszerészeti hatóanyag modellezés) megoldása exponenciális skálázású. A klasszikus számítógép architektúrákban kapcsolóként funkcionáló tranzisztorok végzik a műveleteket kétállapotú, elektromos jellel (feszültség/áramerősség) kódolt bitek sorozatán. Bizonyítható, hogy a kvantum szuperpozíció és az összefonódás kihasználása révén az úgynevezett kvantumproblémák exponenciális helyett polinomiális skálázással megoldhatóvá válhatnak kvantumbit alapú számítási reprezentációban, mely mindkét állapotban véges valószínűséggel lehet egyidejűleg. E forradalmi sebességnövekedés ígérete hajtja napjaink egyik legizgalmasabb kutatási vállalkozását, a kvantum számítástechnológia megalapozását. A téma összetettségét jól érzékelteti, hogy a kvantumbitek hatékony fizikai megvalósítása évtizedek óta aktívan kutatott terület.

Az egyik legnépszerűbb modell architektúrában nem triviális topológiájú sáv szerkezettel jellemezhető szupravezetők környezeti zavaroknak ellenálló, zérus energiájú elemi gerjesztései (ún. Majorana-gerjesztések) adnák a kvantumbiteket. Noha ezek a kvantuminformáció tárolására kiválóan alkalmasak, de univerzális műveletek (pl.: összefonódást generáló kapu) nem végezhetők rajtuk. Megmutatható, hogy az általánosított Majorana-fermionoknak tekinthető, kölcsönhatások által stabilizálható parafermionok segítségével azonban már kvantum műveletek bővebb halmaza hajtható végre.

Az irodalomban a parafermionikus rendszereket jellemzően vagy közelítő, térelméleti módszerekkel tanulmányozzák vagy az ún. clock modellekből



A kutatócsoport tagjai: Barcza Gergely, Oroszlány László, Osváth Botond

A kutatócsoportról

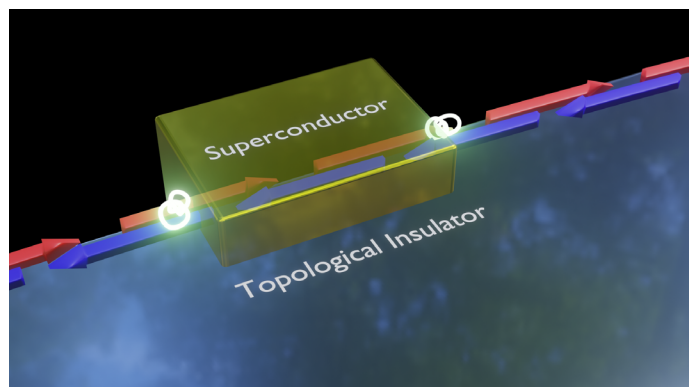
Barcza Gergely az ELTE-n szerezte doktori fokozatát fizikából. Posztdokorként a prágai J. Heyrovsky Intézetben és a Wigner Fizikai Kutatóközpontban kutatott. Jelenleg az utóbbi intézmény tudományos főmunkatársa, ahol korrelált elektronrendszerek modellezésével foglalkozik.

Oroszlány László az angliai Lancasteri Egyetemen doktorált fizikából. Az ELTE-n és a BME-n töltött posztdoktori időszakot követően az ELTE-n oktat 2014 óta. Kutatási területe a numerikus szilárdtestfizika, kiváltképp a topologikus szigetelők elméleti vizsgálata.

Közös hallgatójuk Osváth Botond, aki a numerikus számítások jelentős részét végezte a projektben, jelenleg az ELTE Fizikai Doktori Iskola hallgatója

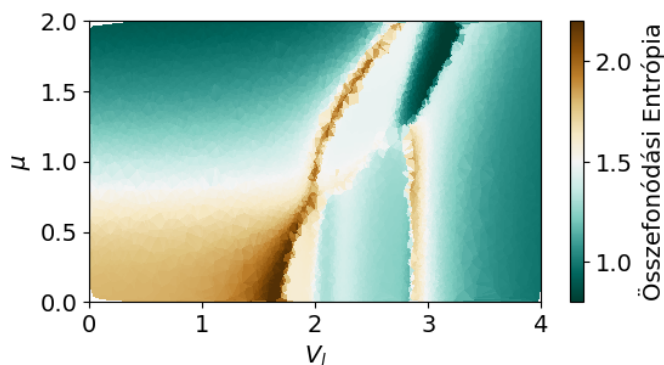
származtatott, nagy komplexitású, praktikus megvalósíthatatlan mikroszkopikus modellek révén vizsgálják.

Projektünkben olyan újszerű, kísérletileg is releváns topologikus kvantumrendszert vizsgáltunk, melyben parafermionikus gerjesztések megjelenése várható. A számítás-intenzív numerikus modellezési feladatokat a KIFÜ szuperszámítógép-rendszere segítségével végeztük.



1. ábra: A vizsgált szilárdtestfizikai rendszer sematikus ábrája. Kölcsönhatások jelenlétében egy topologikus szigetelő élállapotaiból és egy konvencionális szupravezetőből alkotott rendszer érintkezési pontjában a Majorana-fermionoknál bonyolultabb alacsony energiás gerjesztések alakulhatnak ki.

Ahogy az 1. ábra is illusztrálja, a vizsgálandó jelenségeket alapvetően a topologikus szigetelő-szupravezető tartományok érintkezési felülete határozza meg, így célunk egy olyan relatív egyszerű, kísérletekhez is köthető kvantumos modell konstruálása és numerikus vizsgálata volt, amely képes leírni a topologikus szigetelő élállapotokat. Mikroszkopikus rácsmodellünkben a lokalizált elektronok egy létra struktúra rácspontjai mentén mozoghatnak, melyek viselkedését nemcsak a spin-spin kölcsönhatás, hanem a szupravezető kontaktus is jelentősen befolyásolja. Versengő kölcsönhatási folyamatok révén, a modellünket jellemző paramétereket (például: kémiai potenciál, spin-spin kölcsönhatás, szupravezetési potenciál) hangolva teljesen eltérő viselkedést mutathat a rendszer.



2. ábra: Fázisdiagram a kölcsönhatás erőssége és a kémiai potenciál függvényében. Az összes lehetséges többelektronos korreláció átlagaként értelmezhető összefonódási entropia segítségével jól megkülönböztethetők az eltérő viselkedést mutató fázisok.

Ez figyelhető meg a 2. ábrán is, ahol a színezésben látható éles, vonalszerű változások utalnak az eltérő fázisok határára. Munkánk során elsősorban a kémiai potenciált és a kölcsönhatás erősséget variálva térképeztük fel a modell tulajdonságait. A modell fő érdekessége, hogy a szokásos fémes és szigetelő jellegű fázisok közé beékeltek paraméterekre ($V_I=2.5$ környéke) egy négyszeres alapállapotú degenerációval rendelkező fázist is azonosítottunk, mely állapotok a szigetelő és a szupravezető tartományok találkozási pontjaira lokalizáltak. Ebben az érdekes, véges degenerációt mutató paramétertartományban a Josephson-effektust is tanulmányoztuk, mely kis energiájú modulációs jelenség precíz numerikus vizsgálata komoly kihívást jelentett. Számításainkkal a lokalizált élállapotokra megfigyelhető 8π periodicitás megerősíti a várt parafermionikus viselkedést.

A technikai gyakorlatban is megvalósítható, programozható kvantumbitként potenciálisan alkalmazható rendszer további részleteinek vizsgálata jelenleg is zajlik.

A G fehérje- kapcsolt receptorok működésének szerkezeti mechanizmusa

A G fehérje-kapcsolt receptorok (GPCR-ek) a sejteket határoló sejthártyába ágyazódó, ún. transzmembrán fehérjék. Főként az egyes sejtek közötti jelátvitelért felelősek, amely más sejtek által kiválasztott olyan kémiai vegyületek (ligandumok) formájában érkeznek, mint a hormonok, a feromonok, az illatanyagok, a fényérzékeny molekulák és a neurotranszmitterek. A ligandum kötődése a receptor közvetítésével sejten belüli folyamatok egymásutánját váltja ki, melynek egységes első lépéseként egy másik fehérjecsald tagjai, a G fehérjék aktiválódnak. A GPCR-eken keresztül szabályozott élettani folyamatok között megemlíthetjük a látást, az ízlelést, a szaglást, a szívritmus-szabályozást és a fájdalomérzet kialakulását. A GPCR-ek természetesen a szervezetbe juttatott gyógyszermolekulák segítségével is aktiválhatók vagy blokkolhatók, így segíthetnek különböző betegségek és rendellenességek kezelésében. A jelenleg kereskedelmi forgalomban lévő vényköteles gyógyszerek kb. 30%-a GPCR-ekhez kötődve fejt ki hatását, mely értelemben a GPCR-ek fontos gyógyszerfejlesztési célpontok. [1] Ezért a hatékonyabb és kevesebb mellékhatással rendelkező, GPCR-eken ható készítmények fejlesztése érdekében elengedhetetlen a receptorok működési mechanizmusának mélyebb megértése.

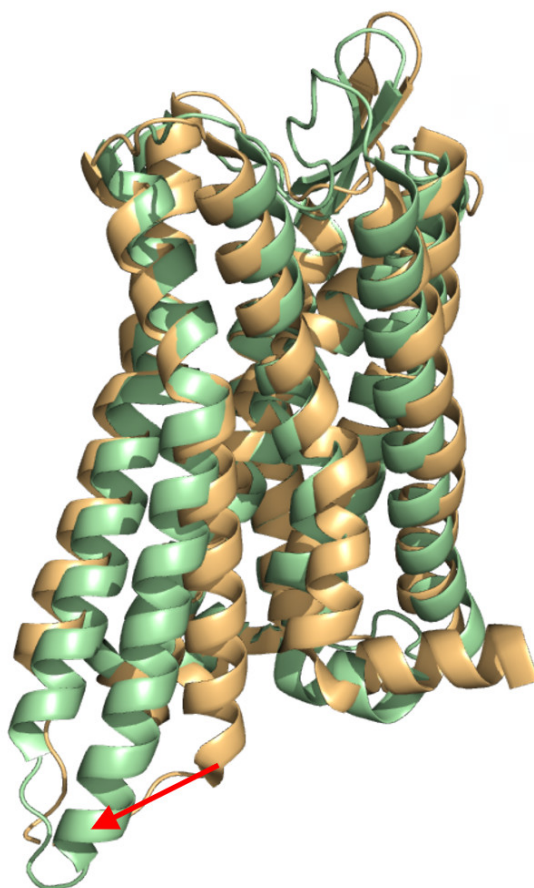
A GPCR-ek szerkezete három fő egységre tagolható: sejten kívüli (extracelluláris), sejthártyába ágyazott (transzmembrán) és sejten belüli (intracelluláris) régióra. A rodopszinszerű GPCR-ek esetében a transzmembrán régió vesz részt döntően a jeltovábbításban, ugyanis a ligandumkötő hely és a G fehérjékkel köcsönható molekulafelület is ebben a régióban található. A transzmembrán régió hét α -hélixből áll és a működési mechanizmus eddig megismert szerkezeti körülményeinek értelmében a rodopszinszerű GPCR-ek aktivációját a 6. transzmembrán hélix oldalirányú elmozdulása kíséri. (1. ábra)



A kutatócsoport tagjai: Dr. Borics Attila, Ködmön Ádám, Sarkar Arijit, Tóthné Papp Éva, Dr. Tömböly Csaba (jelenleg külföldön)

A kutatócsoportról

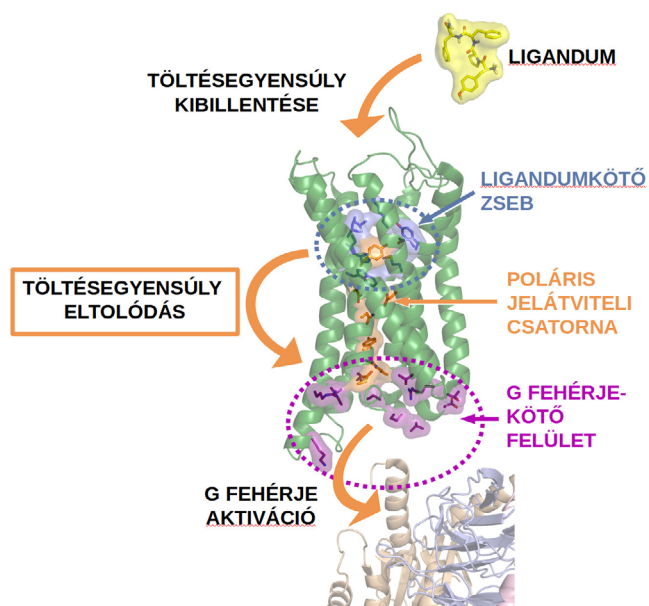
A csoportban folytatott kutatások a fehérje – kis molekula kölcsönhatások, valamint fehérjék működési mechanizmusának megértésére irányulnak. Spektroszkópai, elméleti, valamint in vitro kísérletes vizsgálatokkal szerkezet – hatás/funkció összefüggések megállapítására törekszenek olyan jelentős gyógyszer célpontokhoz, mint például az opoid, kannabinoid, vazopresszin vagy szigma receptorok. A vizsgálatokhoz szükséges, izotópokkal, fluorofórokkal jelzett vagy nem természetes építőkövet tartalmazó kismolekulák, peptidok, fehérjék előállítására szintetikus kémiai módszereket dolgoznak ki.



1. ábra: A μ -opioid receptor transzmembrán domain-jének szerkezete aktív (zöld) és inaktív (narancsárga) állapotban. Piros nyíl jelzi a 6. transzmembrán hélix aktivációt kísérő elmozdulását.

Az egyik elképzelés szerint a receptor szerkezete dinamikus egyensúlyban lévő inaktív, átmeneti és aktív szerkezeti állapotokkal írható le és a receptort aktiváló ligandum kötődése eredményeként megnövekszik az aktív szerkezeti állapotok populációja [2]. Egy másik elmélet szerint a receptorok aktivációját kísérő szerkezeti átrendeződés a receptorok transzmembrán régiójában általánosan megtalálható ún. szerkezeti mikrokapcsolók egymást követő átkapcsolása útján valósul meg [3].

A kutatócsoportunk a GPCR-ek aktivációs mechanizmusának magyarázatát azzal egészítette ki, mely a receptor aktivációját kísérő szerkezeti és dinamikai sajátosságai változásán túl a receptor töltéseloszlás-változását is fontosnak tartja. Az elmélet értelmében a ligandum kötődése átmenetileg felborítja a dinamikus egyensúlyt, mely a receptor mérsékelt szerkezeti átrendeződése és az intracelluláris irányú töltésegysúly eltolódás útján kiegyenlítődik és a receptor intracelluláris oldalán kötődő G fehérjék leválását és aktivációját eredményezi. (2. ábra)



2. ábra: Az A osztályú G fehérje-kapcsolt receptorok aktivációs mechanizmusának kiegészítő feltételezése.

Elképzelésünk valószínűségét a μ -opioid receptor (MOP), a β_2 adrenerg receptor (β_2 AR) és az I-es típusú kannabinoid receptor (CB1) molekuladinamikai szimulációi útján vizsgáltuk a KIFÜ által üzemeltetett „Debrecen2” szuperszámítógépet felhasználva. A molekuladinamikai szimulációk során a receptor-ligandum kölcsönhatások dinamikus változásait tanulmányoztuk, illetve azok, a receptor szerkezetére gyakorolt hatását. Azonosítottunk egy ún. poláris jelátviteli csatornát, mely a receptorok ligandumkötő zsebe és az intracelluláris G fehérje-kötő felzíne között húzódik. [4-6] E csatornát mindhárom receptor esetében evolúciósan konzervált poláris aminosavak alkotják, melyek dinamikus mozgásai

nagyfokú korrelációt mutattak (szinkronmozgást végeztek) a receptor G fehérje és ligandum által kötött aktív állapotában. A receptor inaktív állapotában, továbbá a ligandum vagy a G fehérjék hiányában, illetve azok helytelen relatív pozíciójában a poláris jelátviteli csatorna korreláló mozgásai nem voltak megfigyelhetők. Az eredmények részben alátámasztják feltételezésünket, mely szerint a receptor aktivációját kísérő töltésegysúly-eltolódást a receptor transzmembrán régiójában található poláris jelátviteli csatorna szinkronmozgásai közvetítik.

Ellenőrzésképpen molekuláris biológiai kísérletekben módosítottuk a MOP receptor poláris jelátviteli csatornáját alkotó aminosavakat úgy, hogy a csatorna elektrosztatikus egyensúlyát megzavarjuk. Ezek után a módosított fehérjéket kifejező sejtek preparátumait ligandumkötési vizsgálatoknak és funkcionális teszteknek vetettük alá, ahol minden módosított fehérje esetében a receptor ligandumkötő és G fehérje aktivációs képességének gyengülését vagy megszűnését tapasztaltuk. A módosított MOP receptorok ligandumkötési képességét egy újonnan fejlesztett, élő sejteken végzett NMR spektroszkópiás eljárás (Saturation Transfer Triple Difference, STTD) segítségével is vizsgáltuk és farmakológiai vizsgálatokkal nyert eredményeket igazoló megfigyeléseket tettünk. A kísérletekkel párhuzamosan végzett molekuladinamikai szimulációk összhangban voltak, így megállapítható, hogy a poláris szignalizációs csatorna és annak a receptor aktivációval összefüggésbe hozott szinkronmozgásai nem voltak megfigyelhetők a módosított receptorokban.

Reményeink szerint az általunk bemutatott eredmények a GPCR-ek általános működésének jobb megértéséhez és a klinikai alkalmazás szempontjából előnyösebb tulajdonságokkal bíró hatóanyagok felfedezéséhez járulhatnak hozzá. Az alkalmazott kutatási stratégia segítséget nyújthat más, gyógyászati szempontból fontos biológiai rendszer tanulmányozásához is és tudományos alapot teremthet modern, célzott terápiás szerek kifejlesztéséhez.

[1] Hauser, A.S.; Attwood, M.M.; Rask-Andersen, M.; Schiöth, H.B.; Gloriam, D.E. *Trends in GPCR Drug Discovery: New Agents, Targets and Indications*. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017, 16, 829–842.

[2] Latorraca, N.R.; Venkatakrishnan, A.J.; Dror, R.O. *GPCR Dynamics: Structures in Motion*. *Chem. Rev.* 2017, 117, 139–155.

[3] Zhou, Q.; Yang, D.; Wu, M.; Guo, Y.; Guo, W.; Zhong, L.; Cai, X.; Dai, A.; Jang, W.; Shakhnovich, E.I.; et al. *Common activation mechanism of class A GPCRs*. *Elife.* 2019, 8, e50279.

[4] Mitra, A.; Sarkar, A.; Szabó, M.R.; Borics, A. *Correlated Motions of Conserved Polar Motifs Lay out a Plausible Mechanism of G Protein-Coupled Receptor Activation*. *Biomolecules* 2021, 11, 670.

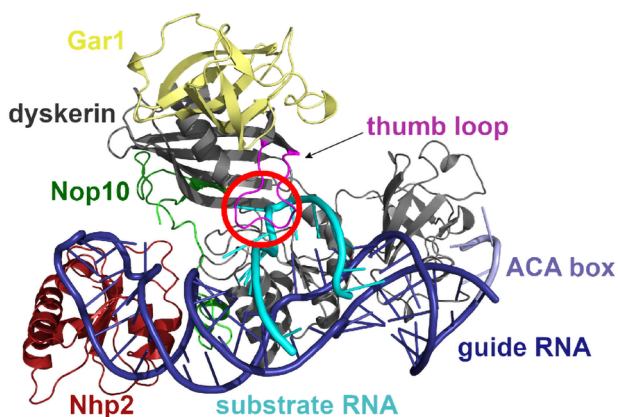
[5] Mitra, A.; Sarkar, A.; Borics, A. *Universal properties and specificities of the β_2 -adrenergic receptor-Gs protein complex activation mechanism revealed by all-atom molecular dynamics simulations*. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 10423.

[6] Sarkar, A.; Mitra, A.; Borics, A. *All-Atom Molecular Dynamics Simulations Indicated the Involvement of a Conserved Polar Signaling Channel in the Activation Mechanism of the Type I Cannabinoid Receptor*. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 4232.

Egy RNS-módosító mechanizmus feltérképezése és terápiás célú alkalmazásának vizsgálata

A DNS epigenetikai, vagyis a genetikai szekvenciát nem érintő módosulásainak szerepe évtizedek óta széleskörűen tanulmányozott területnek számít. Az epigenetikai változások azonban nem csak a DNS-t érintik, hanem az RNS szekvenciájában is számos hasonló módosulás tapasztalható, amit epitranszkriptomikus módosulásoknak nevezünk. Ezek az epitranszkriptomikus változások jelentős hatással lehetnek a sejt működésére és a génexpresszió szabályozására, ezért az RNS epigenetikai vizsgálata egyre szélesebb körben tanulmányozott területnek számít az elmúlt évtizedekben.

Az uridin pszeudouridinné való átalakulása az RNS leggyakoribb módosulása a DNS-ről való átíródás után. A reakciót egy nagy méretű fehérje-RNS komplex, a box H/ACA pszeudouridin szintáz katalizálja, amelynek modelljét az 1. ábra mutatja. A komplex fehérjealkotóinak mutációja daganatos betegségek, csontvelőhiány és nefrotikus szindróma kialakulását okozhatja.



1. ábra: A box H/ACA pszeudouridin szintáz komplex szerkezete. Piros kör jelzi a komplex aktív helyét.



A kutatócsoport tagjai: Kiss Dóra Judit, Oláh Julianna, Tóth Gergely, Varga Máté, Stirling András, Karancsiné Menyhárd Dóra, Ferenczy György

A kutatócsoportról

Kiss Dóra Judit a TTK Gyógyszerkémiai Kutatócsoportjának tudományos munkatársa. Fő kutatási területei az enzimreakciók vizsgálata QM/MM módszerekkel és a gyógyszertervezés, modellezés GPCR célpontokon.

Oláh Julianna a BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékének docense. Kutatási területe az enzimek és az átmenetifém-tartalmú vegyületek szerkezetének és reaktivitásának számításon alapuló vizsgálata.

Tóth Gergely (1966) vegyész, ELTE Kémiai Intézet, egyetemi docens, PhD
Kutatási terület: kémiai adatelemzés többváltozós statisztikai módszerekkel (kemometria), molekuláris modellezés. Oktatási területek: kémiai informatika, numerikus módszerek alkalmazása a kémiában, kemometria, molekuláris modellezések. Körülbelül 60 nemzetközi folyóiratban megjelent szakmai cikk szerzője vagy társszerzője.

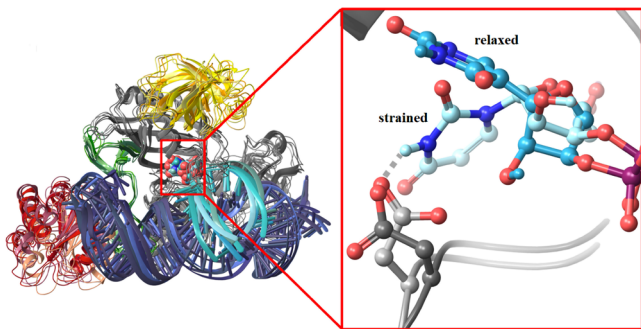
Varga Máté az ELTE Genetikai Tanszékének docense, akinek csoportja monogén emberrel betegségeket kutató állati modellrendszerek felhasználásával. Ennek a munkának a részeként hozták létre és jellemezték a közelmúltban a diszkerin funkcióvesztéses zebrafish modelljét is.

Stirling András vegyészként dolgozik a HUN-REN TTK Szerves Kémiai Intézetében, ahol számítógépes szimulációkkal foglalkozik. Emellett az Eszterházy Károly Katolikus Egyetemen a kémia oktatásban is részt vesz. Érdeklődési területe a reakciómechanizmusok felderítése és megértése.

Karancsiné Menyhárd Dóra a HUN-REN-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoportjának tagja, az ELTE Szerkezeti Kémia és Biológia Laboratóriumában dolgozik. Makromolekuláris rendszerek szerkezet-funkció összefüggéseit vizsgálja elméleti és kísérleti módszerekkel, kvantumkémiai és molekuláris modellezési számításokat párosít leginkább krisztallográfia és krió-EM módszerekkel meghatározott fehérje-szerkezetekkel.

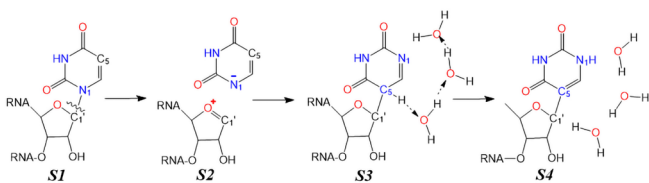
Ferenczy György a Természettudományi Kutatóközpont Gyógyszerkémiai Kutatócsoportjának és a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézetében dolgozik. Kutatási területe a számítógépes módszerek fejlesztése és alkalmazása kiterjedt rendszerek biokémiai és biofizikai tulajdonságainak vizsgálatára.

A KIFÜ infrastruktúráját igénybe véve a vizsgált, nagyjából 160 ezer atomot tartalmazó rendszert klasszikus erőterrel írtuk le és a rendszer mozgásait molekuladinamikai szimulációk segítségével jellemeztük. Emellett feltártuk az uridin pszeudouridinné való átalakulásának mechanizmusát is, amelyhez nagy pontosságú kvantumkémiai módszert ötvöztünk nagy hatékonyságú klasszikus kölcsönhatásokat leíró molekulamechanikai eljárással. Amíg a kvantumkémiai módszer lehetővé teszi a uridin-pszeudouridin reakcióban a résztvevő atomok és kötések átalakulásainak pontos leírását, addig a klasszikus kölcsönhatások számításával lehetőség nyílik a rendkívül nagyméretű fehérje-RNS komplex és víz-környezet hatásának figyelembevételére. A módszereknek ez az ötvözése lehetővé tette a rendszer dinamikájának vizsgálatát is, amely alapvető fontosságú a folyamat megértéséhez. Azt találtuk, hogy az átalakítandó RNS olyan torzult formában kötődik a box H/ACA pszeudouridin szintázhoz, amely megkönnyíti a kötődést követő uridin-pszeudouridin átalakítást. Azt is megmutattuk, hogy az enzim mutáns variánsai nem torzítják a megkötött RNS uracilját, ami összhangban van ezen mutánsok kísérletileg észlelt inaktivitásával (2. ábra).



2. ábra: Torzult uracil a vad típusú (strained), és relaxált uracil egy inaktív mutáns enzimhez kötve

Az uridin-pszeudouridin átalakulás a torzult uridin (3. ábra S1 állapot) uracil gyűrűjének leszakadásával indul (S2 állapot), majd a C5 atomon keresztüli viszszakötését (S3 állapot) követően egy proton vízmolekulák láncolatán keresztül átadásával fejeződik be (S4 állapot).

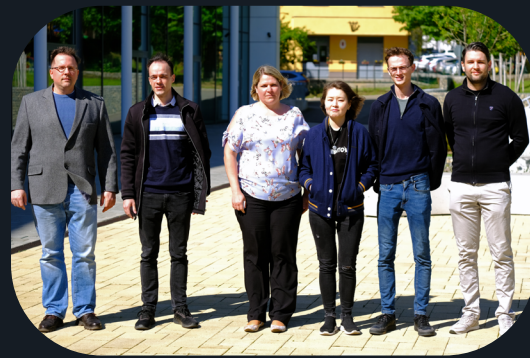


3. ábra: Az uracil-pszeudouracil átalakulás mechanizmusa

A fenti átalakulások az enzim környezet számottevő mozgását igénylik, amelynek során a szorosan kötött S1 állapothoz képest a fehérje kötőzsebe részben kinyílik, kialakulhat az S3 állapotnál jelölt vízlánc, és ezen keresztül megvalósulhat a proton transzfer.

Rámutattunk arra, hogy az azonosított mechanizmus lehetővé teszi az uracil átalakítását bármely olyan tetszőleges RNS-ben, amely képes megfelelően kötődni a box H/ACA pszeudouridin szintáz vezérlő RNS-éhez, továbbá, hogy a vezérlő RNS szerkezete nagymértékben változtatható. Ilyen módon a box H/ACA pszeudouridin szintázhoz kötött, alkalmasan tervezett vezérlő RNS szinte bármely tetszőleges RNS szubsztrát uraciljának átalakítását képes elvégezni a szerkezeten belül. Ez a szakemberek számára lehetőséget teremt az RNS szerkesztésre és génhibákhoz kötődő betegségek gyógyítására.

Farmakoinformatikai módszerek fejlesztése és alkalmazása



A kutatócsoport tagjai: Dr. Hetényi Csaba, Dr. Zsidó Balázs Zoltán, Dr. Börzsei Rita Judit, Bayarsaikhan Bayartsetseg, Magnus-Andrè Moritsgård, Szél Viktor doktorandusz

A kutatócsoportról

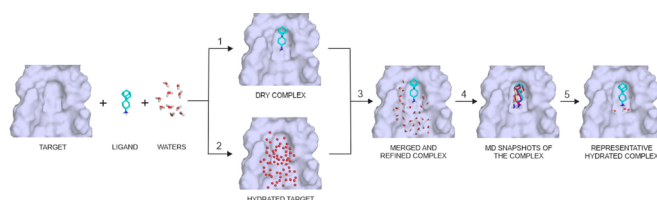
Tanszékünk már a kezdetektől aktív felhasználója a KIFÜ HPC szolgáltatásának. Kutatási tevékenységünk a gyógyszertervezésben használható számítógépes eljárások fejlesztésére és alkalmazására irányul. Mindkét területen alapvető fontosságú számunkra a HPC infrastruktúra. Tanszékünk számos díjat és akadémiai elismerést kapott a fent vázolt tevékenységéért, amelyben a KIFÜ HPC szolgáltatásnak kulcsszerepe volt. Továbbá a KIFÜ-n keresztül több esetben elnyertük a PRACE DECI EU-s program gépidő-pályázatát is, amellyel külföldi HPC szolgáltatásokat is igénybe vehettünk.

A módszerek fejlesztésében számtalan, nagy gépidőt igénylő próbafejtést kell elvégeznünk, amelyek segítségével a módszerek használhatóságát ellenőrizzük (validáljuk). A HPC segítségével kifejlesztett módszereink többek között a MobyWat (mobywat.com), Fragmenter (fragmenter.xyz), Wrap'n'Shake (wnsdock.xyz), amelyek a célmolekula-gyógyszer kölcsönhatások pontos számítását szolgálják. A COVID-19 pandémia kapcsán kifejlesztettünk egy HydroDock nevű eljárást [1], amely a virális ioncsatornákra történő gyógyszertervezést segíti. Az ioncsatornák esetében a gyógyszerek kötődésében a vízmolekulák legalább olyan fontosak, mint maga a fehérje, így az ioncsatornák különösen nehezen kezelhető rendszernek számítanak a gyógyszertervezés szempontjából [2]. A HydroDock a fehérje és a gyógyszermolekula szerkezetéből kiindulva, más információ igénye nélkül képes előállítani a fehérjéhez kötött gyógyszer hidratált komplex szerkezetét, ezáltal megoldva a számítógépes vizes dokkolás régóta fennálló problémáját (1. ábra). A módszert az influenza A vírus ioncsatornájáról elérhető kísérletes adatokkal sikeresen validáltuk, majd előállítottuk az adamantán-vázis gyógyszerek (ligand) SARS-CoV-2 ioncsatornához (target az ábrán) kötött hidratált komplex szerkezetét újonnan, atomi felbontásban.

Dr. Hetényi Csaba, a Pécsi Tudományegyetem Farmakoinformatikai Tanszékének vezetője számos országos szintű elismeréssel rendelkezik: Talentum Díj, Bolyai Ösztöndíj, kétszer, Bolyai Emléklap, ÚNKP, Békésy Ösztöndíj, Magyar Állami Eötvös Ösztöndíj. Antiretrovirális amerikai szabadalmak tár-feltalálója. Habilitációs és doktori bíráló bizottságok tagja, doktori szigorlatoztató és vizsgáztató, több nemzetközi újság szerkesztőbizottsági tagja.

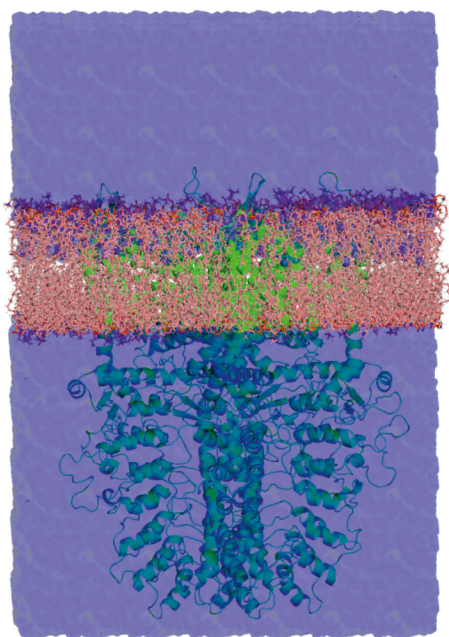
Dr. Zsidó Balázs Zoltán egyetemi adjunktus 2019-ben végzett a Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán, Ph.D. fokozatát 2022-ben szerezte neurofarmakológia programban, témája az in silico gyógyszertervezési eljárások fejlesztése és alkalmazása volt. 2021-ben elnyerte a Kiváló fiatal Gyógyszerész PhD-hallgató díjat, 2020-ban és 2021-ben az Új Nemzeti Kiválóság Projekt díjazottja volt.

Dr. Börzsei Rita Judit egyetemi adjunktus gyógyszerészként végzett a Pécsi Tudományegyetemen 2006-ban. Számítógépes molekulamodellezéssel 2018-ban kezdett foglalkozni Dr. Hetényi Csaba vezetése mellett. Az oktatás és a kutatás mellett nagy hangsúlyt fektet az utánpótlásképzésre, hallgatói Kari TDK konferenciák, OTDK és UNKP díjazottjai.



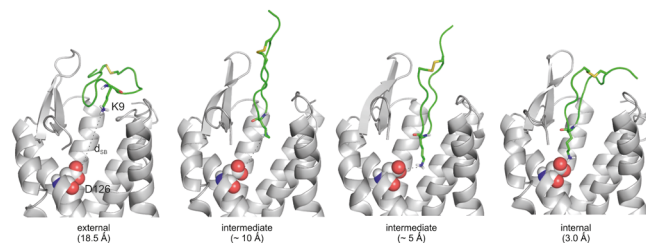
1. ábra: A HydroDock módszer főbb lépései. Egy száraz (1) és vizes (2) predikciós ág összekapcsolásával (3), molekuladinamikai (MD) finomítást követően (4) a módszer a különálló molekulákból a hidratált komplexük szerkezetét (5) állítja elő. Az ábra forrása: Zsidó et al. *J. Chem. Inf. Model.* 2021, 61, 8, 4011-4022, <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jcim.1c00488>. (Az ábrával kapcsolatos további engedélykérelmek az ACS kiadóhoz intézendők.)

A módszerfejlesztés mellett tanszékünk másik fontos kutatási területe a módszerek alkalmazása. Ennek során a HPC szolgáltatást a nagy molekula-méretű, élettanilag fontos rendszerek számításai-ban igen jól tudjuk hasznosítani. E rendszerek nagy méretű, membránba ágyazott fehérjék, amelyeknek a dinamikus mozgását vizsgáljuk számos (explicit) vízmolekula jelenlétében. Ezek a rendszerek így több 100000 atomot is tartalmazhatnak (2. ábra), mozgásukat femtoszekundumos felbontásban vizsgáljuk, gyakran több 100 nanoszekundumon keresztül. Ez kizárólag a HPC szintű eszközökkel valósítható meg hatékonyan. Az ábrán szereplő rendszerünk a 2021-es orvosi és élettani Nobel-díj odaítélésében fontos szerepet játszó transient receptor potential cation channel, subfamily A (TRPA1) nevű fehérje. TRPA1 egy ioncsatorna az emberi és állati sejtek plazmamembránján. Főként a fájdalom, a hideg és a viszketés érzékeléséért felelős az emberekben és más emlősökben. Emellett részt vesz olyan környezeti irritáló anyagok érzékelésében, amelyek védekező reakciókat váltanak ki (pl. könnyezés, légúti ellenállás és köhögés). Munkánkban [3] a TRPA1 receptor aktivációjának egy eddig ismeretlen, a kísérletes módszerek számára rejtett lépését sikerült feltárnunk. A receptor aktív és inaktív állapotáról egy-egy pillanatkép kísérletes szerkezete elérhető, azonban a kettő közti dinamikus átmenet megismerésére molekuladinamikai számítás alkalmazása volt szükséges - ilyen gyors és kis régiót érintő dinamikus változásokat a kísérletes módszerek nem tudtak feltárni. A receptor aktivációs mechanizmusának pontos ismerete pedig elengedhetetlen új gyógyszerek tervezéséhez.



2. ábra: A TRPA1 fehérje (zöld szalag) membránba (piros sáv, benne pálcikákkal a kettősréteget alkotó foszfolipidek) ágyazott szerkezete az extra- és intracelluláris oldalon explicit vizes közegben (kék átlátszó felszín, felül és alul).

Szintén fontos példa a módszer-alkalmazásokra a szomatosztatin receptorok komplexekének számítását célzó projektünk. A szomatosztatin egy, a szervezetünkben megtalálható (endogén) peptid, amely szabályozza számos hormon (pl. inzulin, növekedési hormon) termelődését, valamint részt vesz a sejtosztódási folyamatok, az immunválasz, a stressz és a fájdalom mechanizmusok szabályozásában is. Receptorai közül igazoltan az SST4-es felelős a szomatosztatin fájdalomcsillapító hatásaiért. A megfelelően hatékony és szelektív fájdalomcsillapító megtervezéséhez atomi szinten kell ismernünk, hogy a szomatosztatin pontosan hova, milyen térszerkezettel és kölcsönhatási mintázattal alakít ki stabil kapcsolatot az SST4 receptorral és ezek a paraméterek miben különböznek a többi SST receptor altípustól. Többéves munka eredményeképp sikeresen meghatároztuk a szomatosztatin és az ismert analógjai kapcsolódási módját az SST4 receptorhoz. A végső kötési pozíció és mintázat meghatározásán túl a szomatosztatin SST4 receptorhoz való kötődésének teljes folyamatát is feltártuk atomi szinten, molekuladinamikai számításokkal [4]. Így részletes képet kaptunk a ligandum kötődésében fontos átmeneti állapotokról (3. ábra).



3. ábra: A szomatosztatin (zöld spárpa, a K9 centrális aminosav pálcikával kiemelve) kötődési mechanizmusának fő lépései a külső (external), köztes (intermediate, ~10 Å and ~5 Å), és belső (internal) kötési módokban a SSTR4 (szürke szalag) felszínéhez. A feltüntetett számértékek a D126 aminosav (gömbök) és a K9 között mért dSB távolság értékei, amely a kötődés során csökken. Az ábra forrása: Börzsei et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(13), 6878; <https://doi.org/10.3390/ijms23136878>. (Az ábrával kapcsolatos további engedélykérelmek a Multidisciplinary Digital Publishing Institute kiadóhoz intézendők.)

- [1] Zsidó et al., *JCIM*, 2021, 61, 4011
 [2] Zsidó et al., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2021, 67, 1
 [3] (Zsidó et al., *Pharmaceuticals*, 2021, 14, 988)
 [4] (Börzsei et al. *IJMS*, 2022, 23, 6878)

Környezeti mikro- és nanoműanyagok szimulációja

Az utóbbi években a tudomány felfigyelt a műanyag szemét aprózódásával keletkező mikroszkopikus részecskék, a mikro- és nanoműanyagok okozta aggasztó környezeti és egészségügyi kockázatra. Ezen anyagok jelenlétét bolygónk olyan pontjain is kimutatták, ahová műanyag szemét jelenlétére a legkevésbé sem számítanánk, pl. a magashegységekben vagy az Antarktiszon. Tekintve, hogy a mikro- és nanoműanyagok ennyire elterjedtek, nem meglepő, hogy az ételünkben és az italainkban is jelen vannak, így akaratlanul is bejuttatjuk őket a szervezetünkbe – egyes becslések szerint hetente hozzávetőlegesen egy hitelkártyányi mennyiségben. Egy holland kutatócsoport tavaly még sokkal több eredményeket publikált: a mikroműanyagok a véráramból is kimutathatók [1].

Noha tudjuk, hogy nem valók a szervezetünkbe, ezen anyagok biológiai hatásáról egyelőre csak igen szórványos információ áll rendelkezésünkre. A probléma oka a kísérleti nehézségekben rejlik, melyeket áthidalandó kutatócsoportunk az elméleti kémia eszköztárát hívja segítségül, hogy a mikro- és nanoműanyag részecskék és biomolekulák kölcsönhatásáról részletes információkkal szolgálhassunk. Ezen információk komoly segítséget jelenthetnek abban, hogy az igen összetett biológiai rendszerekben azonosíthassuk azokat a támadási pontokat, amire e szennyezők befolyással lehetnek.

Korábbi vizsgálataink kimutatták, hogy a nanoműanyagok fehérjékkel való kölcsönhatása a műanyag anyagi minőségétől nagymértékben függ [2][3]. Egy 12 alanin egységből álló peptid másodlagos szerkezetének változásait vízben, illetve különböző műanyagok felszínén vizsgáltuk molekulamodellezési és kvantumkémiai módszerekkel. Polietilén részecske felszínén e peptid α -hélix szerkezete stabilizálódott, míg egy nylon-6,6 nanoműanyag felületén érdekes módon épp egy β -redőhöz hasonló a konformáció. A fehérje másodlagos szerkezetében bekövetkező ilyen jellegű változások a biomolekulák működését alapjaiban változtathatják meg, így igen



Prof. Dr. Hollóczki Oldamur

Prof. Dr. Hollóczki Oldamur a BME Vegyész-mérnöki szakán szerzett diplomát 2006-ban, majd kémia tudományból doktori fokozatot 2011-ben. Alexander von Humboldt ösztöndíjjal 2012-től a Lipcsei, 2013-tól pedig a Bonni Egyetemen kutató, ahol 2021-ben habilitált elméleti kémia témakörben. 2021 óta a Debreceni Egyetem kutatója, ahol 2022 decembertől egyetemi tanári beosztásban dolgozik.

komoly fiziológiai következményekkel járhatnak. E molekuláris elváltozásokat kapcsolatba hozták számos neurodegeneratív megbetegedéssel, például a prion betegségekkel, valamint az Alzheimer- és a Parkinson-kórral. Egyelőre a mikro- és nanoműanyagok, valamint ezen egészségügyi problémák közötti kapcsolat nem bizonyított, azonban e hasonlóságok mindenképpen arra utalnak, hogy a mikro- és nanoműanyagok az emberi szervezetre – különösen az idegrendszerre – gyakorolt hatását tovább kell vizsgálni.

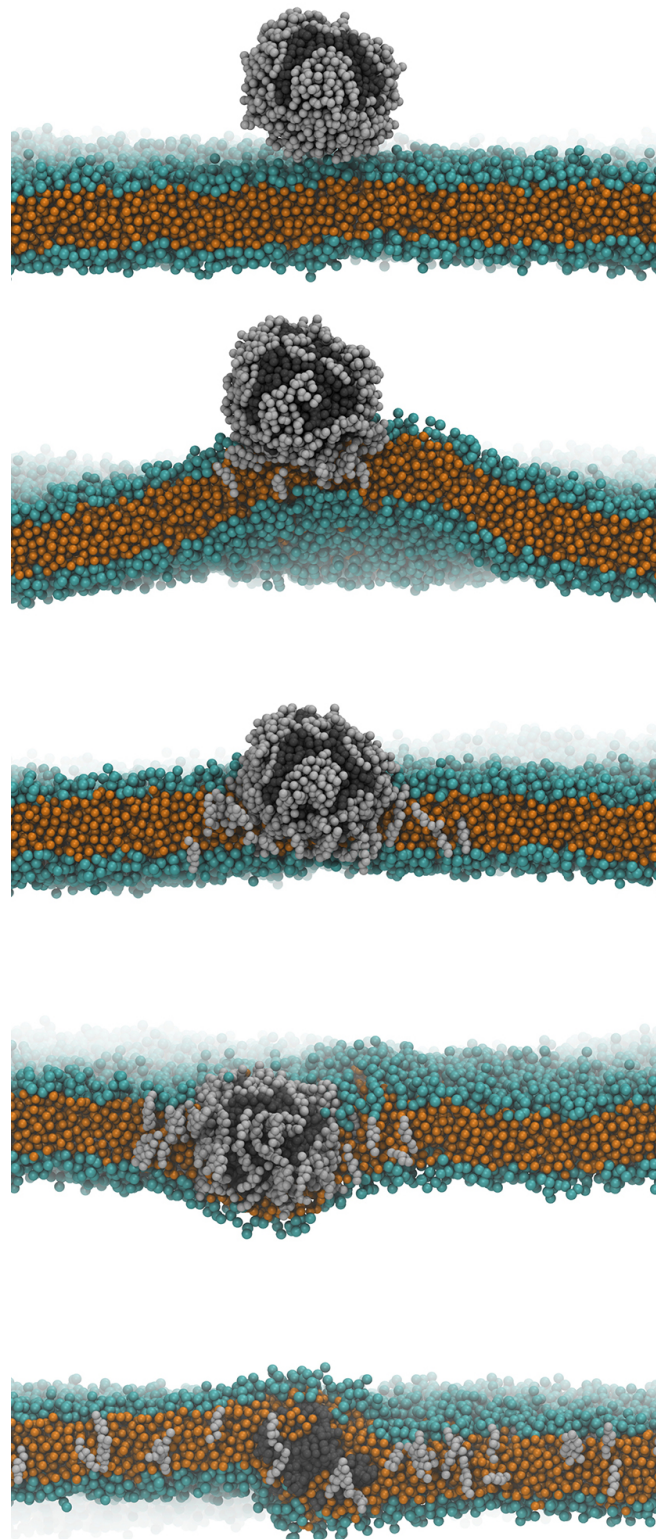
A KIFÜ-nél jegyzett projektünk kezdetekor tehát tudott volt, hogy e részecskék agyba való jutásának lehetősége, illetve annak módja kulcsfontosságú lesz a hatásuk teljes felderítéséhez. A vérben található vegyületek agyba való jutását a vér-agy gát (blood-brain barrier, BBB) szabályozza, így védve meg a központi idegrendszert a különböző toxinoktól. A BBB-n való átjutás az agyra ható gyógyszerek tervezésénél is igen fontos szempont, így ennek vizsgálatára is számos kísérleti és számítási módszer áll rendelkezésre. Ez utóbbiak egyike során a vizsgált molekulát vizes közegből egy DPPC lipidekből álló kettősrétegbe mozdítják át és számszerűsítik a folyamat energetikáját. Ahhoz, hogy az adott részecske a membrán (azaz a BBB) egyik oldaláról a másikra át tudjon jutni, sem túl nagy energianyereséggel, sem nagy energiaigénnyel nem rendelkezhet a membránba való oldódás.

A számításainkhoz egy hozzávetőlegesen 5 nm átmérőjű polisztírol nanoműanyag részecske modelljét állítottunk elő [4]. A csupasz részecske vizes közegből DPPC lipid kettősrétegbe való átoldódása igen nagy energianyereséggel játszódik le, amely arra utal, hogy ez a nanoműanyag nem jutna át a BBB-n, hanem a lipid kettősréteg hidrofób magjában maradna. Nanorészecskék felületén a szervezetben általában egy

vagy több rétegnyi molekula (ún. korona) alakul ki, mely a felületi tulajdonságait – tehát a biomolekulákkal való kölcsönhatását is – alapjaiban változtatja meg. Hogy ezt figyelembe vegyük, három különböző összetételű biomolekuláris koronát alakítottunk ki a műanyag felszínén koleszterin, illetve fehérje molekulákból. Érdekes módon a koleszterin korona a műanyag lipidbe való oldódását elősegítette, míg a fehérje korona nagymértékben gátolta azt. A fehérje korona jelenlétében a beoldódás nem járt energiafelszabadulással, hanem épphogy jelentős energiaigényt mutatott, tehát a műanyag ez esetben sem juthat át a BBB-n. Ennek ellenére ezek az eredmények egyértelműen mutatják, hogy a korona alapvetően meghatározza a BBB-n való áthatolást. Mivel a BBB-vel való kölcsönhatás energetikája széles határok között mozoghat, így az is feltételezhető, hogy kialakulhat olyan korona, amellyel az áthaladás lehetséges lehet. Az igen nagyszámú szervezetbe bevitt és aztán vérbe jutó részecske közül ebből kifolyólag várhatóan lesz olyan, amelyiknek a felületén épp olyan korona alakul ki, amely a BBB-n át bejuthat az agyszövetbe [4].

A fenti számítási eredményeinkre alapozva a Bécsi Orvostudományi Egyetemen dolgozó együttműködő partnereink egérkísérleteket végeztek, hogy vajon mikro- és nanoműanyag részecskék valóban átjuthatnak-e a BBB-n. Ezen anyagok detektálását elősegítendő, a tápanyaggal bevitt részecskéket fluoreszcens jelzéssel látták el. A kísérletek során nemcsak azt tapasztalták, hogy a számításokkal összhangban vannak részecskék, melyek behatolnak az agyszövetbe, hanem arra a meglepő felfedezésre jutottak, hogy mindez rendkívül gyorsan, a tápcsatornába jutást követő két órán belül megtörténik [4].

Ezen eredmények tükrében a legfontosabb nyitott kérdés, hogy az agyszövetbe, illetve más szervekbe jutott részecskék vajon összefüggésbe hozhatók-e valamilyen elváltozással és az abból fakadó betegségekkel. A továbbiakban tervezzük a KIFŰ számítástechnikai rendszerén a számítások kiterjesztését, melyekben neurodegeneratív betegségekben releváns fehérjék és a műanyag részecskék kölcsönhatásait fogjuk vizsgálni. Az együttműködő partnereink közreműködésével e számításokat a lehetőségekhez mérten kísérletesen is megvizsgáljuk.



1. ábra: A lipid koronával (szürke) rendelkező polisztírol nanoműanyag (fekete) vér-agy gát modellként használt DOPC membránba (zöld és narancssárga) való beoldódásának mechanizmusa. Első lépésként a részecske közelít a membránhoz (fent), mely a lipid-lipid kölcsönhatásokat elősegítendő egy kitüremkedést hoz létre. A kitüremkedésbe behatol a műanyag, majd a felszínén kötött lipidek lassan leoldódnak rajta, miközben a membrán visszanyeri sík szerkezetét.

[1] Leslie, H.A.; van Velzen, M.J.M.; Brandsma, S.H.; Vethaak, A.D.; Garcia-Vallejo, J.J.; Lamoree, M.H. *Environ. Int.* 2022, 163, 107199.

[2] Hollóczki, O.; Gehrke, S. *Sci Rep* 2019, 9, 16013.

[3] Hollóczki, O. *Int. J. Quantum Chem.* 2021, 121, e26372.

[4] Kopatz, V.; Wen, K.; Kovács, T.; Keimowitz, A. S.; Pichler, V.; Widder, J.; Vethaak, D. A. Hollóczki, O.; Kenner, L. *Nanomaterials*, 2023, 13, 1404.

Folytonos plazmadinamika diszkretizált térrácson

Eddigi munkám során a lézer és az anyag kölcsönhatását modelleztem analitikus és numerikus módszerekkel, melyekben az anyagot teljesen ionizált állapotban írjuk le - vagyis plazma halmazállapotú -, míg a lézert egy nagy intenzitású és erősen fókuszált elektromágneses hullámként kezeljük. A világ vezető laboratóriumaiban (köztük az ELI-ALPS-ban is) a lézerek intenzitása olyan nagy, hogy a besugárzás során bármilyen anyag rögtön plazmává alakul és a benne lévő elektronok hatalmas mozgási energiára tesznek szert. A keletkezett "forró" elektronok erős elektromos teret generálnak, amiben szintén elektronok vagy akár ionok gyorsulhatnak kontrollált módon egy bizonyos irányba. Így a részecskegyorsítás lézerek segítségével néhány centiméteres vagy milliméteres távolságon megvalósítható, ami hatalmas előnyt jelent a több száz méter (vagy akár több kilométer) hosszú hagyományos gyorsító berendezésekkel szemben. Ez az egyik fő hajtóerő a lézerplazma gyorsítók kutatása és fejlesztése mögött.

A mikroszkópikus skálán zajló folyamatok háromdimenziós modellezése nagy kihívást jelent még a korszerű szuperszámítógépek számára is. Ahhoz, hogy pontos képet kapjunk az elektromágneses terek alakulásáról, a plazmát alkotó részecskék mozgását kell modelleznünk attoszekundumos felbontással, ami azt jelenti, hogy az időlépés csaknem egy másodperc egymilliomod részének az egymilliomod részének az egymilliomod része. Ez a parányi időlépés hatalmas térbeli felbontást követel meg, így a tipikus rácsállandó 10 nanométer nagyságrendű vagy kisebb. A pontszerű töltéssel rendelkező részecskék ezen térrács csomópontjai között mozognak úgy, hogy a mozgásuk során a körülöttük lévő teret módosítják. Ezt a nemlineáris kölcsönhatást a Maxwell egyenletek és a mozgásegyenletek összekapcsolásával lehet szimulálni külön figyelmet fordítva arra, hogy a megoldás folytonos maradjon egy nem folytonos térbeli reprezentációban.

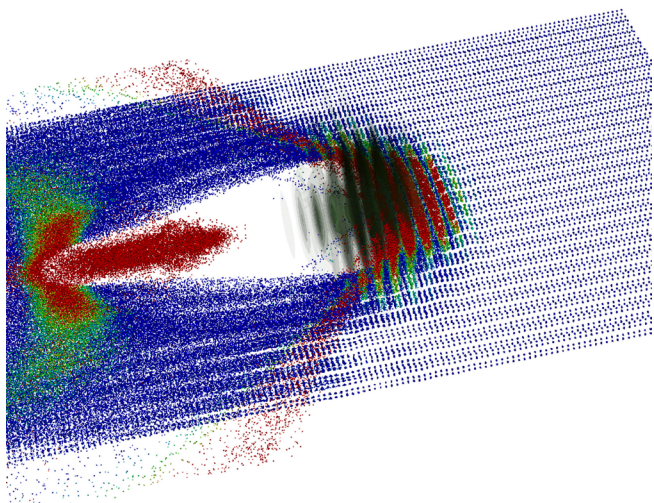


Léc Zsolt, Majorosi Szilárd

Léc Zsolt 2010-2013 között a Darmstadt-i GSI gyorsítóközpontban tanult, illetve kutatott a lézer és anyag kölcsönhatásának modellezése terén. Ezen időszak végén szerezte meg PhD fokozatát, majd 2014-től az ELI-ALPS tudományos munkatársa. Kutatási területén a nagyintenzitású lézer és a plazma kölcsönhatásának különböző eseteit tanulmányozta - nagy hangsúlyt fektetve a lézeres részecskegyorsítás és nagyenergiájú fotonkeltés folyamatainak leírására. A lézer-plazma kölcsönhatások elméleti tanulmányozásához részecske-alapú kinetikus szimulációkat végez, melyeket nagyteljesítményű szuperszámítógépeken futtat, úgymint a Komondoron is.

Majorosi Szilárd, 2016-2021 között a Szegedi Tudományegyetem Elméleti Fizikai Tanszékén dolgozott óraadóként és tudományos segédmunkatársként. Kutatási területe a lézer-atom kölcsönhatás kvantummechanikán alapuló elméleti vizsgálata volt szimulációkkal és numerikus programkód fejlesztéssel. 2021-től az ELI-ALPS Részecskegyorsítási Csoportjában dolgozik tudományos munkatársként. Feladata a lézer általi plazmában történő elektrongyorsítás elméleti vizsgálata, valamint ezzel kapcsolatos numerikus modellek fejlesztése. A Komondor HPC-t saját szimulációs kódjának fejlesztésére és a témakörben használatos sok részecskét leíró particle-in-cell (PIC) szimulációk elvégzésére tervezi használni.

Mivel a lézerimpulzus fókuszfoltja nagyon kicsi (mindössze 10 mikrométer körüli), csak limitált térfogatot kell szimulálnunk, ahol a térbeli rácsponatok száma még így is 10^9 (egymilliárd) nagyságrendű és a teret (illetve a részecskék koordinátáit) ezer vagy - a céltárgy anyagától függően -, akár több százezer időlépésen (iteráción) keresztül kell számolni. Ezek alapján egy teljes szimuláció összességében 10^{17} - 10^{18} processzor műveletet vehet igénybe. Ez egy hatalmas szám, de ha feltételezzük, hogy 100 processzormag maximális teljesítményen fut (néhány GHz sebességgel), akkor egy ilyen szimuláció 10 napig fut. Ahhoz, hogy hatékonyabban tudjuk modellezni a különböző lézer-anyag kölcsönhatásokat, egy szimuláció legalább egy nap alatt le kellene fusson, ami csak igazán nagy számítógépen (mint a Komondor) lehetséges, ezernél is több processzormagot igénybe véve.



1. ábra: A plazma horizontális keresztmetszete abban a síkban, amelyben a lézer impulzus terjedési tengelye található.

A fenti ábrán a plazma horizontális keresztmetszét láthatjuk abban a síkban, amelyben a lézer impulzus terjedési tengelye található. A színes pontok az elektronokat jelölik, ahol a színskála (kék-zöld-piros) a részecskék energiáját követi. A legnagyobb energiával a piros színű részecskék rendelkeznek. A képen azt látjuk, ahogy a szürkével ábrázolt lézer impulzus a Lorentz erő révén előre, illetve oldalirányba téríti el az elektronokat pozitív töltést hagyva maga után, ahol nincsenek elektronok, csak ionok (ionok nincsenek ábrázolva, azokat mozdulatlanak tekintjük a jóval nagyobb tömegük miatt). Ez a pozitív tértöltés vonzza maga után az elektronokat, amelyek a keletkezett "üreg" végében találhatóak. A lézerimpulzus mögött lévő sűrűség-modulációt nyomhullámnak is nevezhetjük, aminek az elektromos tere nagyon hasonlít az autópályán tapasztalt gyorsító erő terére, amit egy nagyobb teherautó mögött elég közel haladva tapasztalhatunk. A lézer terjedése és a plazma "válasza" a lézer hatására egy nagyon bonyolult folyamat, amit egzaktul csak a fent leírt numerikus módszerekkel lehet modellezni.

A modern számítógépekben rengeteg processzormag áll rendelkezésünkre, amelyeknek a kiosztott feladatokat párhuzamosan, vagyis egyszerre kell elvégezniük. Ehhez a szimulációs tértartomány kisebb részekre van felbontva és minden térrészen egy vagy több processzormag dolgozik, vagyis számolja az adott térrészben lévő tereket és az ott található részecskék sebességét. Minden processzor a memóriának (RAM) egy bizonyos részét éri el, ott tárolják a szükséges adatokat. Miután egy időlépésben minden processzor elvégezte a saját térrészében a feladatokat, részecskéket cserélnek egymás között, mivel azok mozgása révén átmehetnek az egyik processzor teréből a másikba, azaz a memóriában a részecske adatainak is helyet kell változtatniuk. A processzorok közötti kommunikáció az egyik legnagyobb

probléma a párhuzamos számításokban, mivel viszonylag sok időt vesz igénybe és lassítja a szimulációt. Különböző hardveres és szoftveres stratégiák születtek az elmúlt 20 évben, melyeket hatékonyan alkalmaznak a szuperszámítógépek világában úgy, ahogy a Komondor esetében is.

Jelenleg a csoportunkban olyan esetet modellezünk, ahol két lézer impulzust használunk az elektronok gyorsítására, melyek egymás után haladnak bizonyos késleltetéssel. A két impulzus relatív mérete és intenzitása is nagyban befolyásolja a plazmahullám alakját és amplitúdóját, ezért rengeteg paraméterre le kell modellezni a gyorsítást. A KIFÜ szuperszámítógépe hatalmas segítség számunkra, hiszen a rengeteg CPU mag mellett grafikus gyorsítót (GPU) is tartalmaz, amelyek segítségével még gyorsabban elvégezhetjük a szükséges szimulációkat. A közeljövőben megjelenik az első tudományos cikkünk, amelyben olyan eredményeket közlünk, melyeket a Komondor-t használva értünk el.

Attoszekundumos folyamatok szimulációja

Az attoszekundumos fizika kutatói olyan fizikai folyamatokat vizsgálnak, amelyek a másodperc milliárdod részének milliárdod része (10^{-18} másodperc) alatt zajlanak le. A kilencvenes évek elején két magyar tudós, Farkas Győző és Tóth Csaba jelentős hozzájárulást tettek az attoszekundumos tudomány megszületéséhez. Azóta is Magyarországon aktív kutatói közösség műveli ezt a területet. Ennek eredményeként létrejött az „ELI ALPS Lézerközpont” Szegeden (Attosecond Light Pulse Source – Attoszekundumos Fényimpulzus Forrás), mely az attoszekundumos fizika egyedülálló tudományos műhelyévé kíván válni.

A tudomány ezen ágának legfontosabb eszköze a másodperc trilliomod részéig tartó fényfelvillanás (a „fény)impulzus”), ami mintegy vakuként használható arra, hogy fényképeket készítsünk rendkívül gyorsan mozgó objektumokról. Mik mozognak ilyen gyorsan? Például az atomokban lévő elektronok. Hogyan hozhatjuk létre ezeket a fényfelvillanásokat? Közvetett módon, szintén elektronok segítségével. Ugyanis az 1980-as évek végén francia és amerikai kutatóknak sikerült demonstrálni a magasharmonikus-keltésnek nevezett folyamatot. Ezen folyamat során egy rövid és intenzív lézerimpulzussal (amilyen például az ELI ALPS-ban is rendelkezésre áll) nemesgáz atomokat megvilágítva azokból elektronok szakíthatók ki, amelyek a lézertérben az atomtörzshöz visszatérve extrém ultraibolya vagy akár röntgen sugárzást bocsátanak ki. Itt volt Farkas Győző és Tóth Csaba hozzájárulása jelentős, akik megmutatták, hogy ez a sugárzás akár attoszekundumos fényfelvillanások formájában is megjelenhet.

Az attoszekundumos impulzusok előállításának alapja tehát atomok és fény (lézerimpulzus) kölcsönhatása. Ahhoz azonban, hogy ez egy kellően fényes vaku legyen és kísérletezésre, „felvételek készítésére” alkalmas legyen, sok atom és a lézerfény kölcsönhatására van szükség (lásd 1. ábra előtere). Mivel egy ilyen kísérlet során milliárdszor millió atom vesz részt a kölcsönhatásban, ezért a folyamat jobb megértéséhez szükséges szimulációkat csak nagy számítási kapacitással rendelkező számítógépek



Dr. Major Balázs,
Dr. Geretovszkyné Dr. Varjú Katalin

Dr. Geretovszkyné Dr. Varjú Katalin a szegedi ELI ALPS tudományos igazgatója, az SZTE Optikai és Kvantumelektronikai Tanszékének egyetemi docense. Az attoszekundumos fizika területén elért eredményeit MTA Fizikai Tudományok Osztálya 2022-es Fizikai Díjával ismerték el.

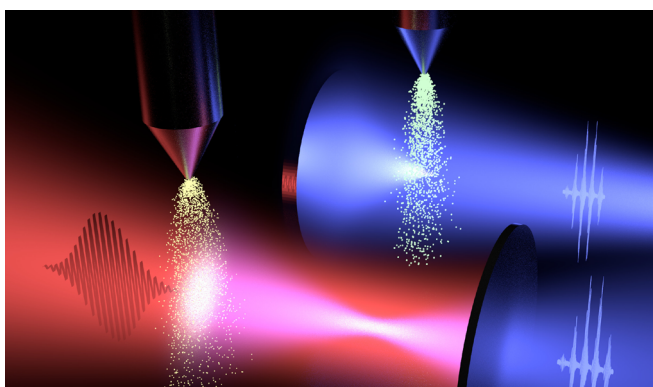
Dr. Major Balázs tudományos főmunkatárs, csoportvezető az ELI ALPS-ban, valamint oktató az SZTE Optikai és Kvantumelektronikai Tanszékén. 2021-ben a brit Institute of Physics Journal of Physics B folyóirata tudományterületének feltörekvő vezetői közé választotta, 2022-től három évig az amerikai Optica szervezet attoszekundumos tudományokat kezelő munkacsoportjának megválasztott elnöke.

segítségével lehet elvégezni. Ehhez vesszük igénybe már évek óta a KIFÜ HPC-i adta lehetőségeket Szegeden és Debrecenben. Egy saját fejlesztésű programmal és romániai kutatókkal együttműködve a magasharmonikus-keltés folyamatát nemcsak egyetlen atom szintjén, de az atomok sokaságát is figyelembe véve tudjuk modellezni. Ezzel egy olyan egyedülálló szimulációs környezet áll rendelkezésünkre, amely már több esetben segített ilyen fényforrások optimalizálásában vagy a lezajló folyamatok, illetve a kísérleti megfigyelések magyarázatában.

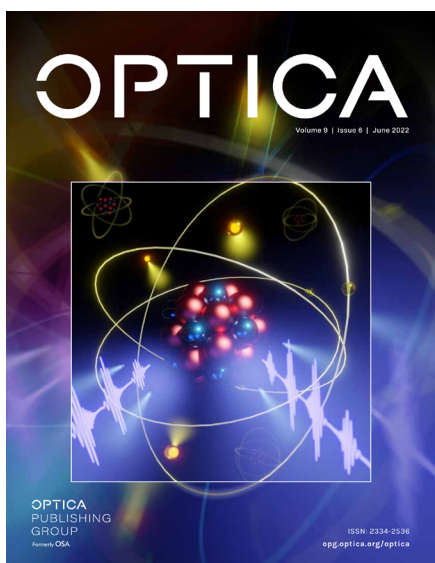
Együttműködéseink kiemelkedő eredménye a tavalyi évben egy olyan, berlini kutatókkal végzett kísérlet-sorozat, ahol a segítségünkkel optimalizált extrém ultraibolya fénynyalábokat kettéosztották, majd nemesgáz atomokra fókuszálták (lásd 1. ábra háttére). Változtatva, hogy a két fénynyaláb egymással átfed vagy sem, illetve az azokat alkotó attoszekundumos impulzusok egyszerre vagy egymástól eltérő időben érik el az atomokat, képesek voltunk feltérképezni, hogy milyen atomi folyamat eredményeképp szakad ki egy elektron a megvilágítás hatására az argon-atomokból. Az eredményt a szakterület egyik vezető folyóirata, az Optica címlapjára választotta (lásd 2. ábra). Ezen eredmények megalapozzák, hogy a jövőben az attoszekundumos impulzusokkal ne csak megfigyelni, de megtervezni és irányítani is tudjuk ezen folyamatokat.

Az előző év egy másik sikere a szegedi ELI ALPS kutatóközpont egyik attoszekundumos nyalábvonalának fejlesztéséhez kapcsolódik. Ez esetben is a KIFÜ HPC

kapacitásait használtuk arra, hogy elemezzük egy speciális keltési koncepció (úgynevezett annuláris lézernyaláb használata) kapcsán felmerülő potenciális problémákat és meghatározzuk azon lézer- és gázközeg paramétereit (például a gáz nyomása), amelyek lehetővé teszik a sikeres kísérleteket. A számításoknak köszönhetően sikerült hozzájárulni egy kivételesen nagy fluxusú extrém-ultraibolya forrás létrehozásához, ami a világon egyedülálló eszközt jelent azon kutatók számára, akik a bevezetőben is említett gyors folyamatokat akarják vizsgálni. Ez az eredmény az Ultrafast Science folyóiratban jelent meg, szintén a címlapra kiemelve (lásd 3. ábra).



1. ábra: Előterben a magasharmonikus-keltés folyamatának művészi reprezentálása: egy rövid (femtosekundumos, 10^{-15} másodperc) lézerimpulzust (vörös nyaláb és a benne látható hullámforma) ráfókuszálunk egy atom nyalábjára (a fémes csőből áramló sárga gömbök), és a fényanyag kölcsönhatás eredményeképp rövid hullámhosszúságú, extrém ultraibolya sugárzás jön létre (kék nyaláb). A lézer fényét egy szűrővel elválasztjuk az attosekundumos impulzusoktól (lila hullámforma) a későbbi alkalmazásokhoz. Háttérben: a keltett impulzusokat egy tükör segítségével egy másik gázsugárba fókuszáljuk a kísérletek során.



2. ábra: Két attosekundumos impulzussorozattal (lila hullámformák) megvilágítva egy argon atomot, abból négy foton (fehér csóvás gömbök) elnyelődése után három elektron (sárga csóvás gömbök) lép ki. Az attosekundumos impulzusok tér- és időbeli átfedését változtatva feltérképezhető az elektronok kilépéséhez vezető fizikai folyamat. Az ábra az Optica folyóirat 2022. évi 6. címlapjának lett választva: <https://opg.optica.org/optica/aboutthecover.cfm?volume=9&issue=6>.



3. ábra: Az Ultrafast Science folyóirat 2022. évi első számának borítója, amelyen az ELI ALPS kutatóintézet egyik nyalábvonalának működési elvét ábrázolta a folyóirat 3D grafikus munkatársa.

Átmenetifém katalízis: biomolekuláktól a katalizátorokig

Az átmenetifémek, mint például a vas és a réz, az élet kialakulásának kezdete óta kulcsszerepet játszanak az élőlények működésében, nélkülük az élet elképzelhetetlen lenne. Többek között vastartalmú enzimek felelősek a szervezetünkben az oxigén szállításáért, a légzésért és a gyógyszerek lebontásáért is. Más átmenetifémeket, például a ruténiumot, a palládiumot és a platinát katalizátorként használják az iparban a kémiai átalakítások során, hogy olcsóbban, hatékonyabban és gyorsabban állítsák elő a szükséges termékeket. A társadalmi kihívások azonban arra serkentenek minket, hogy jobb és minél kevesebb mellékhatással rendelkező gyógyszereket fejlesszünk ki, amelyekkel korunk betegségei kezelhetőek, gyógyíthatóak. A fenntartható fejlődés és a környezetünk védelme pedig azt kívánja az ipartól a termelés fenntartása mellett, hogy a ritka, mérgező és drága átmenetifémeket (pl. a palládiumot és platinát) cserélje le a földön bőségesen rendelkezésre álló átmenetifémekre, amelyek a környezetet nem károsítják.

Ugyanakkor az ezen célok eléréséhez vezető út rögös és sok kihívást rejt magában. Mind az új gyógyszerek, mind az új katalizátorok tervezése idő-, erőforrás- és munkaerő-igényes, valamint évekig tart. Ennek a folyamatnak kulcseleme, hogy sikerül-e megértenünk azt, hogy hogyan hatnak a gyógyszerek a szervezetünkben vagy hogyan segítik a katalizátoraink a lezajló kémiai reakciókat. Ehhez a megértéshez járulnak hozzá a modellezési módszerek. Számítógépek és elméleti modellek segítségével vizsgálhatjuk a molekulák és a fehérjék tulajdonságait, többek között szerkezetüket és reakcióikat. A kapott eredményekből nyert felismeréseink segítségével prediktív modelleket készíthetünk és új gyógyszereket, katalizátorokat tervezhetünk.

Kutatómunkánk középpontjában az átmenetifémek, különösen a vas reaktivitása áll. Egyik fő érdeklődési területünk a vastartalmú enzimek vizsgálata, különös tekintettel a gyógyszerek metabolizmusára [1] és a



A kutatócsoport tagjai: Oláh Julianna, Benedek Zsolt, Joseph Kfoury, Ahmed Mohamed Rozza, Papp Marcell

A kutatócsoportról

Oláh Julianna a BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékének docense, 2023-ban szerezte meg az MTA Doktora címet. Kutatási területe az enzimek és átmenetifém-tartalmú vegyületek szerkezetének és reaktivitásának számításhoz kémiai vizsgálata.

Benedek Zsolt a BME Oláh György Doktori Iskolájában szerzett PhD fokozatot 2021-ben, disszertációját a nitrogénfixálás reakciómechanizmusának elméleti kémiai elemzéséből írta. Jelenleg a Wigner Fizikai Kutatóközpont tudományos munkatársa, ahol az Erősen Korrelált Rendszerek Kutatócsoportban vizsgálja a multireferenciás hullámfüggvény-alapú módszerek gyakorlati kémiai alkalmazásait.

Joseph Kfoury 2020-ban szerzett vegyész-mérnök diplomát a University of Balamand in El-Koura egyetemen, Libanonban. Ebben az évben nyerte el a Tempus Közalapítvány Stipendium Hungaricum ösztöndíját, amely támogatásával doktori tanulmányait végzi a BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékén. Kutatási területe a biomimetikus nitrogén fixáció és a spinváltó vegyületek kvantumkémiai vizsgálata.

Ahmed Mohamed Rozza 2017-ben szerzett M.Sc. diplomát az Al-Azhar University-n biotechnológia szakon Egyiptomban. 2018-2023 között a Tempus Közalapítvány támogatta doktori tanulmányait a Stipendium Hungaricum ösztöndíjon keresztül, jelenleg a Természettudományi Kutatóközpontban dolgozik, de továbbra is szoros kapcsolatokat ápol a csoporttal. Kutatási területe kiterjed a fehérjerendszerek, valamint biopolimer/víz keverékek tulajdonságainak vizsgálatára, amelyekhez elsősorban molekuladinamikai szimulációkat és hibrid QM/MM számításokat használ.

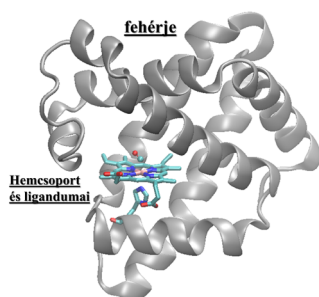
Papp Marcell a BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékén biomimetikus nitrogénfixáció, valamint a H-NOX fehérjék reaktivitásának modellezésével foglalkozott. Jelenleg a zürichi ETH doktoráns hallgatója, kutatási területe az amiloid aggregáció, a biomolekulák folyadék-folyadék fázisegyensúlya, valamint ennek hatása a fehérjeaggregációra.

jelátvitelre. [2-4] Egy tipikus fehérjeszerkezet látható a 1. ábrán. Az utóbbi években a nitrogén-monoxid hatásmechanizmusát vizsgáltuk az emberi szervezetben, valamint bakteriális fehérjék esetében. Noha a nitrogén-monoxidról leggyakrabban úgy hallunk, mint

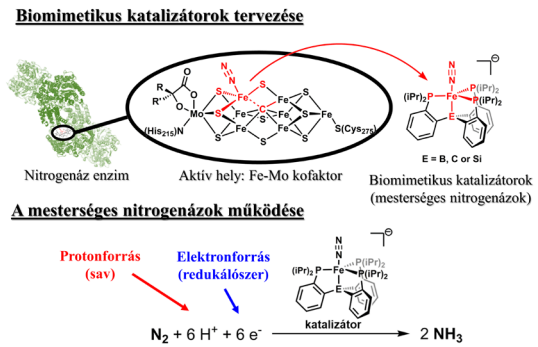
a szmog egyik jelentős okozójáról, mégis a szervezetben előállított nitrogén-monoxid fontos szerepet játszik a szív- és érrendszerben, az idegrendszerben, továbbá az immunrendszerünk működésében is. Az emberi szervezetben a nitrogén-monoxid egyetlen receptora az oldható guanilil-cikláz (sGC) enzim, amely meghibásodása számos súlyos, társadalmi méretekben is jelentős betegségekhez vezet. Intenzív kutatások irányulnak arra, hogy megértsük az sGC enzim működését, majd ezt felhasználva gyógyszereket tudjunk tervezni. Munkáinkban azt vizsgáltuk, hogyan juthat be a nitrogén-monoxid az enzim aktív helyére, ott hogyan fejt ki a hatását, milyen szerkezetek jöhetnek létre, milyen az enzim aktív formája, vajon egy vagy két nitrogén-monoxid molekula vesz részt a folyamatban és azok hol kötődnek meg.

Másik fő kutatási területünk a légköri nitrogén megkötése és átalakítása ammóniává. Az ammónia az egyik legfontosabb ipari nyersanyagunk, amelyből 150 millió tonnát állítanak elő évente a Haber-Bosch eljárás segítségével, amely a globális energiafelhasználás 1%-áért és az üveggázhatású szén-dioxid kibocsátás 3%-áért felelős. Ugyanakkor a természetben léteznek olyan baktériumok, amelyek a nitrogént szobahőmérsékleten képesek ammóniává alakítani sokkal hatékonyabb és gazdaságosabb módon. A biomimetikus nitrogénmegkötés lényege, hogy utánózni szeretnénk a természetben előforduló enzimek, vagyis biológiai katalizátorok működését (2. ábra). Ilyen katalizátorokat állított elő egy amerikai kutatócsoport [5], s ezek működését vizsgáltuk számítási kémiai módszerekkel, kvantumkémiai modellekkel és mikrokinetikai modellezéssel. [6-9] Első lépésként meghatároztuk, hogy a katalizátor működése során milyen vegyületek keletkeznek, ezeknek milyen a relatív energiája és szerkezete. Megvizsgáltuk azt, hogy vajon milyen mellékreakciók lehetségesek, amelyek csökkenthetik a katalizátor hatékonyságát és hogyan mehet tönkre a katalizátor. Végül javaslatot tettünk egy olyan modellre, amellyel az egész katalitikus rendszer működése megérthető és utat mutathat jobb katalizátorok tervezésére.

A kutatás állandó kihívás, amely folyamatos figyelmet, erőfeszítést és erőforrásokat is igényel. Nagyon hálásak vagyunk a KIFÜ által létrehozott és gondozott nemzeti szuperszámítógépekért, amelyek nélkül nem érthettük volna el az eredményeinket.



1. ábra: Tipikus vastartalmú fehérje szerkezet. A fehérje főlánca szürkében látható, míg a vastartalmú hemcsoport és ligandumai színesek



2. ábra: A biomimetikus katalizátorok tervezésének alapjai: a természetben előforduló nitrogénáz enzim szerkezetét és működését utánózva szeretnénk job katalizátorokat tervezni

[1] Lábás, A.; Krámos, B.; Oláh, J. Combined Docking and Quantum Chemical Study on CYP-Mediated Metabolism of Estrogens in Man. *Chem. Res. Toxicol.* 2017, 30 (2), 583–594.

[2] Lábás, A.; Menyhárd, D. K.; Harvey, J. N.; Oláh, J. First Principles Calculation of the Reaction Rates for Ligand Binding to Myoglobin: The Cases of NO and CO. *Chem. – A Eur. J.* 2018, 24 (20), 5350–5358.

[3] Rozza, A. M.; Papp, M.; McFarlane, N. R.; Harvey, J. N.; Oláh, J. The Mechanism of Biochemical NO-Sensing: Insights from Computational Chemistry. *Chem. – A Eur. J.* 2022, 28 (49).

[4] Rozza, A. M.; Menyhárd, D. K.; Oláh, J. Gas Sensing by Bacterial H-NOX Proteins: An MD Study. *Molecules* 2020, 25 (12), 1–19.

[5] Del Castillo, T. J.; Thompson, N. B.; Peters, J. C. A Synthetic Single-Site Fe Nitrogenase: High Turnover, Freeze-Quench 57Fe Mössbauer Data, and a Hydride Resting State. *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138 (16), 5341–5350.

[6] Benedek, Z.; Papp, M.; Oláh, J.; Szilvási, T. Exploring Hydrogen Evolution Accompanying Nitrogen Reduction on Biomimetic Nitrogenase Analogs: Can Fe–N x H y Intermediates Be Active Under Turnover Conditions? *Inorg. Chem.* 2019, 58 (12), 7969–7977.

[7] Benedek, Z.; Papp, M.; Oláh, J.; Szilvási, T. Identifying the Rate-Limiting Elementary Steps of Nitrogen Fixation with Single-Site Fe Model Complexes. *Inorg. Chem.* 2018, 57 (14), 8499–8508.

[8] Benedek, Z.; Papp, M.; Oláh, J.; Szilvási, T. Demonstrating the Direct Relationship between Hydrogen Evolution Reaction and Catalyst Deactivation in Synthetic Fe Nitrogenases. *ACS Catal.* 2020, 10 (21), 12555–12568.

[9] Kfoury, J.; Benedek, Z.; Szilvási, T.; Oláh, J. H₂ and N₂ Binding Affinities Are Coupled in Synthetic Fe Nitrogenases Limiting N₂ Fixation. *Organometallics* 2022, 41 (10), 1134–1146.

Réskapcsolatok kialakulása connexinekből

A connexinek (Cx) két félcsatornából álló membránfehérjék, amelyek két, közvetlenül egymáshoz kapcsolódó sejt között létesítenek kapcsolatot. Az egyik félcsatorna az egyik sejt membránjába, a szemközti félcsatorna a másik sejt membránjába ágyazódik, így jön létre a réskapcsolat, vagy gap junction channel (GJC).

Kutatócsoportunkban korábban kimutattuk [3], hogy a központi idegrendszer asztrocita sejtjei képesek szinkronizált működésre, sőt ez a szinkronizáció megelőzi a neuronok szinkronizációját. Ez az összehangolt működés lehet felelős a lassú hullámú alvásban tapasztalt tanulási folyamatok esetén, de ugyanezt tapasztaljuk az epilepszia egy fajtája, az absence epilepszia esetén is. Feltételeztük, hogy az asztrociták működésének összehangolása connexin fehérjéken keresztül történik, mivel a közvetlen sejt-sejt kapcsolat a legalkalmasabb a sejtek közötti szinkronizáció kialakításához. Ennek igazolásához az asztrocita sejtekre jellemző Cx43 fehérjék specifikus gátlására lenne szükség, azonban az irodalomban jelenleg nem ismert ilyen szelektív gátlószer.

Célunk éppen ezért egy Cx43 szelektív gátlószer fejlesztése, amelyhez nélkülözhetetlen a félcsatorna – félcsatorna kapcsolódás molekuláris szintű megértése. Mára több connexin altípus szerkezetét meghatározták röntgendiffrakcióval vagy krio-elektromikroszkópos módszerrel. Ezek közül a Cx26 altípusból kiindulva korábban modelleztük a Cx43 csatorna egyik felét [5] és kimutattuk, hogy az ismert gátlószer nem a korábban feltételezett extracelluláris kötőhelyre illeszkedik. A KIFÜ HPC infrastruktúrájának felhasználásával nem csak a kiindulási szerkezetet, hanem az 50-200 ns-os molekuladinamikai szimulációt követő állapotot is fel tudtuk térképezni Desmond program segítségével. Ezt követően a teljes Cx43 réskapcsolat fehérjét (Cx43 GJC) modelleztük és megtaláltuk azokat az összekötő kapcsolatokat – stabilitási centrumokat (SC) [1] –, amelyek mint egy hálózat csomópontjai a két félcsatornát összetartják. Molekuladinamikai szimulációval kimutattuk, hogy ezek közül mind a



Funkcionális Farmakológiai Kutatócsoport

A munka a Természettudományi Kutatóközpont Szerves Kémiai Intézetének Funkcionális Farmakológiai Kutatócsoportjában zajlott dr. Héja László vezetésével.

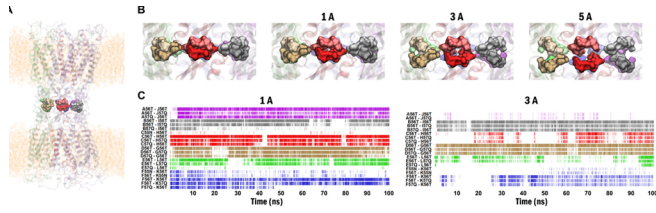
A kémia és a biológia határterületén működő kutatócsoport fő kutatási területei:

- az asztrociták neuronális aktivitást befolyásoló szerepének vizsgálata egészséges és beteg agyban
- potenciálisan gyógyszerfejlesztésre alkalmas (elsősorban asztroglialis) célfehérjék és -mechanizmusok azonosítása patofiziológias körülmények között.

A fenti kutatási területek vizsgálatára multidiszciplináris, *in vitro* és *in vivo* fluoreszcens képalkotási, elektrofiziológiai, toxikológiai módszereket, valamint szerves szintetikus megközelítéseket alkalmaztak.

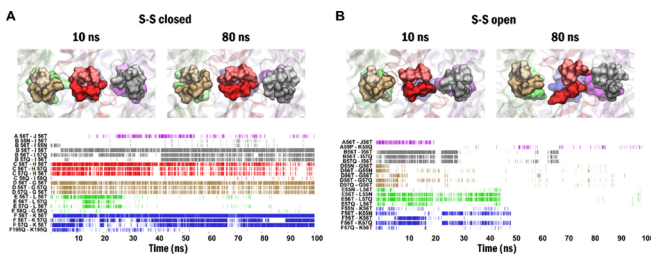
konzervált 55N, 56T, mind a Cx43-ra egyedileg jellemző 57Q aminosav stabilan megtalálható 100 ns szimuláció után is [6]. Mivel ezeknek a párkölcsönhatásoknak a megléte molekuláris szintű felbontást igényel és irodalmi adatok szerint a lipidkörnyezet nagy hatással van a GJC szerkezetre, a számítások során all-atom modellt használtunk, tehát minden egyes fehérjeatomot, vizet és a két sejtmembrán lipidjeit is bevontuk a számításba. Így a rendszer mérete több mint 300 000 atom lett. Ennek kezelését saját munkaállomáson nem, csak a HPC KIFÜ Debrecen2 infrastruktúrával tudtuk megoldani. A számításokat ugyanis jelentősen gyorsította a Debrecen2 gépen rendelkezésre álló GPU, így NAMD program alkalmazásával 6ns/nap számítási sebességet tudtunk elérni.

Jelentős előrelépést jelentett, hogy 2020-ban megjelent a Cx31.3 szerkezet [4], amely teljes csatornát nem tud képezni, pusztán félcsatornaként van jelen a természetben és így lehetőséget ad a Cx43 félcsatorna reális modellezésére. Felhasználva ezt a 3D szerkezetet, két egymással szemközti Cx43 félcsatornát 5 angstromra eltávolítva eredeti helyétől, majd egyre közelítve őket a fiziológias távolságig modellezni tudtuk a két félcsatorna kapcsolódását (1. ábra). Minden egyes távolságban 100 ns molekuladinamikai számítását végeztünk NAMD programmal, így követni tudtuk a két félcsatorna között létrejövő stabilitási centrumok fokozatos kialakulását.



1. ábra: A félcsatornák távolításával csökken a félcsatornák közti SC-k száma. A, A Cx43 GJ csatorna modellje. B, A molekuladinamikai szimuláció során megjelenő, félcsatornák közti SC-k gyengülnek, ahogy a félcsatornák távolodnak egymástól. C, a félcsatornák közti stabilitási centrumok csökkenése

Ezt követően arra voltunk kíváncsiak, mi orientálja a stabilitási centrumokat kialakító H-hidakat ennyire pontosan egymás közelébe. Mivel a két félcsatorna közti találkozási felülethez közel számos diszulfidhid található a réskapcsolat fehérjén és ezek a redox környezettől függően képesek felnyílni [2], felvetődött, hogy ezeknek szerepük lehet a teljes szerkezet kialakításában. A modelleken felnyitottuk a diszulfid hidakat és a két Cx43 félcsatornából létrejött szerkezeten mind nyitott, mind zárt diszulfid hidas formában molekuladinamikai számításokat végeztünk. Azt tapasztaltuk, hogy a diszulfid hidak dinamikus nyitása/záródása valóban hozzájárulhat a két félcsatorna összekapcsolódásához. (2. ábra). [7]



2. ábra: A diszulfidhidak felnyitása megbontja a félcsatornák közti SC-k rendszerét és átalakítja a H-híd szerkezetet. A, félcsatornák közti SC-k zárt (A) és nyitott (B) diszulfidhidaknál.

Eredményeink alapján tehát a diszulfidhidakat, illetve azok környékét célozva megnyílik a lehetőség szelektív connexin gátlószer kifejlesztésére, valamint a Cx43-ra egyedileg jellemző stabilitási centrum elemek gátlása a kizárólag Cx43 fehérjén ható gátlószerek kifejlesztését is biztosíthatja.

[1] Dosztányi, Zs., Fiser, A., Simon, I. Stabilization centers in proteins: identification, characterization and predictions *J Mol Biol* 272: 597-612 (1997).

[2] Retamal, M. A. et al., Extracellular cysteine in connexins: role as redox sensors. *Front. Physiol.* 7, article 1(2016).

[3] Szabó, Z. et al. Extensive astrocyte synchronization advances neuronal coupling in slow wave activity in vivo. *Sci. Rep.* 7, 6018 (2017).

[4] Lee, HJ., Jeong, H., Hyun J., Ryu, B., Park, K., Lim, HH., Yoo, J., Woo, JS. Cryo-EM structure of human Cx31.3/GJC3 connexin hemichannel. *Sci Adv.* 6(35):eaba4996. (2020).

[5] Simon, Á., Magyar, Cs., Héja, L. & Kardos, J. Peptide binding sites of connexin proteins. *Chemistry* 2, 662-673 (2020).

[6] Héja, L., Simon, Á., Szabó, Z. & Kardos, J. Connexons coupling to gap junction channel: potential role for extracellular protein stabilization centers. *Biomolecules* 12, 49 (2021).

[7] Héja, L., Simon, Á. & Kardos, J. Simulation of gap junction formation reveals critical role of cysteines in connexon coupling. <https://doi.org/10.1101/2023.07.19.549697>

Reakciók és spektroszkópiai sajátosságok értelmezése kvantumkémiai számításokkal

Csoportunk kutatási projektjének fő motívuma és motivációja kémiai jelenségek atomi és elektronszerkezeti szintű magyarázata. A munkák közös vonása, hogy a jelenségek, reakciók magyarázatához először felállítunk egy molekuláris modellt, amelynek méretei alkalmasak arra, hogy a vizsgálandó jelenség vagy reakciómechanizmus a kívánt pontossággal leírható legyen. A molekuláris modell (a vizsgált rendszer) tulajdonképpen a modellt alkotó atomok (azaz atommagok és elektronok) koordinátáinak összessége. Ezután minden ilyen esetben meghatározzuk a rendszerünk energiáját és az atomok közt fellépő erőket. Legtöbb esetben ezek a számítások a kvantummechanika egyenleteinek közelítő megoldását jelentik (ezeket a módszereket összefoglalóan kvantumkémianak nevezik) és pontosan itt van óriási szerepe a KIFÜ által biztosított szuperszámítógépes infrastruktúrának: olyan szoftvereket tudunk futtatni, melyek képesek a HPC erőforrást kihasználva rendkívül nagy számításigényű egyenletrendszereket megoldani. Ezek nehézsége a modell méretén túl függ az egyes problémák által támasztott mellékfeltételek figyelembevételétől (oldószerhatások, jelenlévő elektromos vagy mágneses tér, stb.), illetve adott esetben ilyen számítások egész sorozatát kell elvégeznünk, ha például le akarjuk írni a vizsgált rendszer időfejlődését molekuladinamikai szimulációkban. Alapvetően tehát asztali számítógépekkel összevetve szuperszámítógépen elérhetővé válik nagyobb méretű molekuláris modellek alkalmazása, vagy ugyanazt a modellt alkalmazva több számítási feladat párhuzamos vagy gyorsabb egymás utáni futtatása. A számítós kémiai modellezés és a szimulációk számunkra két szempontból is nagyon hasznosak: spektroszkópiai sajátosságokat lehet megjósolni, illetve reakciók mechanizmusát



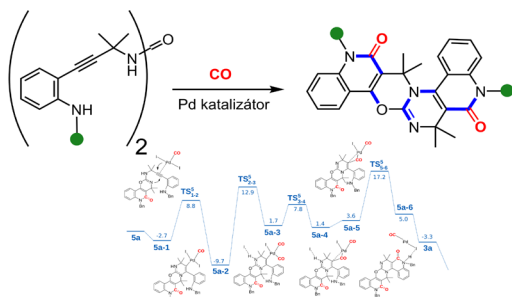
Stirling András, Fehér Péter Pál

Stirling András az HUN-REN TTK Szerves Kémiai Intézetében dolgozik, mint tudományos tanácsadó. Ezenkívül professzor az Eszterházy Károly Katolikus Egyetemen. Alapvetően számítógépes szimulációkkal és modellezéssel foglalkozik; ennek keretében leggyakrabban kísérleti partnerekkel együttműködve reakciómechanizmusokat derítenek fel és magyaráznak meg. Csapatával jelenleg fotokatalitikus témákban végeznek reakciómechanizmus kutatásokat és módszerfejlesztéseket.

Fehér Péter Pál kémikus, 2019-ben szerzett PhD fokozatot a Debreceni Egyetemen, ahol átmenetifém komplexek által katalizált folyamatok reakciómechanizmusait vizsgálta számítós kémiai módszerekkel, szinte kizárólag a KIFÜ (akkor NIIFI) HPC erőforrásait használva. Jelenleg tudományos munkatársként dolgozik a Természettudományi Kutatóközpont Elméleti Kémiai Kutatócsoportjában, ahol mechanizmus vizsgálatok mellett fotokémiai módszerfejlesztéssel és molekuladinamikai szimulációkkal foglalkozik.

lehet feltérképezni az (elektron)szerkezet és energiaviszonyok meghatározásán keresztül. A következőkben tematikusan csoportosítva mutatunk be a legutóbbi munkáink közül néhányat. A számítások részletezése helyett a fókusz a kémiai jelentőség és a számítások eredményekben betöltött szerepe kapja.

Reakciómechanizmusok felderítése: Bár a modern kísérleti kémiai eszköztár bámulatosan fejlődik, a reakciók gyorsasága és más gyakorlati nehézségek miatt sokszor nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű közvetlen információ egy termékhez vezető reakcióút egyes részlépéseiről, azok szerepéről abban, hogy melyik lehetséges termék keletkezik vagy éppen nem keletkezik. Ilyen esetekben a számítások nagyon hasznosak lehetnek. Egy ilyen munkánk során olasz kísérleti kollégákkal együttműködésben derítettük fel egy összetett, poliheterociklusos termékekhez vezető reakció mechanizmusát. A vizsgált reakciósor egy részét illusztrálja az 1. ábra, amelyen az átalakulás mellett a kvantumkémiai számításokból kapott energiaprofil befejező része is szerepel.



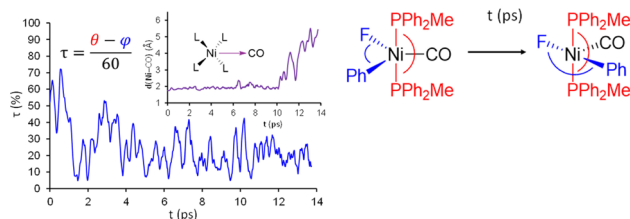
1. ábra: Kondenzált 6-tagú heterociklusos szerkezethez vezető kaszkádreakció és a mechanizmus befejező részének az energiaprofilja. A késsel jelölt 8 kémiai kötés a reakció során alakul ki.

A reakció annyiban újszerű, hogy hasonló folyamatokkal ellentétben itt öttagú helyett hattagú gyűrűk jelennek meg a fő termékben. Ennek okait egyértelműen megmagyarázni kizárólag kísérletes úton nem sikerült, így a mi feladatunk volt egy olyan elméleti modell felállítása, amely a kísérletes eredményeket teljessé teszi. A munka során feltérképeztünk számos elemi kémiai átalakulást és meghatároztuk azokat, melyek a kísérletekkel összhangban vannak. Azt találtuk, hogy a gyűrűk tagszámát már a reakció egyik első lépése meghatározza. Ez a katalizátor kötődése a kiindulási vegyület hármas kötésének egyik szénatomjához. Elektrosztatikus okokból kifolyólag ebben a lépésben úgy történik meg a kötés kialakulása, hogy azután csak hattagú gyűrű képződhet, ami pedig előre meghatározza a többi gyűrű tagszámát is. Az ilyen, úgynevezett kaszkádreakció megértése analóg komplex gyűrűs szerkezetek szelektív kialakításának tervezését teszi lehetővé.[1]

Frustrált Lewis sav-bázis párok az utóbbi években, mint hidrogénező katalizátorok állnak a szintetikus kémia homlokterében. Ez adta a motivációt arra, hogy ilyen Lewis párok hidrogén megkötési mechanizmusát vizsgáljuk molekuladinamikai szimulációkkal. A szimulációk során a szükséges energiákat és erőket kvantumkémiai számítások biztosították. Leírtuk a megkötés mechanizmusát, és felfedeztünk egy olyan aszimmetriát a diszociált H-atomok energiaeloszlásában, ami a katalízis további mechanizmusára döntő hatást gyakorolhat.[2]

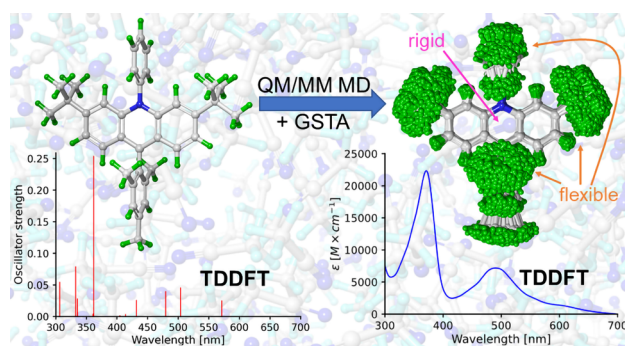
A Suzuki-Miyaura eljárás bámulatosan sikeres stratégia szén-szén kötések kialakítására. Ennek egy új változatát dolgozták ki amerikai kutatók, ahol a tipikus nemesfém (Pd, Rh) komplex katalizátorok helyett sikerrel alkalmaztak könnyebben hozzáférhető Ni-foszfin komplexeket. Mi a kísérleti eredményeik alapján számításokat végeztünk a katalitikusan aktív részecskék leírására, ahonnan nagyon sok, kísérletileg nem elérhető ismerethez jutottunk. Többek között megállapítottuk, hogyan függ a foszfin ligandumok méretétől a reakció-mechanizmus: egy kisebb méretű foszfinligandumot használva a komplex szerkezete könnyebben rendeződik át és ezen keresztül a mechanizmus leegyszerűsödik (2. ábra). A szimulációk során jelentősen eltérő reakciókörülményeket (katalitikus és sztöchiometrikus) vetettünk össze és a felállított modellek segítségével értelmeztük az idevágó kísérleti eredményeket.[3] Ebben a munkában is és egy másikban is részletesen megvizsgáltuk, hogy mikor és miért szükséges a statikus modelleken

túllépni és a folyamatok pontosabb megértése érdekében átfogóbb statisztikai felderítést végezni ún. szabadenergia szimulációkkal.[4]



2. ábra: A vizsgált Ni-komplex fluxionalitásának illusztrációja a trigonális bipiramis ($\tau \approx 100\%$) és négyzetes piramis ($\tau \approx 0\%$) szerkezetek folyamatos egymásba alakulásának időfejlődésével. A kisebb beszűrt ábra azt mutatja, hogy egy adott pillanatban (10 ps-nál) a CO ligandum spontán ki tud lépni a komplexből, ami a mechanizmust jelentősen egyszerűsíti.

Módszertani kutatások: Az utóbbi időben a kutatócsoportunk érdeklődése a fotokatalízis és általában a gerjesztett állapotok reaktivitása felé fordult. Ebben a témában nemrég született egy módszerfejlesztési tanulmány, amiben kidolgoztunk egy új protokollt UV-vis spektrumok szimulációjára. Módszerünk figyelembe veszi a hőmérséklet és az oldószer hatása mellett az atommagok kvantumos sajátosságait is. A közleményben bemutatjuk, hogy az ilyen, tipikus kvantumkémiai közelítések által gyakran elhanyagolt tényezők beépítése mekkora hatással van a szimulált spektrumokra (3. ábra). [5] A munka egyik folytatásában már kvantumkémiai és gépi tanulást kombinálva szimulálunk gerjesztett állapotú redoxpotenciálokat.[6]



3. ábra: Egy tipikus kvantumkémiai spektrumszimuláció helyett az új protokoll a valósághoz közelebb álló spektrumot szolgáltat, ha figyelembe vesszük a hőmérséklet, az oldószer és az atommagok kvantumos viselkedését is.

[1] F. Pancrazzi, N. Sarti, P. P. Mazzeo, A. Bacchi, C. Carfagna, R. Mancuso, B. Gabriele, M. Costa, A. Stirling*, N. Della Ca*, „Site-Selective Double and Tetracyclization Routes to Fused Polyheterocyclic Structures by Pd-Catalyzed Carbonylation Reactions”, *Org. Lett.*, 22(2020) 1569-1574. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c00171

[2] János Daru, Imre Bakó, András Stirling, Imre Pápai, „Mechanism of Heterolytic Hydrogen Splitting by Frustrated Lewis Pairs: Comparison of Static and Dynamic Models”, *ACS Catal.* 9(2019)6049-6057. DOI: 10.1021/acscatal.9b01137

[3] Péter Pál Fehér, András Stirling*, „Theoretical Study on the Formation of Ni(PR₃)₃(Aryl) F Complexes Observed in Ni-Catalyzed Decarbonylative C-C Coupling of Acyl Fluorides”, *Organometallics*, 39(2020), 39, 2774-2783. DOI: 10.1021/acs.organomet.0c00387

[4] Péter Pál Fehér, András Stirling*, „Assessment of reactivities with explicit and implicit solvent models: QM/MM and gas-phase evaluation of three different Ag-catalyzed furan ring formation routes”, *New J. Chem.* 43(2019)15706-15713. DOI: 10.1039/C9NJ04003J

[5] Péter P. Fehér*, Ádám Madarász*, and András Stirling*, „Multiscale Modeling of Electronic Spectra Including Nuclear Quantum Effects”, *J. Chem. Theory Comput.* 17(2021), 6340-6352. DOI: 10.1021/acs.jctc.1c00531

[6] Péter P. Fehér*, Ádám Madarász, and András Stirling*, „Prediction of Redox Power for Photocatalysts: Synergistic Combination of DFT and Machine Learning”, *J. Chem. Theory Comput.* 19(2023), 4125-4135. DOI: 10.1021/acs.jctc.3c00286

Felelős Kiadó:
Kormányzati Informatikai Fejlesztési Ügynökség elnöke

Szakmai lektor: Szőri Milán
Korrektor: Kalóz Emilia
Grafikai tervezés: Matisz Teodóra

Cím: Kormányzati Informatikai Fejlesztési Ügynökség
1134 Budapest, Váci út 35.
www.kifu.gov.hu
E-mail: info@kifu.gov.hu



Az Európai Unió
társfinanszírozásával



Az EuroCC 2 projektet az Európai Unió Horizon
2020 kutatási és innovációs keretprogramja
a 101101903. számú támogatási szerződésben
foglaltaknak megfelelően támogatja.

 hpc.kifu.hu

 hpc@kifu.gov.hu