

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KUTATÓHELYEINEK
2009. ÉVI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

I.

Matematika és természettudományok

Budapest

2010

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

Banczerowski Januszné főosztályvezető

Hegedűs Krisztina
Herczeg György
Horváth Csaba
Kern Boglárka
Redler László

Idei Miklós

ELTE PEPTIDKÉMIAI KUTATÓCSOPORT

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

I. A kutatóhely fő feladatai a beszámolási évben

Biológiailag aktív peptidok és peptid konjugátumok tervezése és szintézise, szerkezet-hatás vizsgálatok, terápiás alkalmazás és diagnosztikumok kifejlesztésének céljából. Olyan nagy specifitású 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 koncentrálódik:

- *Rákkemoterápiai kutatások:* A gyógyászatban alkalmazott daganatgátló szerek konjugátumainak szintézise céljelölő/célbajuttató oligo- és polipeptidek felhasználásával, amelyek elősegítik a gyógyszermolekulák tumorsejt specifitását, ezáltal csökkentve azok toxikus mellékhatásait. A konjugátumok *in vitro* és *in vivo* tumorelles hatásának vizsgálata és hatásmechanizmusuk feltérképezése.
- *TBC kutatások:* A *Mycobacterium tuberculosis* fertőzőtség 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 specifikálásának növelése peptidkonjugátumaik előállításával.
- *Immunkémiai kutatások:* A fent felsorolt betegségekhez kapcsolódó fehérjékből származó és módosított mesterséges peptid alapú “szuperantigének” 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

Új daunomicin-oligoarginin konjugátumcsaládot fejlesztettek ki. E vegyületekben a tumorelles szer különböző kovalens kötéssel (oxim vagy hidrazon illetve a korábban előállított négyzögsavdiamid) kapcsolódik 6 vagy 8 arginint tartalmazó oligopeptidhez. Meghatározták e konjugátumok *in vitro* stabilitását, fluoreszcens tulajdonságait, valamint citosztatikus hatását és a sejtfelvétel kinetikáját két sejtvonalon. Összefüggéseket állapítottak meg a konjugálásra alkalmazott kötés típusa, az oligoarginin rész hossza és a fenti kémiai illetve biológiai sajátosságok között. Tanulmányozták a sejtféleség befolyásoló hatását is. Megállapították, hogy a négyzögsav diamid illetve oxim kötéssel tartalmazó vegyületek stabilak, míg a hidrazon kötésből folyamatosan szabadul fel a hatóanyag. *In vitro* toxicitási illetve sejtfelvételi adatok alapján megállapították, hogy a daunomicin-konjugátumok hatása/sejtbeli felvétele a kötés savérzékenységétől és jelentős mértékben a sejt típustól függ. (A kutatásban résztvevő összes kutatók száma/ ebből a kutatócsoport tagjai: 6/5.)

Előállítottak olyan új peptid-konjugátumokat, amelyekben *M. tuberculosis* ellenes szer, isoniazid (INH) kapcsolódik a baktérium 16-kDa fehérjén azonosított T-sejt epitóp peptidhez

vagy oligotuftsin-származékhoz. Kétféle – egy direkt és egy bifunkciós reagenst magában foglaló - konjugálási módszert dolgoztak ki. Megállapították, hogy a hidrazid kötést tartalmazó konjugátum stabilitása nagyobb, mint a hidrazon kötést tartalmazó vegyületé. Megállapították továbbá, hogy az INH konjugátumok - függően a peptid szerkezetétől - a szabad izoniaziddal azonos hatást mutatnak *M. tuberculosis* H37Rv tenyészetben (4/1).

Új *in silico* módszerrel kiválasztott potenciális antituberkulotikumok mycobactericid hatását vizsgálták, és egyes hatékonyak bizonyult szerves kismolekula konjugációját valósították meg a hatóanyag oldékonyságának növelése és sejtbejutásának fokozása érdekében. Izolált humán sejteken (perifériás vérből származó monomorfonukleáris sejtek) toxicitási kísérleteket végeztek az alacsony MIC értékkel rendelkező származékokkal (6/3).

Peptidek biotinnal történő módosítására előállítottak olyan új, etilén-glikol egysége(ke)t tartalmazó távolságtartót, valamint biotin származékokat, amelyek kiválóan alkalmasak hidrofób oligopeptidek jelzésére, a vízdoldékonyság növelésére. A szilárd fázisú peptidszintézis körülményei között, az oligopeptid N-terminálisára beépíthető reagens család tagjai jelentős szerepet kaphatnak új, immunreakción alapuló kötődésvizsgálati technikák kialakításában (3/3).

Előállítottak olyan epitóp peptid – oligotuftsin biokonjugátumokat, amelyekben a herpes simplex virus D glikoproteinjéből származó epitóp, ⁹LKMADPNRFRGKDL²² ciklusba zárt formája kapcsolódik a hordozóhoz. E konjugátumok, valamint a ciklopeptid dimerjei antigenitását egy fehérjespecifikus monoklonális ellenanyag felhasználásával ELISA módszerrel vizsgálták. Megállapították, hogy a ciklizáció csökkenti az ellenanyagkötődést, amit jelentős mértékben ellensúlyozni képes a dimerizáció, illetve a hordozóhoz való kovalens kapcsolat. A konjugálás helye, valamint a konstrukció topológiája jelentősen meghatározza a konjugátumban jelenlevő epitóp ellenanyagkötődését (9/4).

A kalpain intracelluláris aktiválását gátolni képes két kalpasztain peptid térszerkezetét vizsgálva megállapították, hogy a peptidek vízben rendezetlenek, de magas alkoholtartalmú oldószerben illetve Ca²⁺ ion jelenlétében helikális térszerkezetet (5/3).

Elágazó láncú polipeptidek illetve konjugátumok szintézisére használt polilizin polimerek jellemzésére új módszert dolgoztak ki. Ennek keretében azt vizsgálták, hogyan hat a mátrix illetve a minta előkészítés módja e polimerek MALD-TOF tömegspektrometriás jellemzésére. Megállapították, hogy e módszer kiválóan alkalmazható a polilizin minták jellemzésére a megfelelően megválasztott kísérleti paraméterek mellett (6/4).

Új módszert dolgoztak ki savra érzékeny kötést tartalmazó konjugátumok HPLC kromatográfiás tisztítására vonatkozóan (6/5).

III. Hazai és nemzetközi kapcsolatok bemutatása

Hazai kapcsolatok: ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Fizikai Kémiai Tanszék, Immunológiai Tanszék, Biokémiai Tanszék; Matematikai Tanszék; BME, Szerves Kémiai Tanszék; SE Biofizikai és Sugáregészségügyi Intézet, Immunológiai, Sejtbiológiai és Genetikai Intézet, I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Központi Immunológiai Laboratórium; Pécsi Tudományegyetem Immunológiai és Biotechnológiai Intézet; Országos Onkológiai Intézet; MTA KK; 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 Health Sciences, University of Cape Town, South Africa; The Noguchi Institute, Tokyo, Japan.

Oktatás: PhD témavezetés (13 fő, ebből 5 fő védett), diploma-témavezetés (14 fő), tudományos diákköri témavezetés dolgozattal (5 fő). Fő- és speciális kollégiumok, gyakorlatvezetés, PhD előadássorozatok, szakdolgozat/PhD dolgozat bírálata, vizsgáztatás. Előadások tanár továbbképzés keretében. ERASMUS Oktatói és Hallgatói Mobilitás (Konstanz University).

IV. Fontosabb elnyert hazai és nemzetközi pályázatok rövid értékelése

NKTH (NKFP): Új projekt (NKTH-OTKA) indult, amely tumorellenes peptid konjugátumok előállításával és vizsgálatával foglalkozik (témavezető). Részvétel az ELTE eScience Regionális Egyetemi Tudásközpont programban (autoimmunbetegségek diagnosztikája, peptidkémiai kutatások), a Jedlik program keretében *M. tuberculosis* ellenes hatóanyagok kutatásában, valamint egy programban (szintetikus peptidok specifikus sejtadhéziós felületek, implantátumok bevonására) közreműködők. OTKA: Három programban (témavezető) folytatódott a kutatás (tumorellenes hatóanyagok célbajuttatása, *M. tuberculosis* ellenes szerek, autoimmun betegségek diagnosztikája és terápiája témakörökben). További két OTKA-programban (jelfeldolgozás a sejtben, neuropeptidok) folytatódott a kutatás (közreműködő). Új ETT projekt indult, amely tumorellenes hatóanyagok hatásmechanizmusának vizsgálatát tűzte ki célul (témavezető). Két TÉT programban folytatódik az együttműködés: a Magyar-Francia (témavezető) és a Magyar-Spanyol (témavezető) programokban.

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

1. Bartos Á, Hudecz F, Uray, K. A new water soluble 3,6,9-trioxaundecanedioic acid-based linker and biotinylating reagent. *Tetrahedron Letters*, 2009, 50: 2661-2663.
2. Horváti K, Mező G, Szabó N, Hudecz F, Bősze Sz. Peptide conjugates of therapeutically used antitubercular isoniazid – design, synthesis and antimycobacterial effect. *J. Pept. Sci.*, 2009, 15: 385–391.
3. Jakab A, Schlosser G, Fejlbrieff M, Welling-Wester S, Manea M, Vila-Perello M, Andreu D, Hudecz F, Mező G. Synthesis and antibody recognition of cyclic epitope peptides, together with their dimer and conjugated derivatives based on residues 9-22 of herpes simplex virus type 1 glycoprotein D. *Bioconjugate Chemistry*, 2009, 20: 683-692.
4. Miklán Zs, Orbán E, Csík G, Schlosser G, Magyar A, Hudecz F, Daunomycin–oligoarginine conjugates: synthesis, characterization, and effect on human leukemia and human hepatoma cells new daunomycin–oligoarginine conjugates: synthesis, characterization, and effect on human leukemia and human hepatoma cells. *Biopolymers*, 2009, 92: 489-501.
5. Szabó I, Manea M, Orbán E, Csámpai A, Bősze Sz, Szabó R, Tejada M, Gaál D, Kapuvári B, Przybylski M, Hudecz F, Mező G, Development of an oxime bond containing daunorubicin-gonadotropin-releasing hormone-III conjugate as a potential anticancer drug. *Bioconjugate Chemistry*, 2009, 20: 656-665.

VI. A kutatóhely 2009. évi tudományos teljesítményének főbb mutatói

A kutatócsoport neve: MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

Átlagléttség ¹ :	7	Ebből kutató ² :	6
PhD, kandidátus:	5	MTA doktora:	1
Az intézethez kötődő akadémikusok száma ³ :		levelező tag:	0
rendes tag:			0
35 év alatti, intézeti állományban levő fiatal kutatók száma:			1
			2
Az év folyamán megjelent összes (tud. és ismeretterjesztő) publikáció száma ⁴ :			19
Az év folyamán megjelent összes tudományos publikáció száma ⁵ :			19
<i>Ebből</i> impakt fakt. publ, térkép magyarul:	0	idegen nyelven:	15
nem impakt fakt. publikáció magyarul:	3	idegen nyelven:	1
összesített impakt faktor ⁶ :	49,768	összes hivatkozás száma ⁷ :	297
összes hivatkozás száma önidézetek nélkül:			222
<i>Magyarul</i> könyv ⁸ /atlasz:	0	könyvfejezet:	0
<i>Idegen</i> nyelven könyv/atlasz:	0	könyvfejezet:	0
		jegyzet:	0
		jegyzet:	0
Tud. fokozat megszerzése ⁹ : PhD:	1	MTA doktora:	0
		levelező tag:	0
		rendes tag:	0
Nemzeti úton megadott oltalmak száma ¹⁰ :	0	külföldön ¹¹ :	0
Nemzetközi rendezvényen tartott tudományos szóbeli előadások száma ¹² :	11	posztterek száma ¹² :	13
Tanácsadói tevékenységek száma ¹³ :			0
Nemzetközi tud. bizottsági tagság:	0	Nemzetközi folyóirat szerk. tagság:	0
Rendszeres hazai felsőfokú oktatási tevékenységet végzők száma ¹⁴ :			6
TDK munkát készítő hallgatók száma:	5	Diplomamunkát(BSc):	5
Diplomamunkát(MSc):	9	PhD-t:	11
Felsőfokú graduális és posztgraduális oktatott órák száma ¹⁵ :			0
Az időszak folyamán a teljes költségvetési támogatás összege ¹⁶ :			33,10 MFt
Fiatal kutatói álláshelyek száma ¹⁷ :	1	Teljes saját bevétel ¹⁸ :	116,7 MFt
Saját szabadalmi és szerzői jogi bevétel ¹⁹ :			0 MFt
OTKA forrásból a tárgyévre vonatkozó bevétel:			28,10 MFt
NKFP pályázati forrásból a tárgyévre vonatkozó bevétel:			87,60 MFt
Egyéb NKTH pályázati forrásból a tárgyévre vonatkozó bevétel:			1 MFt
ÚMFT pályázati forrásból a tárgyévre vonatkozó bevétel ²⁰ :			0 MFt
Egyéb hazai pályázati témákból a tárgyévre vonatkozó bevétel:			0 MFt
EU forrásból a tárgyévre vonatkozó bevétel:			0 MFt
Egyéb nemzetközi forrásból a tárgyévre vonatkozó bevétel:			0 MFt
Nem pályázati külső megrendelés keretében kapott bevétel:			0,5 MFt