

2014.04.09.

**A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KUTATÓHELYEINEK
2013. ÉVI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI**

I.

Matematika és természettudományok

Budapest
2014

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

Szarka László főosztályvezető

Aros Emese
Bodnár Andrea
Herczeg György
Redler László
Sugár Éva

Idei Miklós

MTA–ELTE PEPTIDKÉMIAI KUTATÓCSOPORT

kutatócsoport-vezető: 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: peptid.chem.elte.hu
a kutatócsoport megalakulásának időpontja: 2012. 01. 01.

I. A kutatóhely fő feladatai 2013-ban

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 (például tumor, TBC, autoimmun betegségek) korai diagnózisa és/vagy gyógyítása céljából. A 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 (például filaggrin, desmoglein), fertőzéssel szembeni (például M. tuberculosis), illetve tumorelles (például 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 (például antituberkulotikumok, antivirális szerek) és Leishmania parazitafertőzés ellenes szerek, valamint daganatgátlók konjugátumainak előállítás, célbajuttató peptidek felhasználásával. A célsejteken (tumorsejtek, fertőzött sejtek), illetve azokon belül előforduló struktúrák és ligandumaik elemzése. Klinikai használatban levő (például vinkaalkaloidok, izoniazid), illetve új, részben általuk azonosított kemoterápiás vegyületek (például ferrocén származékok), enzim aktivátor/inhibitor peptidek és azok szelektivitását/sejtbejutását elősegítő célfelismerő struktúrát (például 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 előállítás 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); a természettudományos ismeretterjesztésben.

II. A 2013-ban elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

a) Kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

A pemphigus vulgaris, autoimmun hólyagos bőrbetegségben a keratinocitákat összetartó, a cadherin fehérjecsaldába tartozó desmoglein 1, illetve 3 fehérje ellen irányul a B- és T-sejtes immunválasz. Predikciós analízissel, majd a fehérjéket lefedő, egymással részben átlapoló – tūhegyen előállított – pentadekapeptidek és betegekben származó szérumból minták segítségével öt, illetve négy olyan lineáris ellenanyag epitópot azonosítottak, amelyekkel szemben specifikus ellenanyagválasz indukálódott.

A rheumatoid arthritis autoimmun betegség kialakulásában szerepet játszó filaggrin egyik B-sejt epitópját, illetve epitórégióját leképező oligopeptidekkel, illetve biotinnal képzett konjugátumaik összehasonlító vizsgálatával megállapították, hogy az epitóp pentapeptid ellenanyag kötődése függ a biotin pozíciójától: az *N*-terminálison elhelyezett biotin gátolta, míg a *C*-terminálison jelenlevő biotin nem befolyásolta a kölcsönhatást. Ugyanakkor az epitóprégiót tartalmazó 19-mer peptid esetében a biotin helyzete nem befolyásolta az ellenanyag-felismerést. Megfigyelték továbbá, hogy ez a különbség a biotin konjugátumok ECD spektrumaiban észlelt eltérésekkel összhangba hozható, értelmezhető.

Szintetizáltak három új, diszulfid-kötést tartalmazó GnRH-III hormon származék dimer konjugátumát, amelyben a peptidhez daunomicin kapcsolódik oxim kötéssel. A konjugátumok stabilnak mutatkoztak humán szérumban és tripszinnel, pepszinnel szemben. Lizoszomális enzimek jelenlétében stabilabbak voltak, mint a megfelelő monomer konjugátumok.

Összehasonlító *in vitro* vizsgálatokban MCF-7 humán emlő sejtvonalon a dimer konjugátumok citosztatikus hatása nagyobb volt a monomer konjugátumokénál.

Szubsztrát szekvencián alapuló, új, azapeptid szerkezetű enzim inhibitorokat állítottak elő.

ECD vizsgálatok és izolált cisztein proteázokkal végzett kísérletek alapján megállapították, hogy a P4 és a P5' pozíciókban levő aminosavak mineműsége meghatározó. A kalpain izoformákat (μ és m) az azapeptidek – szerkezetüktől függő mértékben – gátolták.

Előállítottak olyan új konjugátumokat, amelyekben kationos (SAK) vagy amfoter (EAK) sajátságú elágazó láncú polipeptidhez, tioéter kötéssel – oligopeptid távtartón keresztül – methotrexát (MTX) kapcsolódik. A konjugátumok *in vitro* citotoxikus/citosztatikus, Leishmania parazita ellenes, valamint kemotaktikus hatása függ a konjugátumok szerkezeti sajátságaitól: a polipeptid oldalláncok *N*-terminális aminosav részének a mineműségétől (Ser vs Glu) és a MTX kapcsolódásának módjától (alfa- vagy gamma-amid kötés).

b) Tudomány és társadalom

Két cikk jelent meg a Természet Világa folyóiratban. Egy előadás hangzott el a Richter G. Vegyészeti Gyár Nyrt „Kutatási Tanácsában”, egy az MTA Tudósklubban. Az ELTE fordított TDK rendezvényén három előadásra került sor. Az ELTE „Alkimia – ma” programjában egy előadás volt. A csoportból hatan vettek részt külföldi (például ANR, ERA-NET) és hazai (például OTKA, MTA, Apáczai Csere János Doktoranduszi Ösztöndíj) kutatási pályázatok, valamint nemzetközi folyóiratba (például PLOS One, Bioconjugate Chem., Eur. J. Med. Chem., Int. J. Cancer) beküldött kéziratok bírálatában. A csoport magyar/angol nyelvű honlapja megújulva segíti a párbeszédet.

III. A kutatóhely hazai és nemzetközi kapcsolatai 2013-ban

Közös publikációval, kutatási projekttel dokumentált hazai kapcsolatok: ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Szervetlen Kémiai Tanszék, Fizikai Kémiai Tanszék, Immunológiai Tanszék; SE Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Biofizikai és Radiológiai Intézet; BME Szerves kémiai és Technológiai Tanszék, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék; Országos Onkológiai Intézet; Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet; MTA TTK Kémiai Kutatóközpont, MTA SZBK Biokémiai Intézet; ORFI; Debreceni Egyetem, Biofarmácia Tanszék, Tüdőgyógyászati Klinika; Soft Flow Hungary Kft; Richter G. Vegyészeti Gyár Rt.

Közös publikációval, kutatási projekttel dokumentált nemzetközi kapcsolatok: Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid, 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 Univ., Prague, The Czech Republic; Inst. of Biochemistry, CNR, Napoli, Italy; Inst. of Infectious Disease and Molecular Medicine, Univ. of Cape Town, South Africa.

Tudományos célú utazások: konferencia kiutazások, valamint a kétoldalú közös kutatások folytatását célzó rövid tanulmányutak (5 nap – 1 hónap). A kutatócsoport öt tagja, valamint két PhD/MSc-hallgató összesen 12 alkalommal utazott külföldre (Csehország, Japán, Olaszország, Lengyelország, Németország, Spanyolország, USA, Portugália, Románia).

Vendégkutatóként 7 látogatót fogadtak a csoportban 1–12 hétre a következő kutatóhelyekről: Dep. of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles Univ., Prague, The Czech Republic; Inst. of Protein Research, CNR, Napoli, Italy; École Normale Supérieure, Université Lyon, France; Sunnybrook Research Institute, Univ. Toronto, Canada, Tokai Univ. Tokyo, Japan.

A csoport hat tagja mutatta be eredményeit nyolc nemzetközi konferencián: 8th Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Lublin, Poland; 1st Working Group Meeting, Porto, Portugal; 2nd Working Group Meeting, Warsaw, Poland; 23rd American Peptide Symposium, Koa Island, USA; 5th European Conference on „Chemistry for Life Sciences”, Barcelona, Spain; 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium, Osaka, Japan; 7th International Workshop of the Fachgruppe „Affinity-Mass Spectrometry” Konstanz, Germany; XIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Nagybánya (Baia Mare), Románia.

Oktatás: PhD-témavezetés (10 fő), diploma-témavezetés (12 fő), tudományos diákköri (TDK) témavezetés (6 fő). Fő- és speciális kollégiumok, gyakorlatvezetés (biológia BSc, kémia BSc, környezettudomány BSc, vegyész MSc), PhD-előadások, TDK/szakdolgozat/PhD-dolgozat bírálata, vizsgáztatás.

IV. A 2013-ban elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok rövid bemutatása

Öt új OTKA program – köztük egy-egy PD, illetve konzorciális – indult, amelyek új biokonjugátumok kutatásával, tumorelles, illetve M. tuberculosis fertőzőtség kimutatására, illetve terápiájára alkalmas vegyületekkel, a B-sejtek és epitópok immunszabályozásban betöltött szerepével foglalkozik (mind témavezető, összesen mintegy 150 M Ft támogatással). Egy további, induló OTKA program (közreműködő) pedig biopolimerek és sejtmembrán kölcsönhatással foglalkozik. 1 fő kétéves MTA posztdoktori ösztöndíjat nyert el és csatlakozott a csoporthoz. Egy NKTH-TÉT (magyar–francia) és egy MTA-CNR program (mindkettőben témavezető) indult el.

V. A 2013-ban megjelent jelentősebb tudományos publikációk

1. Babos F, Szarka E, Nagy Gy, Majer Zs, Sármay G, Magyar A, Hudecz F: The role of N- or C-terminal biotinylation in antibody recognition of citrullin containing filaggrin epitope peptides in Rheumatoid arthritis. *Bioconjugate Chemistry*, 24: 817-827 (2013)
2. Bánóczy Z, Tantos Á, Farkas A, Majer Zs, Dókus LE, Tompa P, Hudecz F: New m-calpain substrate-based azapeptide inhibitors. *J. Peptide Science*, 19: 370-376 (2013)
3. Díaz E, Kőhidai L, Ríos A, Silva A, Vanegas O, Szabó R, Mező G, Hudecz F: Ponte Sucre A. *Leishmania Braziliensis*: Cytotoxic, cytostatic and chemotactic effects of poly-lysine-methotrexate-conjugates. *Experimental Parasitology*, 135: 134–141 (2013)
4. Manea, M., Mező G: lGnRH-III -- a promising candidate for anticancer drug development. *Protein Pept Lett.*, 20: 439-49 (2013)
5. Mező G: Peptide and protein based pharmaceuticals. *Amino Acids, Peptides and Proteins*, 38: 203-252 (2013)
6. Misják P, Bősze S, Horváti K, Pásztói M, Pálóczy K, Holub M C, Szakács F, Aradi B, György B, Szabó T G, Nagy G, Glant T T, Mikecz K, Falus A, Buzás EI: The role of citrullination of an immunodominant proteoglycan (PG) aggrecan T cell epitope in BALB/c mice with PG-induced arthritis. *Immunol Lett.*, 152: 25-31 (2013)