

**A számítógépes dokkolás alkalmazása és fejlesztése:  
a citokróm inhibitoroktól a virális ioncsatorna gátlókig**

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**



**Dr. Zsidó Balázs Zoltán**

**Gyógyszertudományok Doktori Iskola  
Neurofarmakológia Program**

Doktori iskola vezető: **Prof. Dr. Pintér Erika**

Programvezető: **Prof. Dr. Pintér Erika**

Témavezető: **Dr. Hetényi Csaba**

**Pécsi Tudományegyetem**

**Általános Orvostudományi Kar**

**Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Farmakoinformatikai Tanszék**

**OGYDHT**

**Pécs, 2022.**

## 1. Az értekezés alapjául szolgáló folyóiratcikkek:

1. **Balázs Zoltán Zsidó**, Mária Balog, Nikolett Erős, Miklós Poór, Violetta Mohos, Eszter Fliszár-Nyúl, Csaba Hetényi, Masaki Nagane, Kálmán Hideg, Tamás Kálai, Balázs Bognár, Synthesis of spin-labelled bergamottin: a potent CYP3A4 inhibitor with antiproliferative activity. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020) 508. [IF: 5,923; Q1]
2. **Balázs Zoltán Zsidó**, Rita Börzsei, Viktor Szél, Csaba Hetényi. Determination of Ligand Binding Modes in Hydrated Viral Ion Channels to Foster Drug Design and Repositioning. *J. Chem. Inf. Model.* 61 (2021) 4011-4022 [IF: 4,956; Q1]

**A dolgozat alapjául szolgáló folyóiratcikkek összesített impakt faktora: 10,879**

**Kumulatív impakt faktor: 43,749**

**Független hivatkozások (mtmt.hu): 17**

## 2. Egyéb folyóiratcikkek:

3. **Zsidó, B.Z.**; Hetényi, C. The role of water in ligand binding. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2021, 67, 1–8. IF: 6,809, Q1
4. **Zsidó, B.Z.**; Hetényi, C. Molecular structure, binding affinity, and biological activity in the epigenome. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1–40. IF: 5,923, Q1
5. **Zsidó B.Z.**; Börzsei R.; Pintér E.; Hetényi C. Prerequisite Binding Modes Determine the Dynamics of Action of Covalent Agonists of Ion Channel TRPA1. *Pharmaceuticals*, 2021, 14, 988-1000. IF: 5,863, Q1
6. Mohos, V.; Fliszár-Nyúl, E.; Lemli, B.; **Zsidó, B.Z.**; Hetényi, C.; Mladěnka, P.; Horký, P.; Pour, M.; Poór, M. Testing the pharmacokinetic interactions of 24 colonic flavonoid metabolites with human serum albumin and cytochrome P450 enzymes. *Biomolecules* 2020, 10. IF: 4,879, Q1
7. Mohos, V.; Fliszár-Nyúl, E.; Ungvári, O.; Bakos, É.; Kuffa, K.; Bencsik, T.; **Zsidó, B.Z.**; Hetényi, C.; Telbisz, Á.; Özvegy-Laczka, C.; et al. Effects of chrysin and its major conjugated metabolites chrysin-7-sulfate and chrysin-7-glucuronide on cytochrome P450 enzymes and on OATP, P-gp, BCRP, and MRP2 transporters. *Drug Metab. Dispos.* 2020, 48, 1064–1073. IF: 3,231, D1
8. Fliszár-Nyúl, E.; Faisal, Z.; Mohos, V.; Derdák, D.; Lemli, B.; Kalai, T.; Sár, C.; **Zsidó, B.Z.**; Hetényi, C.; Horváth, Á.; Helyes, Zs.; Deme, R.; Bogdán, D.; Czompa,

A.; Matyus, P., Poór, M. Interaction of SZV 1287, a novel oxime analgesic drug candidate, and its metabolites with serum albumin. *Journal of Molecular Liquids* **2021**, 333: 115945. **IF: 6,165, Q1**

9. **Zsidó B.Z.**; Hetényi C. A D-aminosavak élettani szerepéről: Előfordulásuk gyógyszerhatóanyagokban és étrendkiegészítőkben. *Gyógyszerészet*, **2021**, 5: 293.

### 3. Egyéb prezentációk:

1. Zsidó, Balázs Zoltán ;\_Börzsei, Rita ; Hetényi, Csaba  
Calculation of complex structures of protein targets using a fragment blind docking approach (2019) – **előadás** From Protein Complexes to Cell-Cell Communication, Esztergom, Magyarország 2019.10.27. - 2019.10.29.
2. Zsidó, Balázs Zoltán ; Hetényi, Csaba  
A TRPA1 receptor ligandumokkal alkotott komplexeinek számítógépes vizsgálata – **előadás** Bioinformatika 2020 - Magyar Bioinformatikai Társaság Konferenciája
3. Zsidó, Balázs Zoltán ; Hetényi, Csaba  
Investigation of the receptor-ligand complexes of TRPA1 receptor by computational approaches (2020) – **előadás** Online Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences (MedPECS) 2020
4. Zsidó, Balázs Zoltán ; Zsidó, András Norbert ; Botz, Lajos  
„Real world” egészségügyi adatok felhasználása a gyógyszerterápia biztonságosságának vizsgálatára (2019) – **előadás** In: Kórházi Gyógyszerészek 2019. évi Szimpóziumán elhangzott előadások
5. Zsidó, Balázs Zoltán ; Zsidó, András Norbert ; Botz, Lajos  
A valós-életbeli egészségügyi adatok hozzájárulása a nem kívánt gyógyszerhatások értelmezéséhez In: Magyar Kísérleti és Klinikai Farmakológiai Társaság III. Gyógyszer Innovációs Kongresszusán bemutatott poszterek kivonata (2019) p. 30758670 Paper: 30758670
6. Zsidó, Balázs Zoltán; Vida, Róbert György ; Botz, Lajos  
Gyógyszerezéssel összefüggő problémák elemzése adattudományi metodikával In: Bódog, Ferenc; Csiszár, Beáta; Pónusz, Róbert (szerk.) Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences : Book of Abstracts Pécs, Magyarország : Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat (2018) Paper: 30333870
7. Zsidó, Balázs Zoltán ; Botz, Lajos

Új módszer a nemkívánatos gyógyszerterápiás események felderítésére egy klinikai rendszerben In: Kórházi Gyógyszerészek 2018. évi Szimpóziumán elhangzott előadások és bemutatott posztetek absztraktgyűjteménye (2018) p. 30373037 Paper: 30373037

8. Bayarsaikhan, Bayartsetseg ; Hetényi, Csaba ; Zsidó, Balázs Zoltán  
Evaluation of current peptide docking tools on systems of pharmaceutical relevance.  
In: Molnár, Dániel; Molnár, Dóra (szerk.) XXIV. Tavasz Szél Konferencia 2021:  
Absztraktkötet Budapest, Magyarország : Doktoranduszok Országos Szövetsége  
(DOSZ) (2021) 667 p. pp. 516-516.

## 1. Bevezetés, célkitűzések

A dokkolás egy olyan számítógépes eljárás, amely során a ligandumot a célpontján található kötőzsebre helyezi a program és kötési affinitást számol közben. A receptor-ligandum komplex előállítása során a ligandum konformációs mintavételezése és a pozíciók energiaszámítása párhuzamosan történik. A módszerfejlesztési tanulmányok az említett folyamatok problémáinak azonosítására és megoldására törekszenek. A számítógépes dokkolás ismert nehézségei közé tartoznak a következők: a kiindulási (kísérletes) szerkezetek hibái, a receptor és a ligandum flexibilitása és mérete, a vízmolekulák megfelelő figyelembevétele, valamint a kísérletes adatok korrekt felhasználása, mint például a parciális töltéseké. Ezekkel a problémákkal foglalkozunk a disszertáció alapjául szolgáló közleményekben. Az I. közleményben a metabolikus enzimek ligandum kötését vizsgáltuk. A CYP enzimsalád fehérjéiben megtalálható központi hem vas ionjának a parciális töltésére fektettünk külön hangsúlyt. A kísérletes szerkezetben a ketokonazol imidazol nitrogénje 2.7 Å távolságra helyezkedett el a hem gyűrű  $\text{Fe}^{3+}$  ionjától, ahhoz, hogy ezt a kötődést dokkolással reprodukálni tudjuk elengedhetetlen volt egy gáz fázisú kvantum mechanikai számítással előállított paraméter szett, amely figyelembe vette a katalitikus ciklus különböző töltési állapotait. Az értekezés alapjául szóló II. közleményben pedig az interfész vízmolekulák dokkolás során történő figyelembevételével foglalkozik. Ebben mind a kísérleti vízpozíciók kijavítása, mind az explicit parciális töltés asszignációja elengedhetetlennek bizonyult a kísérletes ligandum pozícióval való egyezéshez. Az influenza A és a SARS-CoV-2 vírusok transzmembrán ioncsatornái segítségével vizsgáltuk a vízmolekulák gyógyszerkötődésben játszott energetikai valamint szerkezeti szerepét illetve a gyógyszer repozícióra való hatásukat. Érdekes módon virális ioncsatornák esetében a vízmolekulák legalább olyan fontosnak bizonyultak a gyógyszerek kötődésében, mint maguk a fehérje célpontok. Mindkét tanulmányban elsődleges szempontként vettük figyelembe, hogy biológiailag fontos, különböző betegségek kialakulásában meghatározó szerepet játszó rendszereken hajtsuk végre és teszteljük a módszereinket, ezeket a következő fejezetekben mutatjuk be.

PhD munkám során a célpont-ligandum komplexek számítására szolgáló számítógépes dokkolási eljárás alkalmazását és továbbfejlesztését tűztem ki célul.

A számítógépes dokkolás jelenlegi formájában történő alkalmazhatóságát a CYP3A4 jelű, metabolizmusban kulcsszerepet játszó citokrómhoz, mint célpontoz történő ligandum kötődések esetében vizsgáljuk és egy már ismert szerkezetű és hatású ligandumot alapul véve

az újonnan vizsgált ligandum hatására annak dokkolással előállított, atomi felbontású komplex-szerkezete alapján adunk magyarázatot.

A gyors dokkolási eljárások legnagyobb korlátját az indukált illeszkedés kezelése mellett a ligandum kötődésében részt vevő vízmolekulák helyzetének pontos meghatározása jelenti. Ezen vízmolekulák helyzetének és kölcsönhatásainak pontos ismerete nélkül egyes, arra érzékeny célpontoknál, mint például a virális ioncsatornák, a „száraz” dokkolásból származó célpont-ligandum komplex szerkezetek a gyógyszertervezés során félrevezetően rosszak lehetnek. A probléma kezelésére célul tűzzük ki a hidratált célpont-ligandum komplex szerkezet előállítását csupán a partnerek (célpont, ligandum, víz) önálló szerkezeteinek, mint bemenő információnak a felhasználásával.

## 2. Módszerek

A disszertáció alapjául szolgáló közleményekben számítógépes kémiai módszereket használtunk. Ezek közé tartozik a számítógépes dokkolás, a molekula dinamikai szimulációk, valamint kvantum kémiai számítások. Mind a CYP3A4 enzim, mind a virális ioncsatornák esetében a fehérje hiányzó atomjait pótolni kellett, illetve hidrogén atomokkal kellett őket ellátni, majd energia minimalizálni a szerkezeteket. A töltések asszignációja során Gasteiger-Marsili parciális töltéseket használtunk az aminosavakon a dokkolás során, a hem parciális töltésrendszerét egy kvantum kémiai tanulmányból vettük át. Továbbá, a ligandumokat újonnan építettük meg, és láttuk el őket szintén Gasteiger-Marsili parciális töltésekkel, a szabad intermolekuláris rotációikat is beállítottuk. A CYP3A4 esetében fókuszált, vizek nélküli dokkolást alkalmaztunk, és az eredményeinket kísérletes komplex szerkezetek ligandum kötési módjaihoz hasonlítottuk. Az új molekulák kötési módjainak előállítása pedig az így validált módszerrel történt.

A virális ioncsatornák esetében a számítógépes dokkolás során a szerkezeti vizek szerepének figyelembe vételére egy öt lépéses protokollt dolgoztunk ki, ennek HydroDock a neve. Első lépésben egy vizek nélküli, globális (blind) dokkolást végeztünk, azaz a célpont fehérje teljes felszínén keresett az algoritmus ligandum kötési módokat. A második lépésben, az elsőtől függetlenül, előállítottuk a célpont fehérje hidratált szerkezetét, a kísérletes szerkezetből kiindulva. A harmadik lépés az első kettő egyesítése, a célpontot, a szárazon dokkolt ligandumot és a hidrátburkot közös koordináta rendszerbe hoztuk, és a ligandummal ütköző vizeket töröltük, majd a szerkezeteket energia minimalizáltuk. Negyedik lépésben molekula dinamikai szimulációkkal vizsgáltuk az így előállított komplexek stabilitását, a ligandum mozgását és a hidrát szerkezet végleges formájának kialakulását. Az ötödik lépésben pedig a molekula dinamika során kapott közel 1000 szerkezetből választottuk ki a reprezentatív kötőmódot. Az átlagos szerkezettől legkisebb eltérést mutató kötési mód lett az általunk javasolt reprezentatív szerkezet. A módszert először az influenza A vírus transzmembrán ioncsatornáján validáltuk, mert arra a célpontra volt elérhető kísérletesen meghatározott komplex szerkezet, amit referenciának használhattunk, majd a módszert tovább vittük a COVID-19 megbetegedést okozó SARS-CoV-2 vírus E proteinjére, ami szintén egy transzmembrán ioncsatorna.

### 3. Eredmények, következtetések

#### 3.1. Kis molekulák kötődése a CYP enzim fehérjékhez

A ligandum kötött komplex CYP3A4 szerkezetben (2V0M), a ketokonazol a hem gyűrű vas ionjához kötődik az imidazol gyűrűjének nitrogén atomjával, az atom és az ion között a távolság 2,7 Å. A ketokonazol dokkolása a ligandum-mentes kötőzsebbe sikeresnek bizonyult a Módszerekben leírt dokkolási eljárással, 2,3 Å RMSD eltéréssel sikerült reprodukálni a krisztallográfiás kötési módot, ami a szakirodalmi konszenzus szerinti elfogadható értéken belül ( $\leq 2,5$  Å) esik. A fő interakciókat is sikerült reprodukálni: az F304 aminosav és a ketokonazol fenol gyűrűi párhuzamosak voltak egymással  $\pi$ - $\pi$  kölcsönhatást kialakítva, az A370 aminosav pedig hidrofób kölcsönhatásba lépett a ketokonazol metil csoportjával. Az R372 aminosav pozitív töltésű oldallánca ionos kölcsönhatást alakított ki a ketokonazol parciálisan negatívan töltött oxo csoportjával. A ketokonazol kötődésének sikeres reprodukálása után, a bergamottin és az SL-bergamottin kötődésének számítására a ketokonazol esetében ismertett protokoll szerint jártunk el. Mindkét esetben az elsőként rangsorolt kötési mód nagyfokú hasonlóságot mutatott a ketokonazol kísérletes kötési pozíciójához. A ketokonazol imidazol gyűrűjével megegyező helyen helyezkedett el a CYP3A4 enzim kötőzsebében, a hem gyűrű vas ionja felett a bergamottin és az SL-bergamottin furo[3,2-g]kromén-7-on gyűrűje. Mindkét ligandum esetében a hem gyűrű vas ionjával kölcsönhatásba lépett a furán gyűrű oxigén atomja. A bergamottin esetében a kettő távolsága 4,0, míg az SL-bergamottin esetében 4,2 Å. Ebben a kötési módban mindkét ligandum furo[3,2-g]kromén-7-on gyűrűjének és hosszú alifás oldalláncának az elhelyezkedése megegyezett. A furo[3,2-g]kromén-7-on gyűrűk a hem síkjával párhuzamosak voltak, feltehetőleg  $\pi$  kölcsönhatást alakítottak ki a hem gyűrűvel, a ketokonazolhoz hasonlóan. A bergamottinnal 7, az SL-bergamottinnal 8 aminosav hatott kölcsön, ezek közül 5 közös volt. A hidrofil T309 aminosavval a furán oxigén hidrogén hidat alakított ki. A ligandumok metil csoportjai és az M114, F241, I301 és az F304 aminosavak oldalláncai között hidrofób kölcsönhatások alakultak ki. Az F304 aminosav mind a bergamottin, SL-bergamottin és a ketokonazol kötődésében fontos szerepet játszott. A kísérletes eredményekkel összhangban, a számításaink eredményei atomi szintű szerkezeti magyarázatot nyújtottak arra, hogy az SL-bergamottin miért gátolja erősebben a CYP3A4 enzimet a bergamottinnál.



### **3.2. HydroDock**

A szerkezeti vizek pozíciójának és parciális töltéseinek fontosságának a feltérképezésére szisztematikus vizsgálatot végeztünk, először az influenza A vírus transzmembrán ioncsatornáját (M2A) vizsgálva célpontként. Kis méretű, amfipatikus gyógyszerek kötődését vizsgáltuk elsősorban. Először vizek nélkül, száraz dokkolást végeztünk, a fehérje teljes felszínén globális keresést folytatva (blind dokkolás). Az így kapott eredmények elmaradtak az előző szekcióban említett szakirodalmi konszenzus értéktől. Majd a szerkezeti vizek kísérletesen meghatározott oxigén pozícióit bevettük a dokkolásba, azokat hidrogénnel láttuk el, de a ligandumot befogadó hidrogén-híd hálózat nem alakult ki, így a dokkolás eredménye még mindig nem volt megfelelő. A kapott szerkezetet energia minimalizálva, kialakítottuk a ligandum befogadására alkalmas hidrogénhíd hálózatot, azonban a parciális töltések megfelelő asszignációja nélkül (Gasteiger-Marsili) még mindig nem sikerült a kísérletes kötési módot reprodukálni. A megoldást a TIP3P parciális töltésrendszer hozta, amelynek segítségével kiváló egyezést értünk el a kísérletes eredményekkel. Azonban, az új célpont esetében még csak kísérletes víz oxigén pozíciók sem álltak rendelkezésre, ezért a saját fejlesztésű MobyWat programmal ezeket újonnan állítottuk elő. Szintén, először az M2A célpontra végeztük el a hidrát burok kialakítását, ahol azt láttuk, hogy a kísérletesen meghatározott 10 víz oxigén pozícióból 9-et megtalált a program, ezeket energia minimalizáltuk, majd ismét elvégeztük a dokkolást, hasonlóan jó egyezést kapva a kísérletes ligandum kötési módokkal. Végezetül, hogy teljesen kizárjuk a szükségét a kísérleti eredmények által szolgáltatott adatoknak, a Módszerekben leírt öt lépés szerint, kizárólag a krisztallográfiás fehérjéből és a ligandumok Lewis-képletéből kiindulva szinte tökéletes egyezést értünk el a kísérletes eredményekkel az M2A csatorna esetében a HydroDock protokollal. Így, a validációt követően, a módszert alkalmaztuk a COVID-19 betegséget okozó SARS-CoV-2 vírus E fehérjéjére (EC2), a kísérletes szilárdfázisú NMR fehérje szerkezetből kiindulva előállítottuk a fehérje-ligandum hidratált komplex szerkezeteket. A fehérje kísérletes szerkezetét meghatározó tanulmányban szintén egy amantadin-származékot vizsgáltak a szerzők, és az általuk NMR-rel meghatározott kötésben résztvevő aminosavakkal szintén nagyon jó egyezéseket sikerült elérnünk a HydroDock protokollal.

#### 4. Összefoglalás

A PhD munkám során a számítógépes dokkolási módszerek alkalmazásánál kurrens célpontokra végzünk számításokat, amelyek sokakat érintő gyógyszerinterakciók és szintén sok életet érintő betegségekben, például a daganatok egyes fajtáinál fontosak, például a már megjelent tanulmányunkban az SL-bergamottin humán méhnyak daganatos sejtekre kifejtett szelektív toxikus hatása. A számítógépes dokkolás módszerét ezek fényében a forgalomban lévő gyógyszerek 80%-ának metabolizmusában érintett CYP3A4 enzimre alkalmaztuk, amely esetében egy ismert, erős gátló gyógyszer, a ketokonazol dokkolásával validáltuk a módszerünket, az elérhető kísérletes röntgen krisztallográfiás komplex szerkezethez viszonyítva. Majd a validáció sikerességét követően egy új vegyület, az SL-bergamottin kötődését vizsgáltuk a módszerrel. Sikerült az *in vitro* kísérletes eredményekkel összhangban álló magyarázatot adnunk arra, hogy az anyavegyületénél, a bergamottinnál miért erősebb gátlója az SL-bergamottin a CYP3A4 enzimnek. Ezen felül, a kötődési mechanizmussal feltárt új ismeretek segítséget nyújthatnak a gyógyszertervezés során, ugyanis a legtöbb esetben már előre próbálják felderíteni a kutatók az új gyógyszerjelölt molekula lehetséges off-target kölcsönhatásait a szervezetben. A CYP3A4-hez való kötődés nem tűnik érzékenynek a szerkezeti vízmolekulákra, ezért ott a meglévő formában alkalmaztuk a számítógépes dokkolást, de ugyan ez a megközelítés nem lehetett volna sikeres a virális ioncsatornák esetében. Az influenza A vírus transzmembrán ioncsatornáján (M2A) ható gyógyszerek (amantadin, rimantadin) és egy másik rokon szerkezetű vegyület, a spiroadamantyl-amin kötődését, majd repozíciójuknak lehetőségét vizsgáltuk a SARS-CoV-2 vírus ellen számítógépes módszerekkel. A két virális ioncsatorna esetében szembenéztünk a dokkolási eljárások legnagyobb korlátját jelentő indukált illeszkedéssel és a ligandum kötődésében részt vevő vízmolekulák helyzetének és parciális töltéseloszlásának pontos meghatározásával. A probléma kezelésére célul kitűzött hidratált célpont-ligandum komplex szerkezet előállítását egy új protokollal, a HydroDock-kal valósítottuk meg, amely jól ismert és népszerű, ingyenesen hozzáférhető számítógépes programcsomagok újszerű kombinálásán és alkalmazásán alapul. A HydroDock protokoll fejlesztése során megmutattuk, hogy bizonyos gyógyszer-célpontok esetében a száraz dokkolási eljárások megtévesztő eredményeket adnak, nem lehetnek alkalmasak egy gyógyszertervezési projekt kiindulási lépésének. A vízmolekulák megfelelő pozíciójának megtalálása, a hidrogén atomjaik jó orientációba állítása és a helyes parciális töltésrendszer megválasztása után a dokkolások eredménye azonban a röntgen krisztallográfiás kísérletes komplex szerkezetekkel kiváló

egyeződést mutatott. A kifejlesztett protokoll, az influenza A víruson végzett sikeres validációját követően pedig az úgynevezett target-based drug design módszert alkalmazva a három amantadin származék repozícióját végeztük el a jelenleg sajnálatosan aktuális SARS-CoV-2 vírus E proteinjére. A víz molekuláknak ligandum kötődésében játszott szerepének tisztázására számos esetben szükség merül fel. Így ez alapján reményeink szerint a HydroDock módszer a jövőbeli gyógyszertervezési projektek részét képezheti.

## 5. Tézispontok:

A célkitűzésekben megfogalmazott törekvéseinknek megfelelően és az előzőekben vázolt eredmények alapján doktori értekezésem legfontosabb eredményeit az alábbi tézispontokban foglalom össze.

1. Előállítottuk a bergamottin és az SL-bergamottin CYP3A4 enzimmel alkotott komplexeinek atomi felbontású szerkezeteit, a kötődési mechanizmusok sarokköveit.

2. A bergamottin és az SL-bergamottin atomi felbontású kötési módjainak (1. pont) ismeretében összehasonlító szerkezeti magyarázatot adtunk *in vitro* hatásukra. A kísérletes eredményekkel összhangban, a kedvezőbb kötési energiájú SL-bergamottin *in vitro* erősebben gátolja a CYP3A4 enzim működését a bergamottinnál.

3. Kimutattuk, hogy ligandumok kötésében a vízmolekulák megfelelő parciális töltésrendszere és hidrogén atomjaik pontos orientációjának használata elengedhetetlen a célpont-ligandum komplexek atomi felbontású szerkezetinek számításakor, azaz a dokkolás pontos elvégzéséhez.

4. Szisztematikus vizsgálatokkal meghatároztuk a molekulamechanikai számítások protokollját és paramétereit a száraz célpontra dokkolt ligandumok helyzetének finomításához.

5. HydroDock néven új protokoll került kidolgozásra, amely a ligandum dokkolás egyik legnagyobb korlátját, az explicit vízmolekulák hiányát kezeli influenza A és SARS-CoV-2 virális ioncsatorna célpontok esetében. Az eljárás a szárazon elvégzett dokkolás és a célpont explicit vizes hidratációjának ötvözésével (a 3. és 4. pontok tanulságait felhasználva) állítja elő a hidratált célpont-ligandum komplexeket.

## 6. Köszönetnyilvánítás

Eredményeinket az alábbi támogatások felhasználásával értük el és ezért köszönetet mondunk a következő szervezeteknek: Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K123836, K134214), 2017-1.2.1-NKP-2017-00002 (NAP-2; Chronic Pain Research Group), EFOP-3.6.1.-16-2016- 0004 és GINOP 2.3.2-15-2016-00050 “PEPSYS”. A munka a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János kutatási ösztöndíja támogatásával készült el. Megköszönjük a Kormányzati Informatikai Fejlesztési Ügynökségnek (KIFÜ) a szuperszámítógépes infrastruktúrához való hozzáférést. A munkát támogatta az Innovációs és Technológiai Minisztérium, az Új Nemzeti Kiválóság Program keretében (ÚNKP-20-3-I, ÚNKP-21-3-II, ÚNKP-20-5, ÚNKP-21-5). A munkát támogatta a PTE ÁOK-KA No:2019/KA-2019-31. Az Európai Unió, Európai Szociális Alap támogatta a munkát a következő projekt név és kód alatt: Comprehensive Development for Implementing Smart Specialization Strategies at the University of Pécs, EFOP-3.6.1-16-2016-00004.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Hetényi Csabának, akitől nagyon sokat tanultam, szakmai kérdéseimben és a munkám előre haladásában mindig készségesen segített. Külön köszönöm, hogy az ötleteim meghallgatta és a megvalósításukra törekedett. Köszönettel tartozom a Farmakoinformatikai Tanszék minden munkatársának, Szél Vikornak, Dr. Börzsei Ritának és Bayartsetseg Bayarshaikannak. Továbbá szeretném megköszönni az összes kollaborációs partnernek, elsősorban Dr. Bognár Baláznak, Prof. Dr. Kálai Tamásnak, Dr. Poór Miklósnak, Dr. Mohos Violetának, valamint Dr. Fliszár-Nyúl Eszternek, hogy kísérletes vizsgálataikkal emelték munkáim színvonalát. Végezetül hálával tartozom a családomnak, a páromnak és a barátaimnak, akik támogattak és lelkesítettek. Külön hálával tartozom Viának, aki társamként, barátomként mindig mellettem volt. Szeretném a dolgozatot néhai szeretett Nagymamám emlékének ajánlani.