

*Dr. Dibó Gábor*

## **Kombinatorikus kémia: egy új tudományág a harmadik évezred kapujában**

A XX. század második felében a tudományok és a technika szédületes ütemű fejlődésének lehettünk tanúi. Új tudományágak születtek szinte a semmiből, ugyanakkor az egyes tudományterületek közötti határvonalak elmosódtak, a természettudományok egyre inkább interdiszciplinárisrá váltak.

Születése pillanatában kombinatorikus kémia alatt rendkívül nagyszámú (akár több millió) vegyület rövid idő (akár napok) alatt történő előállítását értették. A nyolcvanas évekl elején Furka Árpád professzor által vezetett kutatócsoportunk az ELTE Szerves Kémiai Tanszékén dolgozta ki az ún. osztásos–keveréses (angolul *split–mix*) szintézismódszert [1], amelynek alkalmazásával egyszerre több ezer vagy akár több millió vegyület előállítása vált lehetővé. Ezt úgy valósítottuk meg, hogy az egyes reakciópartnerek (pl. 20 aminosav-származék) összes lehetséges négytagú kombinációját ( $20^4 = 160$  ezer tetrapeptid) egyszerre állítottuk elő. Az így kapott sokkomponensű vegyülettárak ('könyvtárak') valamilyen tulajdonság alapján ún. nagyhatékonyságú teszteléssel (angolul high-throughput screening, HTS) vizsgálhatók, amelynek eredménye alapján lehet kiválasztani ígéretes jelölteket (ún. vezérmolekulákat) a további célzott vizsgálatokhoz.

A későbbiekben mások megelégedtek kisebb méretű, de nagy diverzitású (azaz nagy változatosságú) könyvtárak előállításával. E célból ún. párhuzamos szintézisstratégián alapuló eljárásokat dolgoztak ki [2]. Ezek a könyvtárak ugyan kevesebb komponenst tartalmaznak, cserébe viszont az egyes komponensek külön azonosítást nem igényelnek.

A kombinatorikus kémia hamarosan teret nyert mind az alap-, mind pedig az alkalmazott kutatásban: az egyetemi kutató laboratóriumokban dolgozták ki azokat az új szintézisstratégiákat, amelyeket azután az ipari laboratóriumok valós problémák megoldására alkalmazhatták. A kombinatorikus módszerek bevezetésével különösen a gyógyszerkutatás, az agrokémia és anyagtudományok fejlődése kapott új lendületet.

Ezek közül, ebben a dolgozatban a gyógyszerkutatással foglalkozom részletesebben. Korunk gyógyszeriparának legfontosabb célja olyan új hatóanyagok felfedezése, amelyeket hagyományosan valamilyen természetes forrásból különítettek el, vagy mesterségesen állítottak elő egyenkénti szintézissel.

A kombinatorikus módszerek elterjedésével a vizsgálandó vegyületek száma hirtelen megsokszorozódott; az óriási számú minta tesztelése új és hatékony hatásvizsgálati módszerek kifejlesztését követelte meg. Hamarosan megjelentek a – már fentebb említett – nagy áteresztőképességű tesztelő módszerek (HTS).

Mind a kombinatorikus szintézis, mind pedig a HTS során minták, polimergyanták, reagensek százait kellett egyszerre mozgatni, áthelyezni egyik reakcióedényből a másikba, szétosztani, szortírozni. Eleinte csak az egyes részfolyamatokat automatizálták, újabban azonban elterjedtek a kémiai szintézist, valamint a biológiai tesztelést folyamatosan végző robotrendszerek. Napjainkban a vezető gyógyszergyárak kombinatorikus laboratóriumában napi több tízezer minta vizsgálatát végzik rutinszerűen. A felhasznált kiindulási anyagok, reagensek, oldószerek, valamint az elvégzett műveletek nyilvántartása, a komplex kémiai/biológiai vizsgálatok eredményei olyan hatalmas adathalmazt eredményeztek, amelyek feldolgozása, értékelése és értelmezése, csakis fejlett szoftverek és hatalmas komputerkapacitás segítségével lehetséges. Ily módon a kémiai informatika is bevonult a kombinatorikus kémiába. A kombinatorikus vegyész a fehérje/nukleinsav adatbankokból keresi ki a célfehérjéket, az informatikusok pedig speciális szoftvereket fejlesztenek könyvtártervezésre és azok virtuális tesztelésére a komputerképernyőn.

A kombinatorikus szemlélet nem maradt hatástalan a kémiai/biokémiai analitikai módszerek fejlődésére sem. A kombinatorikus könyvtárak kémiai jellemzése, az egyes komponensek tisztítása, elkülönítése új megoldandó feladatokat jelentett az analitikusok számára. Ezekre a kihívásokra válaszolva megjelentek az ultragyors analitikai módszerek, elkezdődött a készülékek miniaturizálása. Napjainkra bevezetésre kerültek olyan többcsatornás analitikai eszközök, amelyek lehetővé tették sok minta párhuzamos analizését, majd ezen a területen is megindult a komplex rendszerek magasszintű automatizálása. A műszerfejlesztések elsődleges célja az volt, hogy az érzékenységet nagyságrendekkel növeljék, az analizisidőt drasztikus csökkentsék, ugyanakkor nagyszámú minta egyidejű analízise váljon lehetővé. A már ismert

elválasztástechnikai (nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia, szilárdfázisú extrakció, kapilláris elektroforézis, túlnyomásos réteggromatográfia) illetve spektroszkópiai (infravörös és magmágneses rezonancia spektroszkópia, tömegspektrometria) módszereket ezeknek a céloknak a megvalósítására módosították, fejlesztették tovább. A bevezetett technológiai újítások soha nem látott, új lehetőségeket kínálnak nagyszámú minta egyidejű vizsgálatára (pl. kapilláris elektroforézis egyszerre 96 kapillárison), illetve komplex vegyülettárak komponenseinek azonosítása (pl. 4000 peptid tömegspektrometriás azonosítása egyetlen mintában).

2003-ban a genom projekt lezárult a teljes emberi genom meghatározásával [3]. A várakozással ellentétben az emberi genom mindössze alig több, mint 30 ezer gént kódol. Ezzel szemben a gének által definiált fehérjék összességét, az ún. proteomát, jelenlegi becslések szerint, több mint 500 ezer féle fehérje alkotja. Azon fehérjék száma, amelyeknek biológiai szerepe is ismeretes csupán néhány ezerre tehető. A "maradék" azonosítására és funkciójának meghatározására új stratégiát vezettek be, amelyet többféle elnevezéssel illet a szakirodalom: pl. kémiai biológia [4], vagy kémiai genetika [5]. Ezek közös lényege, hogy a fehérjéket kismolekulájú ligandumokkal hozzák össze abból a célból, hogy azonosítsák az olyan vegyületeket, amelyek a célfehérjéhez kötődve annak működését beindítják, gátolják vagy módosítják. A kémiai biológia végső célja, hogy sejteink minden egyes fehérjéjéhez legalább egy (lehetőleg csakis egy) specifikus ligandumot találjanak.

A jövő vegyiparának legfontosabb feladata előre meghatározott tulajdonságú, új anyagok (pl. szupravezetők, félvezetők, foto- és termokróm anyagok, folyadékkristályok, polimerek, katalizátorok) előállítása és fejlesztése. Ezt az igényt hagyományos módszerekkel sohasem lehetne kielégíteni, mivel azok a már meglévő anyagok módosításán, vagy analógok előállításán alapulnak. Egyedül a kombinatorikus megközelítéssel lehet szisztematikusan új anyagi minőséget létrehozni [6].

A kombinatorikus tudományok története látszólag mintegy húsz éve kezdődött néhány laboratóriumban. Kombinatorikus kémiát először mégsem szorgos kezek, hanem az anyatermészet alkalmazott, amikor kis számú építőközből, azaz húszféle aminosavból, ötféle nukleotidból és néhány monoszacharidból létrehozta azt a molekuláris diverzitást, amit életnek nevezünk. A "természetes" kombinatorikus kémia ezzel persze

nem ért véget. Például immunrendszerünk is azonnal "lázás" kombinatorikus szintézisbe kezd mihelyt idegen anyag kerül szervezetünkbe, azaz beindul milliónyi különféle antitest termelése. Ezek közül, bonyolult szabályozó rendszer segítségével, azok termelődése folytatódik tovább, amelyek a leghatékonyabban képesek felvenni a harcot a "betolakodókkal" szemben.

Az ezredfordulóra a kombinatorikus kémia már önálló tudományággá vált. Megjelentek a szakterület önálló folyóiratai, pl. a *Journal of Combinatorial Chemistry* (American Chemical Society), *Molecular Diversity* (Kluwer/ESCOM), *Combinatorial Chemistry & High-Throughput Screening* (Bentham Science Publishers).

2000-ben Londonban megalakult a kombinatorikus kémikusok öszeurópai társasága a *European Society for Combinatorial Sciences* (ESCS), tiszteletbeli elnöke Furka Árpád, az ELTE professzora. A társaság első szimpóziumára (*Eurocombi-1*) 2001-ben Budapesten az ELTE Konferencia Központjában került sor.

[1] Furka, Á., *Notarized Report*, **1982**. (in Hungarian); Furka, Á., Sebestyén, F., Asgedom, M., Dibó, G., *14th Int. Congress Biochem.*, Prague, **1988**; *Int. J. Peptide Prot. Res.* **1991**, *37*, 487–493.

[2] *Methods in Enzymology: Combinatorial Chemistry, Part B* **2003**, *369*, 39–528.

[3] International Human Genome Sequencing Consortium. (2001) *Nature (London)* **409**, 860-921; Venter, J. C. , Adams, M. D. , Myers, E. W. , Li, P. W. , Mural, R. J. , Sutton, G. G. , Smith, H. O. , Yandell, M. , Evans, C. A. , Holt, R. A. , *et al.* (2001) *Science* **291**, 1304-1351; Carroll, S.B., *Nature*, **2004**, *422*, 849–857.

[4] Schreiber, S.L., Nicolaou, K.C., *Chemistry & Biology*, **1994**, *1*, 1.

[5] Mayer T.U., *Science*, **1999**, *286*, 971–974.

[6] Maier, W.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 1216–1218.