

B í r á l a t

Forró Enikő: *Új enzimes stratégiák laktám és aminosav enantiomerek szintézisére*

c. MTA Doktori értekezéséről

A biológiailag aktív anyagok, gyógyszerek kutatása, szintézise során szinte állandó kihívás az optikailag tiszta anyagok használata, egyik vagy másik sztereoizomer, enantiomer szelektív elkészítése, hogy így a kívánt hatást optimalizáljuk vagy egy nem kívánt mellékhatást kiküszöböljünk. Az idők folyamán a sztereoszelektív szintézisekre, enantiomertiszta anyagok előállítására, a racémátok elválasztására sok fizikai vagy kémiai módszert kidolgoztak. Ez egyáltalán nem új törekvés, hiszen például a szteránvázas gyógyszerek, hormonok előállításánál régi hagyománya van egy-egy lépés, például sztereoszelektív redukciók biotechnológiai, fermentációs, tehát enzimatiszta úton történő megvalósításának. A példákat hosszan sorolhatnánk. Forró Enikőnek is az értekezésben összefoglalt munkája, eredményei is e területhez kötődnek.

Az értekezés a címéből is sejthetően inkább metodikai jellegű. A β -laktám vagyis azetidin-2-on gyűrűt tartalmazó vegyületek egyszerű és sztereospecifikus szintézisére rengeteg módszer kidolgoztak az elmúlt évtizedekben, hiszen kémiaiag idetartozik az antibiotikumok legrégebbi és máig legjelentősebb családja, a penicillineket és kefalosporinokat is magába foglaló β -laktám antibiotikumok. Később egyéb, ilyen szerkezetű farmakológiailag hatásos anyagokat is találtak, pl. koleszterin abszorpció inhibitorok, elasztáz enzimgátlók, stb. A szubsztituált β -laktám gyűrű sztereospecifikus kialakításának kedvelt módszere a már eleve királis kiindulási anyagok alkalmazása, például könnyen hozzáférhető aminosavaké vagy egyszerű cukroké. Ezek a szintézisek azonban, bár kémiaiag elegánsak, többnyire hosszadalmasak.

A β -laktám (vagy γ -, δ -) gyűrű azonban kitűnő kiindulási anyaga β - (γ -, δ -) aminosavak előállításának, amelyek azután ezernyi módon felhasználhatók nemcsak módosított peptidek, hanem rengeteg egyéb természetes anyag, gyógyszer stb. szintézisének is. Ennek jelentősége jól ismert és felesleges lenne itt hosszasan ragozni. Forró Enikő munkája során enzimes módszereket dolgozott ki optikailag tiszta β -laktám vázas vegyületek előállítására illetve azok továbbalakítására enantiomertiszta aminosav származékokká.

Az értekezés, bár végső soron sok új anyag optikailag tiszta előállítását írja le, elsősorban metodikai jellegű. Nagy mennyiségű egyszerűen szubsztituált monociklikus vagy biciklikus β -laktám kiindulási vegyületet állított elő az irodalmi módszerekkel és ezekkel végezte a további kísérleteit. Az értekezés így az alábbiakra koncentrál:

- 1 – Racém β -laktám származékok enantioszelektív gyűrűnyitása savakká vagy észterekké, hidroxiszármazékok hidrolízise és acilezése (indirekt módszer) különféle lipáz enzimek felhasználásával.
- 2 – β -aminosavak királis GC enantioszelektív szeparálásához szükséges egyszerű és dupla deriválási módszer kidolgozása.

Az első pont hatalmas területet felölel. Egyrészt, a mintegy 10 éves munka során Forró Enikő nemcsak nagyszámú kiindulási vegyületet használt fel, hanem az enzimátikus reakció optimalizálására, az elérhető legjobb enantioszelektivitás és konverzió biztosítására óriási számú kísérletet végzett. Ezeket nagyon jól prezentált táblázatokban foglalta össze. Az optimalizálási kísérletek alapján pedig nagyobb, több grammos tételben is elvégezte a reakciókat.

Az általános vizsgálatok mellett konkrétan célzott végtermékek szintézisére is sor került: anatoxin-a intermedier, taxol-oldallánc kulcsintermedier, abakavir és karbovir komponense, stb., ezek közül kettő szabadalmi levédése megtörtént. Lényegesnek tartom, hogy a pusztán alapkutatási eredmények mellett gyakorlati eredmények is születtek, a vegyületek jelentős része kereskedelmi forgalomban is elérhető.

A bírálónak nem célja a már nyomtatásban megjelent eredmények bírálata, ezt már megtették annak idején a folyóiratok által felkért lektorok. A továbbiakban inkább csak néhány megjegyzést, kérdést tennék fel e nagyon szép munkával kapcsolatban.

Irodalom: Meg kell állapítanom, hogy a pályázó eléggé szerény volt, amikor csak 24 közleményét jelölte meg, mint az értekezés alapjául szolgálókat. A fennmaradó mintegy 50 egyéb közleménye közül jónéhány belekerülhetett volna a listába, mivel többé-kevésbé kapcsolódnak az értekezés témájához.

Igen dicséretes (tézis 4. és 13. pont). annak felismerése, illetve kihasználása, hogy egyazon racém kiindulási anyagból 4-féle optikailag tiszta anyag is előállítható más-más enzim használatával.. Hasonlóképpen szellemes megoldás (18. pont ill. 68. oldal) az ún. dominó reakció, tehát amikor a racém szubsztrát két egymást követő reakció eredményeként két különböző enantiomertiszta terméké alakul.

Néhány megjegyzés:

45. oldal – A manapság divatos „zöld” kémia szép dolog és kétségtelenül hasznos törekvés, de kételyeket ébreszt, ha a feldolgozás során ugyanúgy használunk szerves oldószereket.

Ráadásul pont a víz megspórlása jelenti talán a legkevesebb környezeti terhelés változást.

A lipáz enzimmel katalizált reakciókat az optimalizálás során több oldószerben is kipróbálták és az enzim viselkedésében jelentős különbségek adódtak. Ismeretesek-e konkrét vizsgálatok az enzim térszerkezeti különbségeire különböző oldószerekben? A 39. oldalon leírt molekulamodellzés esetén ennek lényeges szerepe lehet.

26. oldal – Említi, hogy nagyobb konverzió, hosszabb reakcióidő csökken az ee, amit az enzim felületéhez kötődött víznek tulajdonít. Vizsgálták-e az oldószerben eleve benne levő esetleges víz hatását? Mi a helyzet abszolút vízmentes körülmények között?

Az értekezés kiállítása példás. Talán az egyetlen megjegyzés, hogy a kötőjelek használata nem mindig felel meg az általánosan elfogadottnak (három-dimenziós [v.ö. tetraéderes], fél-szintetikus, nagy-számú, ion-cserélő, stb.).

Összességében megállapítható, hogy Forró Enikőnek az értekezésben leírt munkája megfelel az MTA Doktora cím megadásához szükséges feltételeknek. Publikációs tevékenységét, szintetikus kémiai jártasságát és a kromatográfiás eljárások gyakorlati és elméleti ismeretét elegendőnek tartom az MTA Doktori cím megszerzéséhez, a nyilvános védés kitűzését javaslom.

Dr. Gunda Tamás

egyetemi tanár