

Válasz Dr. Ifj. Szántay Csaba, az MTA doktora bírálataira

Nagyon köszönöm Ifj. Szántay Csaba professzor úr bírálói munkáját és méltató szavait.

1. Az „alátámasztottuk” kifejezés használata.

Ezzel a megfogalmazással szándékom szerint új tudományos eredményeket taglaló tézispontokat szerettem volna bevezetni. Elismerem, ez a fajta finomítása a szóhasználatnak az egyértelműség rovására ment.

2. A Z6 és E szerkezetek definíciója.

Adós maradtam ezeknél a szál szerkezeteknél a nómenklatúra magyarázatával, csak röviden hivatkoztam a 8. oldalon Beke Tamás és Perczel András munkáját (44. irodalom) ahol ezeket leírják. A Z6-ban a 'Z' zeg-zug-os lefutású szerkezetre utal, ahol a θ diédeses szög szin-klinális, míg a 6-os szám az egymással térközben lévő H-kötés pillérek közötti atomok számát adja meg. Az E jelölés az angol 'elongated' szónak felel meg, ahol θ anti-periplanáris.

3. Spin-diffúzió kizárása ROESY/NOESY kísérletekben.

Ezekben a kísérletekben a keresztcsúcsok intenzitását figyeltük meg a keresztrelaxáció keverési idejének függvényében. Azt a keverési időt kerestük, ahol a görbe nem tér el nagyon a kezdeti lineárisan közelíthető szakasztól és a jel/zaj viszony is elfogadható.

4. NOE intenzitások hibája.

A jel/zaj viszony analízise a kérdéses mérésnél azt mutatta, hogy a nagy intenzitású keresztcsúcsokra $\pm 5\%$ hibával számolhatunk, míg a kis intenzitású keresztcsúcsoknál $\pm 20\%$ hibát becsültünk. A hibaterjedést arányszámításnál a százalékos hibák összegeként közelíthetjük. Így $\pm 25\%$ az R értékre becsült hiba, ami mellett $R = 5.2$ esetén hozzárendelt Z6 szignifikánsan megkülönböztethető minden alternatív másodlagos szerkezettől és a rendezetlen állapottól is. Az értékek reprodukálhatóságát jelen esetben a lánc mentén mért R értékek megfelelően kicsi ingadozása jelezheti.

5. A 6 és 7 szekvenciák stabilitási különbsége.

A 6 peptid tetramer hosszúságú, míg 7 hexamer. A kooperatív hatások és a láncvégek flexibilitása miatt általában a másodlagos szerkezetek stabilitása növekszik a lánchosszal. Ebben az esetben is ezekkel a jelenségekkel magyarázhatjuk 7 nagyobb stabilitását.

6. Másodlagos szerkezetek fiziológiás körülmények között.

Vizes közegben egy különálló hélix stabilitása nem magától értetődő. Ez egyrészt függ a hélix-típus inherens stabilitásától, másrészt az oldallánc-kémia mintázatától. Például a 10 és 13 aza, β -peptid, illetve a 27 $\alpha\alpha\beta\beta$ -peptid hélixek stabilisak vizes közegben. Ciklusos oldalláncokkal és az oldalláncok közötti ionos kölcsönhatásokkal stabilizálható például a H14 hélix típus is. A doktori munkában bemutatott hélixek vizsgálatánál ugyan távoli célként tartottuk szem előtt a vizes közegű gyógyszerkéimiai alkalmazásokat, elsősorban az önrendeződést szabályzó elveket szeretnénk volna megérteni. Jelenleg már kifejezetten alkalmazási célból vízóldékony szerkezetekkel dolgozunk, ahol az így feltárt elvekre jelentős mértékben támaszkodunk.

A Seebach csoport által végzett néhány *in vivo* ADME vizsgálat szerint egy tetramer szekvencia esetén észleltek orális felszívódást is (kismolekulás tulajdonságok). Hosszabb láncoknál ennek az esélye csökken, intravénás adagolás esetén tudták csak az anyagot szisztémásan detektálni.

7. Aggregáció és gyógyszerként történő alkalmazás.

A jövőben várható gyógyszerkémiaili alkalmazásoknál olyan szerkezeteket kell konstruálnunk, amelyek nem mutatnak aggregációt a 4.4 fejezetben bemutatott módon. Ez a sztereokémia mintázattal és az oldallánc-kémia hangolásával el is érhető. Ezek a nanostrukturált formák inkább anyagtudományi alkalmazásokat nyerhetnek. Pl. vezető műanyag tulajdonságait hangolták így R. Ortuno és munkatársai.

8. Jövőbeni gyógyszerkutatási alkalmazások lehetősége.

Jelenleg az egyik legnagyobb kihívás a gyógyszerkutatásban a protein-protein kölcsönhatások befolyásolása. Ezeket kismolekulás hatóanyagokkal nagyon kis sikerrátával lehet megcélozni, mert a kérdéses felszín nem egy oldószertől elzárt kavitás. Ezekre nagy felszínnel rendelkező molekulák kellenek. Kézenfekvő megoldást nyújthatnak az antitest-alapú hatóanyagok, melyek mára már fontos részévé váltak a gyógyszerkincsünknek. Azonban az antitesteknek számos nehezen kiküszöbölhető előnytelen tulajdonsága is van: pl. (i) potenciális immunogenitás, (ii) rossz eltarthatóság, (iii) nehezen/drágán biztosítható egységesség és tisztaság. A foldamerek kisebb méretükkel is képesek nagy kölcsönhatási felszínt létrehozni, és a szerves kémia jól ismert eszköztárával kezelhetők. Így a kismolekuláknál bevált gyártási és gyógyszerbiztonsági protokollok alá besorolhatók.

Nagyságrendileg 20 esetben mutatták meg, hogy foldamerek képesek hatékonyan protein-protein kölcsönhatások szétkapcsolására. A jelenlegi információk szerint egy aril-amid foldamer van klinikai vizsgálatok alatt antibakteriális hatásra (DeGrado csoport). Kutatócsoportunk is tervezett olyan foldamert mely nM-os affinitással ismeri fel a neurotoxikus β -amiloid oligomereket és kivédi mérgező hatásukat *ex vivo*. Ezek alapján úgy tűnik, a foldamer megközelítés elviekben a gyógyszergyárak kapuin belül kerülhetne. De minthogy ezzel a lépéssel már üzleti kérdések is felmerülnek, az időtávot és a mértéket nem tudom megítélni.

Végezetül még egyszer szeretném megköszönni a bírálatot, az értékes megjegyzéseket és a kérdéseket.

Szeged, 2013.06.12.

Martinek Tamás