

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KUTATÓHELYEINEK
2008. ÉVI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

I.

Matematika és természettudományok

Budapest

2009

A Magyar Tudományos Akadémia matematikai és természettudományi kutatóhelyeinek
beszámolóí alapján – az intézmények vezetőinek aktív közreműködésével –
szerkesztették az MTA Titkársága
Kutatóintézeti Főosztályának, valamint a
Támogatott Kutatóhelyek Irodájának a munkatársai

Banczerowski Januszné főosztályvezető

Hegedűs Kisztna
Herczeg György
Horváth Csaba
Redler László

Idei Miklós

ISSN 2060-680X

F.k.: Banczerowski Januszné

Akaprint Kft. F.v.: Freier László

ELTE PEPTIDKÉMIAI KUTATÓCSOPORT

Hudecz Ferenc, a kémiai tudomány doktora
1117 Budapest, Pázmány P. sétány 1/A., 1518 Budapest, Pf.32.
Telefon: 372-2828, Fax: 372-2620
e-mail: fhudecz@ludens.elte.hu, honlap: www.peptid.chem.elte.hu

I. A kutatóhely fő feladatai a beszámolási évben

Biológiailag aktív peptidek és peptid konjugátumok tervezése és szintézise, szerkezet-hatás vizsgálatok, terápiás alkalmazás és diagnosztikumok kifejlesztésének céljából. Olyan nagy specifikus peptid-antigének illetve gyógyszerhatóanyagok kifejlesztése, amelyek hozzájárulhatnak olyan sokakat érintő betegségek korai diagnózisához és gyógyításához, mint például a rák, TBC, Alzheimer-kór, reumatoid arthritis, herpesz fertőzés.

A kutatási tevékenység három témára koncentrálnak:

- Rákkemoterápiás kutatások: A gyógyászatban alkalmazott daganatgátló szerek konjugátumainak szintézise céljelölő/célbajuttató oligo- és polipeptidek felhasználásával, amelyek elősegítik a gyógyszermolekulák tumorsejt specifikitását, ezáltal csökkentve azok toxikus mellékhatásait. A konjugátumok *in vitro* és *in vivo* tumorelles hatásának vizsgálata és hatásmechanizmusuk feltérképezése.
- TBC kutatások: A *Mycobacterium tuberculosis* fertőzöttség korai kimutatása lineáris peptid epitópokra illetve ezek oligo- vagy polipeptid hordozóhoz kapcsolt konjugátumaira épülő teszt módszerrel, amelyek alkalmasak más fertőzések (pl. HIV) keresztreakcióinak kiszűrésére is. A TBC kezelésre bevált, illetve *in silico* módszerrel kiválasztott és hatékonynak bizonyult kismolekulák specifikitásának növelése peptidkonjugátumaik előállításával.
- Immunkémiai kutatások: A fent felsorolt betegségekhez kapcsolódó fehérjékből származó és módosított mesterséges peptid alapú „szuperantigén” szintézise diagnosztikai és szintetikus oltóanyag (vakcina) kifejlesztése céljából. A célfehérjék: mucin (MUC1, MUC2) glikoproteinek (rák), Herpes simplex vírus D glikoprotein, hősokk fehérjék, filaggrin (reumatoid arthritis), béta-amiloid (Alzheimer-kór).

II. Az év folyamán elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények, azok gazdasági-társadalmi haszna

A korábban előállított, oxim-kötést tartalmazó GnRH-III (Pyr-His-Trp-Ser-His-Asp-Trp-Lys-Pro-Gly-NH₂) daunomicin konjugátumok *in vivo* tumorelles hatását C26 egér vastagbél tumort hordozó Balb/c egereken vizsgálták. *In vivo* toxicitási adatok alapján megállapították, hogy a konjugátum maximálisan tolerálható dózisa sokszorososa a szabad vegyület letális dózisének. A Dau-GnRH-III konjugátumok enzimstabilitásának, a hatóanyag felszabadulásának figyelembevételével új Dau-GnRH-III analóg konjugátumokat készítettek. (A kutatásban résztvevő összes kutatók száma/ ebből a kutatócsoport tagjai: 7/5)

Kemotaxison alapuló tumorterápia céljára új, tuftsin pentapeptid (TKPPR) tartalmú elágazó láncú peptid-hordozót és metotrexát konjugátumait alakították ki. A konjugátumok kemotaktikus aktivitása, sejtbejutásuk mértéke, valamint citosztatikus hatásuk alapján azonosítottak kemoattraktáns hatással rendelkező, tumorelles hatású vegyületeket. (7/5)

A *M. tuberculosis* fertőzöttség korai kimutatásához – a BCG vakcinatörzs lizátumából hiányzó – fehérje antigén (Rv2654) vizsgálata során T-sejt epitóp régiókat lokalizáltak

átlapoló dodekamer peptidek segítségével. A peptidek által kiváltott *in vitro* T-sejt választ ELISpot módszerrel határozták meg PPD pozitív látens fertőzöttek és aktív betegek PBMC sejtjein. A fehérje C-terminális régiója (61-81) a betegek 60%-ánál indukált specifikus T-sejt választ. BCG oltott donorok esetében egyik peptidnél sem észleltek *in vitro* aktivitást. (6/3)

Előállítottak új konjugátumokat, amelyekben jelenleg alkalmazott (INH, PAS) *M. tuberculosis* ellenes szerek kapcsolódnak oligopeptidekhez. Meghatározták, hogy az antituberkulotikum kémiai módosítása hogyan befolyásolja annak gátló aktivitását *M. tuberculosis* H₃₇Rv és *M. kansasii* tenyészetben. Megállapították, hogy az INH konjugátumok mindegyike a szabad izoniaziddal (INH) közel azonos hatást mutat. Ugyanakkor a karboxil csoporton történő konjugálás hatására a PAS elveszti *in vitro* antituberkulotikus hatását. (6/3)

Előállítottak olyan új peptid-konjugátumokat, amelyek a β -amiloid-plakk specifikus ellenanyag epitopot (A β (4-10), ⁴FRHDSGY¹⁰), valamint különböző oligopeptid hordozót (oligotuftsín, MAP, SOC) tartalmaznak. A potenciális vakcina-konjugátumok oldatbeli szerkezetét CD spektroszkópiával, az ellenanyagkötődését pedig különböző ELISA módszerekkel jellemezték. Összefüggéseket állapítottak meg a térszerkezet és az antigénkötőképesség között, meghatározták az optimális ellenanyagkötődés konformációs feltételeit. (4/2)

A korábban előállított szérum ELISA mérésekre alkalmas filaggrin peptideket tartalmazó „Multipin” peptidtar segítségével azonosítottak egy-egy filaggrin 5-mer és 19-mer peptidet, amelyekben arginin helyett citrullint tartalmaznak. Megállapították, hogy rheumatoid arthritis (RA) betegek szérummintáiban jelentősen magasabb az e vegyületeket felismerő IgG és IgM ellenanyag koncentráció, az egészséges szérumok szintjéhez képest. E citrullinált peptidek alkalmasak voltak CCP negatív és CCP pozitív betegek elkülönítésre is. (4/2)

A herpes simplex virus D glikoproteinjéből származó epitópot, ²⁷⁸LLEDVGTVA²⁸⁷ tartalmazó peptid-konjugátumok lebomlását vizsgálták humán szérumban, illetve patkánymáj lizoszóma-preparátumban. Az amid illetve tioéter-kötés jelenléte a konjugátumban jelentősen befolyásolta a degradáció mértékét és módját a lizozómában, míg az epitóp konjugációja hordozóhoz teljes védelmet biztosított a hígított humán szérumban történő lebomlással szemben. (6/4)

Sejtek szelektív „kiválogatására” alkalmas felszínnek létrehozása céljából ciklikus RGD peptidet konjugáltak tioéterkötésen keresztül különböző töltésű és konformációval rendelkező elágazó láncú polipeptidekhez. A 10-30%-ban ciklopeptideket tartalmazó konjugátumokat sejtlepasztási kísérletekben hasonlították össze. Megállapították, hogy a konjugátumok közül a polikationos jellegűek (AK, SAK) igen hatékonyak bizonyultak, míg világosan kiderült, hogy az amfoter variánsok (pl. EAK) nem használhatók erre a célra. (8/4)

Új módszert dolgoztak ki szintetikus peptidek cisztein tartalmának meghatározására. (4/4)

III. Hazai és nemzetközi kapcsolatok bemutatása

Hazai kapcsolatok: ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Immunológiai Tanszék, Biokémiai Tanszék; Matematikai Tanszék, Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszék, Élettani és Neurobiológiai Tanszék; BME, Szerves Kémiai Tanszék; SE Biofizikai és Sugáregészségügyi Intézet, Immunológiai, Sejtbiológiai és Genetikai Intézet, 3.sz. Belgyógyászati Klinika, Központi Immunológiai Laboratórium; Pécsi Tudományegyetem Anatómiai Intézet, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet; Országos Onkológiai Intézet; MTA Kémiai

Kutatóközpont; MTA KOKI; MTA SZBK Biokémiai Intézet, Enzimológiai Intézet; ORFI; Richter G. Vegyészeti Gyár Rt;

Nemzetközi kapcsolatok: Department of Experimental and Health Sciences, Pompeu Fabra University, Barcelona; Cell Biology, Purpan Medical School, Toulouse III University, France, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, Konstanz University, Konstanz, Germany; Department of Medical Microbiology, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; Department of Molecular Pathology, University of Palermo, Palermo; Institute of Food Science and Technology CNR, Avelino, Italy; Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Slovenia; Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, South Africa; Univ. of Helsinki, Helsinki, Finland
Oktatás: PhD témavezetés (9 fő), V. éves diploma-témavezetés (5 fő), tudományos diákköri témavezetés dolgozattal (5 fő). Fő- és speciális kollégiumok, gyakorlatvezetés (biológus, vegyész, tanárszak), PhD előadássorozatok. Előadások tanár továbbképzés keretében. ERASMUS Oktatói és Hallgatói Mobilitás (Konstanz University, University of Helsinki).

IV. Fontosabb elnyert hazai és nemzetközi pályázatok rövid értékelése

NKTH (NKFP): A csoport részt vesz az ELTE eScience Regionális Egyetemi Tudásközpont programban (autoimmunbetegségek diagnosztikája, peptidkémiai kutatások), az NKTH (Jedlik) program keretében *M. tuberculosis* ellenes hatóanyagok kutatásában, valamint egy újonnan indult NKTH programban (szintetikus peptidok specifikus sejtadhéziós felületek, implantátumok bevonására) (közreműködők). OTKA: Négy programban (témavezető) folytatódott a kutatás (tumorellenes hatóanyagok célbajuttatása, *M. tuberculosis* ellenes szerek, autoimmun betegségek diagnosztikája és terápiája témakörökben). Közülük egy program zárult le. Egy további OTKA-programban (jelfeldolgozás a sejtben) folytatódott a kutatás (közreműködő). Két ETT projekt, amely tumorellenes hatóanyagok szelektivitásának növelését tűzte ki célul, eredményesen folytatódott. Két TÉT program keretében is folytatódik - a partnerek melegegedésére – az együttműködés: a Magyar-Francia (témavezető) és a Magyar-Délafrikai (témavezető) programokban.

V. Az év folyamán megjelent jelentősebb publikációk, szabadalmak és más bemutatható eredmények

1. Bánóczi Z, Alexa A, Farkas A, Friedrich P, Hudecz, F. Novel cell cell-penetrating calpain substrate. *Bioconj Chem.* 2008, 19: 1378-1381.
2. Horváti K, Bősze Sz, Hudecz F, Medzihradzsky-Schweiger H. A simple method to monitoring the cysteine content in synthetic peptides. *J. Peptide Science* 2008, 14: 838-844
3. Manea M, Kalászi A, Mező G, Horváti K, Bodor A, Horváth A, Farkas Ö, Perczel A, Przybylski M, Hudecz F. Antibody recognition and conformational flexibility of a plaque-specific beta-amyloid epitope modulated by non-native peptide flanking regions. *J. Med. Chemistry* 2008, 51: 1150-1161.
4. Szabó R, Mező G, Pállinger É, Kovács P, Kőhidai L, Bősze Sz, Hudecz F. In vitro cytotoxicity, chemotactic effect and cellular uptake of branched polypeptides with poly[L-Lys] backbone by J774 murine macrophage cell line. *Bioconj. Chem.* 2008, 19: 1078-1088.
5. Tugyi R, Mező G, Schlosser G, Fellingner E, Andreu D, Hudecz F. The effect of conjugation with polypeptide carrier on the enzymatic degradation of Herpes Simplex Virus glycoprotein D derived epitope peptide. *Bioconj. Chem.* 2008, 19: 1652 – 1659.

VI. A kutatóhely 2008. évi tudományos teljesítményének főbb mutatói

Az intézet neve: MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

Átlagléttség ¹ :	7	Ebből kutató ² :	6
PhD, kandidátus:	6	MTA doktora:	1
35 év alatti, intézeti állományban levő fiatal kutatók száma:		levelező tag:	0
		rendes tag:	0
			1
Az év folyamán megjelent összes (tud. és ismeretterjesztő) publikáció száma ³ :			28
Az év folyamán megjelent összes tudományos publikáció száma ⁴ :			28
<i>Ebből</i> impakt fakt. publ, térkép magyarul:	0	idegen nyelven:	28
nem impakt fakt. publikáció magyarul:	0	idegen nyelven:	0
összesített impakt faktor ⁵ :	86,166	összes hivatkozás száma ⁶ :	245
összes hivatkozás száma önidézetek nélkül:			141
<i>Magyarul</i> könyv ⁷ /atlasz:	0	könyvfejezet:	0
<i>Idegen</i> nyelven könyv/atlasz:	0	könyvfejezet:	0
		jegyzet:	0
		jegyzet:	0
Tud. fokozat megszerzése ⁸ : PhD:	1	MTA doktora:	0
		levelező tag:	0
		rendes tag:	0
Elfogadott találmányok, szabadalmak száma ⁹ :	0	<i>ebből</i> külföldön:	0
Nemzetközi rendezvényen tartott tudományos szóbeli előadások száma ¹⁰ :	30	posztterek száma ¹⁰ :	16
Tanácsadói tevékenységek száma ¹¹ :			0
Nemzetközi tud. bizottsági tagság:	10	Nemzetközi folyóirat szerk. tagság:	3
Rendszeres hazai felsőfokú oktatási tevékenységet végzők száma ¹² :			6
TDK-munkát készítő hallgatók száma:	5	Diplomamunkát:	5
Felsőfokú graduális és posztgraduális oktatott órák száma ¹³ :		PhD-t:	9
			84
Az időszak folyamán a teljes költségvetési támogatás összege ¹⁴ :			34 MFt
Fiatal kutatói álláshelyek száma ¹⁵ :	0	Teljes saját bevétel ¹⁶ :	94,4 MFt
Saját szabadalmi, know how és szerzői jogi bevétel ¹⁷ :			0 MFt
Az év folyamán művelt OTKA-pályázati témák száma:			4
	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:		13,9 MFt
Az év folyamán művelt NKTH-pályázat témáinak száma:			7
NKFP:	0	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:	0 MFt
Egyéb:	7	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:	78,1 MFt
NFT-témák száma ¹⁸ :	0	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:	0 MFt
Nemzetközi pályázati forrásból művelt témák száma ¹⁹ :			0
EU-forrásból:	0	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:	0 MFt
Egyéb:	0	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:	0 MFt
Nem pályázati külső megrendelés keretében művelt témák száma:			1
	A tárgyévre vonatkozó szerződésállomány:		2,4 MFt
Külső alvállalkozókkal kötött szerződésállomány ²⁰ :			0 MFt