

**A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KUTATÓHELYEINEK
2012. ÉVI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI**

I.

Matematika és természettudományok

Budapest
2013

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

Szarka László főosztályvezető

Herczeg György
Haranginé Lukács Réka
Redler László
Sugár Éva

Idei Miklós

MTA–ELTE PEPTIDKÉMIAI KUTATÓCSOPORT

Hudecz Ferenc, az MTA levelező tagja
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: <http://peptid.chem.elte.hu>

I. A kutatóhely fő feladatai 2012-ben

Biológiailag aktív peptidek, peptid-kimérák és peptid konjugátumok tervezése, szintézise, új szerkezet-funkció/hatás összefüggések törvényszerűségeinek feltárása, terápiás alkalmazás és diagnosztikumok kifejlesztése céljából. Szintetikus peptid-antigének, illetve gyógyszerhatóanyagok kutatása sokakat érintő betegségek (pl. tumor, TBC, autoimmun betegségek) korai diagnózisa és/vagy gyógyítása céljából. A kutatási tevékenységre három témakör jellemző:

Immunkémiai kutatások: A fenti betegségekhez kapcsolódó fehérjékből az ellenanyag válasz kiváltásáért felelős szakaszok (B-sejt epitópok), illetve a sejtes immunválasz létrejöttéért felelős régiók (T-sejt epitópok) azonosítása, a fehérjék antigénszerkezetének feltérképezése autoimmun betegségekben (pl. filaggrin, desmoglein), fertőzéssel szembeni (pl. *M. tuberculosis*), illetve tumorelles (pl. mucin glikoproteinek) immunválasz kiváltásában szerepet játszó fehérjékben. Az epitópfunkció megjelenéshez vezető szerkezeti/biokémiai tényezők tanulmányozása. Az epitóp peptidek kémiai szerkezetének módosításával mesterséges „szuperantigének” szintézise diagnosztika és/vagy szintetikus vakcina kifejlesztése céljából.

Kemoterápiai kutatások: Antimikrobiális vegyületek (pl. antituberkulotikumok, antivirális szerek) és *Leishmania* parazitafertőzés ellenes szerek, valamint daganatgátlók konjugátumainak előállítására célbajuttató peptidek felhasználásával. A célsejteken (tumorsejtek, fertőzött sejtek), illetve azokon belül előforduló struktúrák és ligandumaik elemzése. Klinikai használatban levő (pl. vinkaalkaloidok, izoniazid), illetve új, részben általunk azonosított kemoterápiás vegyületek (pl. ferrocén származékok), enzim aktivátor/inhibitor peptidek és azok szelektivitását/sejtbejutását elősegítő célfelismerő struktúrát (pl. hormon, CPP) tartalmazó biokonjugátumok tervezése, szintézise. A konjugátumok *in vitro* és *in vivo* hatásának és hatásmechanizmusának feltérképezése.

Neuropeptidok kutatása: Opiát-, illetve nociceptin receptoron ható természetes peptid ligandok (antagonisták, agonisták) és analógjaik előállítására az opioid peptidek evolúciós változékonyságának vizsgálata céljából, valamint heteromer receptor-komplexen ható bivalens peptid ligandok és származékaik szintézise és funkcionális jellemzése.

Részvétel a felsőoktatásban (BSc, MSc, PhD) előadóként, gyakorlatvezetőként és témavezetőként, a tehetséggondozásban (TDK-témavezetés), a természettudományos ismeretterjesztésben.

II. A 2012-ben elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

a) Kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

A vastagbél karcinómával kapcsolatos MUC2 glikoproteinen korábban lokalizált lineáris B-sejt epitóp „mag” régiójának szerkezeti módosításával tisztázták az egyes aminosavrészek szerepét az ellenanyag felismerésben. Megállapították, hogy a Thr¹⁹ Pro kivételével bármilyen aminosavra kicserélhető a kötődés csökkenése nélkül. A Gly²⁰ mérete miatt csak hasonlóan kisméretű aminosavakra cserélhető, de annak ellenére, hogy a Gly nem királis aminosav, kizárólag L-aminosav pótolhatja a szekvenciában. A Thr²¹ és a Gln²² szerepe a legfontosabb az epitópon belül, ezen aminosavak még hasonló méretű és karakterű aminosavakkal is csak a kötődés erősségének jelentős csökkenése árán helyettesíthetőek. Koronáriás szívbetegségben (CHD) és gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő betegek szérumellenanyag specifikását hasonlították össze egészséges kontroll személyekével, tühegyen előállított humán és

mikobakteriális hőszokkfehérjék szekvenciáját lefedő dekapeptidek segítségével. A kötődésvizsgálatok alapján megállapították, hogy az epitóprégiók elhelyezkedése a fehérje felszínén szignifikáns különbséget mutatott a két betegség között.

Szintetizáltak hét új, a 4-es pozícióban rövid zsírsavval szubsztituált Lys(Ac) aminosavszármazékot tartalmazó GnRH-III hormon daunomicin konjugátumot. Összehasonlító *in vitro* vizsgálatokban megállapították, hogy a butánsavval acilezett származékok sejtbejutása és citosztatikus hatása mindkét vizsgált tumorsejtvonalon kiemelkedő volt. A kedvező receptorkötődési és lizoszomális enzimekkel szemben mutatott stabilitási adatok alapján *in vivo* kísérleteket terveznek tumoros egereken.

Előállítottak olyan új biokonjugátumokat, amelyekben egy 12-tagú hormon sajátosságú oligopeptidhez kétféle tumorellenes szer (metotrexát és daunomicin) kapcsolódik kovalens kötéssel. Mind a szintézis stratégia kidolgozása, mind pedig a multifunkciós konjugátum szélesebb, *in vitro* tapasztalt hatás-spektruma jelentős új tudományos felismerés.

In silico dokkolási módszerekkel, a dUTPáz kulcsenzimhez való kötődés alapján azonosítottak több új, potenciálisan *M. tuberculosis* baktérium ellenes hatású molekulát. Az *in vitro* kísérletekben hatékonyan bizonyult vegyületek (pl. TB5) származékait hordozó oligopeptiddel konjugálták. Megállapították, hogy *M. tuberculosis* baktériummal fertőzött makrofág kultúrában a konjugátum jelentős antituberkulotikus hatást mutat, ami összefüggésben volt azzal, hogy a megfelelően megválasztott peptid komponens jelenléte drámai mértékben megnövelte a TB5 sejtbejutásának mértékét.

b) Tudomány és társadalom

2012-ben a „Magyar tudomány napja” rendezvényhez kapcsolódóan két előadás hangzott el középiskolákban (Veres Pálné Gimnázium, Nagy László Általános Iskola és Gimnázium), és egy a Richter G. Vegyészeti Gyár Nyrt. „Kutatási Fórumán”. Az ELTE fordított TDK-rendezvényen három előadásra került sor. Cikk jelent meg a Természet Világa folyóiratban. A csoportból heten vettek részt külföldi (FP7, ANR, Israeli Science Foundation, UEFISCDI) és hazai (OTKA, MTA) kutatási pályázatok, valamint nemzetközi folyóiratba beküldött kéziratok bírálatában. A csoport magyar/angol nyelvű honlapja folyamatosan kiegészülve segíti a párbeszédet.

III. A kutatóhely hazai és nemzetközi kapcsolatai 2012-ben

Közös publikációval, kutatási projekttel dokumentált hazai kapcsolatok: ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Szervetlen Kémiai Tanszék, Fizikai Kémiai Tanszék, Immunológiai Tanszék, Számítógéptudományi Tanszék; Corvinus Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszék; SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika; Országos Onkológiai Intézet; Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet; MTA TTK Kémiai Kutatóközpont, MTA SZBK Biokémiai Intézet; ORFI; Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Vegytani Tanszék; Soft Flow Hungary Kft; Richter G. Vegyészeti Gyár Rt.

Közös publikációval, kutatási projekttel dokumentált nemzetközi kapcsolatok: Department of Experimental and Health Sciences, Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain; Cell Biology, Purpan Medical School, Toulouse III University, France; Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, Konstanz University, Germany; Department of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University, Prague, The Czech Republic; Institute of Biochemistry, CNR, Napoli, Italy.

Tudományos célú utazások: konferencia kiutazások, valamint a kétoldalú közös kutatások folytatását célzó rövid tanulmányutak (5 nap – 1 hónap). A kutatócsoport négy tagja, valamint négy PhD hallgató összesen 14 alkalommal utazott külföldre (Belgium, Olaszország, Franciaország, Németország, Nagy-Britannia, Spanyolország, Japán). Vendégkutatóként a

csoportban 7 látogatót (Department of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University, Prague, The Czech Republic; Institute of Protein Research, CNR, Napoli, Italy; CNRS-Toulouse III, University, France) fogadtak 1-2 hét időtartamra. A csoport hét tagja mutatta be eredményeit nyolc nemzetközi konferencián: Polymers in Medicines, Prague, The Czech Republic; 1st COST Workshop, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy; 12th Chinese International Peptide Symposium, Shenyang, China; 32nd European Peptide Symposium, Athens, Greece; EACR-22, Barcelona, Spain; 13th Naples Workshop on Bioactive Peptides, Napoli, Italy; 2nd Irish Peptide Workshop, University of Ulster, Coleraine, Ireland; 2nd International Conference on the “Perspectives of Cell Signaling and Molecular Medicine” Kolkata, India.

Oktatás: PhD témavezetés (8 fő), diploma-témavezetés (13 fő), tudományos diákköri (TDK) témavezetés (3 fő). Fő- és speciális kollégiumok, gyakorlatvezetés (biológia BSc, kémia BSc, környezettudomány BSc, vegyész MSc), PhD előadások, TDK/szakdolgozat/PhD dolgozat bírálata, vizsgáztatás. ERASMUS Oktatói/Hallgatói mobilitás.

IV. A 2012-ben elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok rövid bemutatása

Az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport további (2012-2016) munkáját segíti az elnyert MTA projekt. Csatlakoztak egy új EU COST „Chemical approaches to targeting drug resistance in cancer stem cells” kutatáshoz (2012–2015) (MC tag). Egy új OTKA-program indult, amely a komplementrendszer aktiválódási mechanizmusával foglalkozik (közreműködő). A csoport részt vett az ELTE TÁMOP kutatóegyetemi program megvalósításában (peptidkémiai kutatások). Egy ANR-NKTH és két OTKA-program (témavezető) folytatódott (tumorellenes hatóanyagok célbajuttatása, *M. tuberculosis* ellenes szerek). További öt OTKA-programban (pl. neuropeptidek, reumatoid arthritis, LH-RH ligandok) folyt együttműködés (közreműködő). Folytatódott a két NKTH-TÉT (magyar–spanyol, magyar–dél-afrikai) és az MTA-CNR program (mindháromban témavezető).

V. A 2012-ben megjelent jelentősebb tudományos publikációk

1. Dernovics M, Vass A, Németh A, Magyar A: Synthesis and application of a Sec2-containing oligopeptide for method evaluation purposes in selenium speciation. *Talanta*, 99: 186-193 (2012)
2. Füst G, Uray K, Bene L, Hudecz F, Karádi I, Prohászka Z: Comparison of epitope specificity of anti-heat shock protein 60/65 IgG type antibodies in the sera of healthy subjects, patients with coronary heart disease and inflammatory bowel disease. *Cell Stress And Chaperons*, 17:(2) 215-227 (2012)
3. Hegedüs R, Manea M, Orbán E, Szabó I, Kiss É, Sipos É, Halmos G, Mező G: Enhanced cellular uptake and *in vitro* antitumor activity of short-chain fatty acid acylated daunorubicin-GnRH-III bioconjugates. *European J. Medicinal Chemistry*, 56: 155-165 (2012)
4. Horváti K, Bacsá B, Szabó N, Dávid S, Mező G, Grolmusz V, Vértessy B, Hudecz F, Bősze Sz: Enhanced cellular uptake of a new, *in silico* identified antitubercular candidate by peptide conjugation. *Bioconjugate Chemistry*, 23:(5) 900-907 (2012)
5. Manea M, Tóvári J, Tejada M, Schulcz Á, Kapuvári B, Vincze, B, Mező G: *In vivo* antitumour effect of daunorubicin-GnRH-III derivative conjugates on colon carcinoma-bearing mice. *Anti-cancer Drugs*, 23:(1) 90-97 (2012)
6. Mihala N, Hudecz F: Amino acid and peptide bioconjugates. In: *Amino Acids, Peptides and Proteins: Vol 37*, (Eds.: E. Farkas, M. Ryadnov), Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2012, pp. 1-39.
7. Uray K, Hudecz F: Effect of core epitope modification on the antibody recognition of a MUC2 mucin peptide. *Molecular Diversity*, 16: 103-112 (2012)