

Opponensi vélemény

Martinek Tamás „*Peptid foldamerek: szerkezet és alkalmazás*” című

MTA doktori értekezéséről

Martinek Tamás MTA doktori pályázatának alapjául szolgáló kutatómunka önrendeződésre hajlamos, meghatározott háromdimenziós szerkezettel rendelkező peptid foldamerek (polipeptidek) tervezésére és szerkezeti sajátságainak megismerésére irányult azzal a céllal, hogy új, kívánt/tervezett másodlagos és harmadlagos szerkezeti motívumokkal rendelkező foldamereket hozzon létre.

Az értekezés témájának időszerűségéhez és korszerűségéhez nem férhet kétség. A mesterséges peptid foldamerek kutatása ugyanis – széleskörű biológiai, gyógyászati és anyagtudományi alkalmazhatóságuknak köszönhetően – az utóbbi évek egyik legdinamikusabban fejlődő kutatási területévé vált. Martinek Tamás közel 40 mesterséges, többségében alfa- és béta aminosavakból felépülő foldamer önrendeződésének beható vizsgálatával szorosan kapcsolódik az élő szervezetben található fehérjék/fehérjefragmensek feltekeredésének mechanizmusát tanulmányozó korszerű kutatási irányvonalhoz, és kutatási eredményeivel jelentősen gazdagítja az eddigi ismereteket.

Az érdekes és izgalmas kutatási területet komplex módon és szisztematikusan tanulmányozta az elméleti és kísérleti módszerek gazdag eszköztárát messzemenőig kihasználva. Korszerű elméleti – *ab initio*, molekula mechanikai és dinamikai szinten – *in silico* megtervezte, majd azt követően előállította és végül modern szerkezetvizsgáló módszerekkel (NMR, ECD, VCD, TEM és DLS) meghatározta a kapott foldamerek téralkatát. A szerkezeti sajátságok és szabályszerűségek megértése érdekében részletesen vizsgálta a peptidgerinc konfigurációs mintázatának, az oldalláncok topológiájának (alakjának, méretének) és a peptidlánc hosszának (aminosav egységek számának) hatását a kialakuló másodlagos és harmadlagos szerkezetre. Tanulmányozta továbbá a foldamerek nano-szerkezetekbe történő önszerveződésének koncentráció- és oldószerfüggését. Már itt szeretném megállapítani, hogy Martinek Tamás kutatómunkájában elért és jelen értekezésében összesített kimagasló szakmai színvonalú eredményeiről csak elismerőleg lehet nyilatkozni.

A 103 oldal terjedelmű magyar nyelvű értekezés felépítése megfelel a tudományterület előírt formai követelményeinek. A dolgozat jól szerkesztett, igényesen összeállított és gondos

munkára utal. Nyelvezete jó, olvasmányos A fejezetek arányosak és logikusan egymásra épülnek. A rövid bevezetőt és a megfelelően részletes irodalmi áttekintést az alkalmazott módszerek leírása követ. Az eredmények és azok diszkussziója fejezetet egy rövid összefoglalással és az eredmények gyakorlati hasznosítási lehetőségeinek ismertetésével zárja. Végül az értekezés alapjául szolgáló valamint az ahhoz kapcsolódó, illetve az egyéb közleményeinek listáját és az irodalomjegyzéket adja meg.

Martinek Tamás kutatásai döntően hazai – Dr. Fülöp Ferenc akadémikus munkacsoportjában -, valamint részben nemzetközi kollaborációban végzett munkán alapulnak. Az elmúlt tíz évben végzett kutatómunkájának eredményeit összefoglaló doktori disszertációját 14 közleményére alapozza, amelyek között 6 első szerzős publikációt találunk, jelezve a Jelölt alapvető szerepét a témák kidolgozásában. A közlemények többsége rangos, nagy impakt faktorú kémiai folyóiratokban (pl. *Angewandte Chemie* (*IF* = 13.4) – 4 közlemény, *Chemical Society Reviews* (*IF* = 28.7) - 2 közlemény, *Journal of the American Chemical Society* (*IF* = 9.9) – 2 közlemény, *Chemical Communications* (*IF* = 6.1) – 1 közlemény) jelent meg.

Távol álljon tőlem, hogy a kutatómunka eredményességét, mennyiségének és minőségének értékelését kizárólag a benyújtott dolgozat alapjául szolgáló közlemények tudománymetriai adatai alapján végezzem, jelen esetben mégis fontosnak érzem ezeket az impozánsan magas összesített mutatókat megadni. Az értekezés alapját adó szakkikkek összesített impakt faktora 123.58, a közleményekre kapott független hivatkozások száma 471.

Martinek Tamás legfontosabb új tudományos eredményei az alábbiakban foglalhatók össze:

- Általános érvényű szabályokat és összefüggéseket állapított meg az α -, β - és γ -aminosavvegyéseket tartalmazó peptid foldamerek gerinc szénatomjainak sztereokémiai mintázata és a foldamerek másodlagos szerkezete között.

- A felismert sztereokémiai szabályozás elvét alkalmazva több új, az irodalomban addig nem ismert helikális- (mint H9-H12, H10/12, H14/16, H16/18 és H9/12/9/10 hélixek) illetve szál-típusú másodlagos szerkezettel rendelkező foldamereket tervezett. A kívánt szerkezetek kialakulását korszerű kísérleti (NMR, IR, ECD, VCD) módszerekkel, valamint elméleti (kvantumkémiai, kvantummechanikai) számításokkal igazolta.

- Kimutatta, hogy a nagy térigényű oldalláncok között fellépő szterikus taszítás és hidrofób vonzó kölcsönhatás finom hangolásával befolyásolható illetve kívánt módon

módosítható a foldamerek másodlagos szerkezetének típusa és stabilitása. Ezzel egy újabb hatékony és változatosan alkalmazható eszközt vezetett be kívánt szerkezeti sajátságokkal és tulajdonságokkal rendelkező peptid foldamerek tervezésére.

- Kimutatta, hogy a peptid foldamerek másodlagos szerkezetének kialakulása, valamint a megfigyelt oldószer- és koncentráció-függő változása jelentősen függ a peptidszekvencia hosszától, azaz a foldamert felépítő monomeregységek számától.

- A foldamerek önfelismerésen alapuló asszociációját tanulmányozva igazolta, hogy a szál-típusú (mint pl. Z6-szál) szerkezettel rendelkező β -peptid foldamerek nanoméretű fibrillumok képzésére hajlamosak. Míg a H14 valamint az alternáló H10/12 hélixek nanoméretű vezikulákat képeznek. Ezen nanostruktúrák kialakulását transzmissziós elektronmikroszkópos és dinamikus fényszórási vizsgálatokkal egyértelműen igazolta. Ez utóbbi eredményeivel megalapozta a foldamerek anyagtudományi, szupramolekuláris kémiai alkalmazásának lehetőségét.

Bár a dolgozatban összefoglalt eredmények a fentiekben említett folyóiratok szigorú szakmai ellenőrzésén már átjutottak, mint Bírálnak viszont feladatom a szakmai értékek összesítése mellett, az előforduló hiányosságok, pontatlanságok felsorolása, valamint észrevételek, kérdések megfogalmazása is.

Az értekezés formai részére vonatkozó néhány észrevétel:

A dolgozatban talált és csak figyelmes olvasás esetén fellelhető néhány elírástól/ elütéstől eltekintve, a dolgozat összeállítása igényes és gondos munkát tükröz, összhangban a kiváló szakmai tartalommal.

Néhány apró figyelmetlenség említésétől azért nem tekintek el: a vegyületek számozása - számomra nem érthető okból – 3-as számmal kezdődik; a 38. ábra szövegében a vegyületek száma felcserélődött (16 helyett 18, illetve 18 helyett 16 lenne a helyes); a 42. ábrához a korábban szereplő 36. ábra szövege lett átmásolva; az 52-es ábraszám két ábránál is szerepel a 61. és 62. oldalon.

Az értekezés témájával kapcsolatosan felvetődő kérdések:

- Az előállított foldamerek háromdimenziós szerkezetét, téralkatát számos NMR paraméter, mint például NH-eltolódás hőmérséklet függése, NH/D-csere sebessége, vicinális csatolási állandók és NOE-alapú távolságok mérésével és a kapott adatok elemzésével egyértelműen meghatározta. Gondolt-e arra, hogy a fehérjék szerkezetvizsgálatában már

elterjedten alkalmazott $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ kémiai eltolódásokat (CSI – kémiai eltolódás index, SCS = másodlagos kémiai eltolódás) használja a foldamerek másodlagos szerkezetének meghatározására? A rendelkezésére álló számos vegyület összehasonlító elemzése – véleményem szerint – elegendő adattal szolgálhat a másodlagos szerkezet és a kémiai eltolódások közti kapcsolat felderítésére.

- Több foldamer vizsgálata esetén is megállapította, hogy az oldószer molekulákkal való kölcsönhatás jelentősen befolyásolja a kialakuló másodlagos szerkezet típusát és stabilitását. A számításokat viszont az esetek többségében a kevésbé megbízható implicit oldószer-modell alkalmazásával végezte. Volt-e konkrét akadálya a pontosabb explicit oldószer-modell használatának?

- A vízben nem vagy csak rosszul oldódó peptidszekvenciák esetén milyen módosítási lehetőséget lát az oldékonyság növelésére, és ezáltal biohasznosíthatóságuk javítására?

Szeretném megerősíteni, hogy a felvetett kérdések, észrevételek nem csökkentik az általam igen magas színvonalúnak tartott munka eredményeinek tudományos értékét és jelentőségét. Martinek Tamás MTA doktori értekezése mind formai, mind tartalmi szempontból teljes mértékben eleget tesz az MTA doktori fokozat követelményeinek. Tudományos értekezésében az önrendeződő, periódikus másodlagos szerkezettel rendelkező peptid foldamerek *in silico* tervezésében, szintézisében és szerkezetmeghatározásában hazai és nemzetközi szinten is elismert eredményeit foglalta össze, amelyből kitűnik egyéni és eredeti tudományos hozzájárulása a vizsgált témához.

Összegezve, Martinek Tamás tudományos teljesítményén alapuló disszertációja megfelel az MTA doktori fokozathoz elvárt követelményeknek, ezért értekezésének nyilvános vitára történő kitűzését és sikeres védelem esetén a doktori fokozat odaítélését feltétlen javaslom.

Debrecen, 2013. február 28.

Dr. Kövér Katalin
MTA doktora