

Válasz Dr. Kövér Katalin, akadémikus bírálatára

Nagyon köszönöm Kövér Katalin professzor asszony alapos bírálatát, és dicsérő szavait.

A vegyületek számozása azért kezdődik **3**-mal, mert a 20. ábra egy korábbi verziójában a szekvencia mellett ábrázolt két monomer is számozva volt. Ezeket a számokat egységesség okán a végső verzióból töröltem, de sajnos következetlenül a vegyületeket nem számoztam át végig. A 38. ábrán valóban **16** helyett **18** és fordítva kellene szerepeljen. A 42. ábra aláírásának első mondata sajnos rossz. Helyesen „A *de novo* tervezett $\alpha\beta$ - (**20-23**) és $\alpha\alpha\beta\beta$ -peptid (**24-27**) szekvenciák.”

1. Másodlagos kémiai eltolódások alkalmazása

A másodlagos kémiai eltolódások elemzésének feltétele, hogy statisztikailag értelmezhető mennyiségű szerkezeti adat és kapcsolódó kémiai eltolódás álljon rendelkezésre. A proteinek és peptidek esetén három alapesetet különböztetünk meg (α -hélix, β -redő és rendezetlen) és ezekre ezres nagyságrendben találhatók meg eltolódási adatok pl. a BMRB adatbázisban. A homológ aminosavakat tartalmazó szekvenciák esetén efféle szervezett adatgyűjtés nem valósult még meg, és csak a β -aminosav tartalmú szekvenciák esetén 17 különböző másodlagos szerkezetet ismertünk a doktori mű beadásakor. Továbbá az ilyen heteronukleáris mérésekhez jellemzően izotóp-jelzett fehérje/szekvencia szükséges, ami a foldamereknél nem rutinszerű eljárás. Ezzel együtt hosszútávon átvihetőnek látom módszert a foldamerekre. Ennek köztes lépéseként ismert másodlagos szerkezettel rendelkező α -peptidekben hajtunk végre β -aminosav helyettesítéseket, és vizsgáljuk ennek hatását a környező α -aminosavmaradékok kémiai eltolódásaira. A legutóbbi eredményeink szerint a kismértékű szomszédhatás mellett a másodlagos szerkezetre való befolyás igen jól követhető. Ilyenkor a heteronukleáris korrelációs spektrumokat krio-hűtött mérőfejjel nyerjük, mert a kontrollálatlan aggregáció megelőzésére 100 – 500 μM koncentráció tartományban mérünk.

2. Explicit oldószer-modell alkalmazása

A szerkezetfinomítások során először távolságfüggő dielektromos állandót, későbbi munkákban pedig implicit oldószer-modellt alkalmaztunk. Az explicit oldószeres modellezésekhez az oldószer-moddellel összehangolt erőter szükséges. A newtoni mechanikával leírt oldószer-modellek csak erős közelítésnek tekinthetők, így az együttes modell optimalizálása részben magával az erőter paramétereivel történik meg. Ilyen párosítás például az AMBER FF03-TIP3P protein-víz modell. A β -aminosav építőelemek a szokásos, protein/peptid erőterekben nincsenek paraméterezve. Így általános erőteret használtunk, mint az MMFF94, amihez nincs összehangolt oldószer-modell. Emiatt volt kézenfekvő az alacsonyabb szintű, kevesebb CPU időt igénylő oldószer-modellezés, aminek hibáit a kísérletes NMR megszorítások reményeink szerint kiegyenlítették. A 68. és 71. ábrákon bemutatott magasabb szintű szerveződéseknél TIP3P vízmodellt alkalmaztunk, de mint ahogy a szövegben jeleztem is, ezeket csak szemléltetés céljából készítettük el.

3. Oldékonyság javítása

A vízben való oldhatóság a biológiai alkalmazásoknál kulcskérdés. Az oldékonyság egyrészt a poláris oldalláncok bevezetésével növelhető, illetve 4.1.4 fejezetben bemutatott aminoprolin beillesztéssel volt lehetséges. Előbbi módszernél azonban tekintettel kell lenni az oldalláncok töltés-mintázatára. Az oldalláncok töltéseinek esetleges taszításával elveszíthetjük a másodlagos szerkezetet.

A foldamerek farmakokinetikájának tekintetében igen kevés információ áll rendelkezésünkre. Saját publikálatlan eredményeink és a Seebach csoport közleményei alapján a vizsgált foldamerek az *in vivo* féléletideje általában néhány órának adódott. Bizonyos szekvenciáknál a tartózkodási idő néhány napra is megnövekedett. A biológiai membránokkal való kölcsönhatás vizsgálata még sok munkát igényel; egy szekvencia esetén megfigyeltük a vér-agy gáton való átjutást (publikálatlan).

Végezetül még egyszer szeretném megköszönni a bírálatot és az érdekes kérdéseket.

Szeged, 2013.06.12.

Martinek Tamás