

**A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KUTATÓHELYEINEK
2014. ÉVI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI**

I.

Matematika és természettudományok

*A „Tájékoztató az akadémiai kutatóhelyek 2014. évi tudományos tevékenységéről”
c. közgyűlési előterjesztés
1a. melléklete*

Budapest
2015

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
Tóth Ágnes

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: <http://peptid.chem.elte.hu>
a kutatócsoport megalakulásának időpontja: 2012. 01. 01.

I. A kutatóhely fő feladatai 2014-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/biokémiiai 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* parazita-fertőzés ellenes szerek, valamint daganatgátlók konjugátumainak előállítására célbajuttató peptidek felhasználásával. A célsejteken (tumorsejtek, fertőzött sejtek), illetve azokon belül előforduló struktúrák és ligandumok 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 előállítása 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 téma-vezetőként, a tehetséggondozásban (TDK témavezetés), a természettudományos ismeretterjesztésben.

II. A 2014-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 szakasz (¹⁶PTPTGTQ²²) ellenanyag-felismerésének vizsgálata céljából előállítottak

N-acetyl-galactosamine modified oligopeptides. Monoclonal antibody-mediated binding assays, as well as the conformational ECD spectroscopy analysis, showed that glycosylation of the amino acid sequence affects the binding, and the conformation. The Thr¹⁹ amino acid in the side chain of glycosylation increased, while the Thr¹⁷ amino acid modification did not change, while the *N*-acetyl-galactosamine presence in the Thr²² side chain completely abolished the binding of the ¹⁶PPTGTQ²² epitope specific antibody. This result can help in the design of suitable synthetic antigens/immunogens.

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease in which Arg is replaced by Cit in filaggrin, vimentin, and collagen B-segment epitopes, and epitope-specific oligopeptides, and the C-terminal biotin-conjugated oligopeptides synthesis was investigated. In this study, the binding of the oligopeptides to RA patients and healthy autoantibody profile was investigated. It was found that the filaggrin, vimentin and collagen C-terminal epitope panel, which contains the filaggrin discovered by the authors, the TXGRS³¹⁵ peptide, and the cyclic peptide – „hamis” negative control, is a significant part of the RA patients.

New, L- or D-epoxysuccinyl (Eps) containing, peptide type, enzyme inhibitor was designed and synthesized. Two different isomers were synthesized (1 vs. 2). The molecular modeling analysis showed that the inhibition (the binding to the enzyme) of the Eps configuration is possible.

We designed a new biokonjugátum, which contains two isoniazid (INH) molecules linked to the palmitoyl side chain of the oligopeptide carrier by covalent bond. It was found that the conjugate *in vitro* M. tuberculosis (H37Rv) inhibitory activity is higher than the free INH activity and the conjugate shows cytotoxic and hemolytic activity. The biological activity enhancement of PLGA (poly(lactide-co-glycolide)) nanocapsule conjugate - *in vivo* experiment, infected mice, and clinical use of INH - more effective chemotherapy was demonstrated.

b) Tudomány és társadalom

Participation in the V. National Chemistry Problem Solving Competition (ELTE) organization. A life interview was conducted with Prof. Richter G. (Chemical Institute, Nyrt.). The ELTE „Alkimia – ma” program had a lecture. The group members participated in international (pl. FRM, FP8, Akabori) and domestic (pl. OTKA, MTA Lendület, Eötvös Collegium) research grants, and international journals (pl. PLoS ONE, Eur. J. Med. Chem., Tetrahedron Letters) publications. The group website is updated to help the members.

III. A kutatóhely hazai és nemzetközi kapcsolatai 2014-ben

Common publications, research projects, and contacts: ELTE Szerves Kémiai Tanszék, Szervetlen Kémiai Tanszék, Analitikai Tanszék, Fizikai Kémiai Tanszék, Immunológiai Tanszék; SE, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Biofizikai és Radiológiai Intézet; BME Szerves kémiai és Technológiai Tanszék; Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar, Élelmiszertudományi Kar, Alkalmazott Kémia Tanszék; Debreceni Egyetem, PET Centrum, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék; Országos Onkológiai Intézet; Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet; MTA TTK, MTA SZBK Biokémiai Intézet; ORFI.

Közös publikációval, kutatási projekttel dokumentált nemzetközi kapcsolatok: Cell Biology, Purpan Medical School, Toulouse III University, France; Department of Chemistry, Konstanz University, Germany; Department of Chemistry University of Bielefeld, Germany; Department of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University, Prague, The Czech Republic; Nencki Institute of Experimental Biology, Warsaw, Poland; Institute of Biosciences and Bioresources, CNR, Napoli, Italy; The Noguchi Institute, Tokyo, Japan, Institute of Glycoscience, Tokai University, Japan;

Tudományos célú utazások: konferencia kiutazások, valamint a kétoldalú közös kutatások folytatását célzó rövid tanulmányutak (5 nap – 1 hónap). A kutatócsoport négy tagja, valamint két PhD/MSc hallgató összesen 8 alkalommal utazott külföldre (Csehország, Franciaország, Korea, Olaszország, Peru). Vendégkutatóként a csoportban 5 látogatót (Department of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University, Prague, The Czech Republic; Institute of Protein Research, CNR, Napoli, Italy; Ecole Normale Supérieure, Université Lyon, France, Nencki Institute of Exp. Biology, Polish Academy of Sciences, Kyoto Pharmaceutical University, Japan) fogadtak 1-13 hét időtartamra. A csoport hét tagja és négy PhD hallgató mutatta be eredményeit kilenc nemzetközi konferencián: 7th Annual World Protein and Peptide Conference, PepCon-2014, Dalian, China; 11th International Symposium on GnRH. Salzburg, Austria; 33rd European Peptide Symposium, Sofia, Bulgaria; 14th Naples Workshop, Italy; Peptides in Paris Symposium, University of Cergy-Pontoise, France; 20th International Mass Spectrometry Conference, Genf, Switzerland; XX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár (Cluj), Románia; SCT-SF Nano Joint Meeting, Paris; COST meeting, Puerto de la Cruz, Spain.

Oktatás: PhD témavezetés (9 fő), BSc/MSc diploma-témavezetés (11 fő), tudományos diákköri (TDK) témavezetés (5 fő). Fő- és speciális kollégiumok, gyakorlatvezetés, szakmai gyakorlat (biológia BSc, kémia BSc, környezettudomány BSc, vegyész MSc), PhD előadások, TDK/szakdolgozat/PhD dolgozat bírálata, vizsgáztatás.

IV. A 2014-ben elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok rövid bemutatása

A „Horizon 2020” program Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks (ITN-ETN) keretében, konzorcium tagjaként támogatást nyertek tumorellenes hatású peptid-konjugátumok kutatására, PhD program kialakítására (400 E EUR, 2015-2018). Az MTA MedInProt program, valamint az ELTE TTK támogatásával lehetőséget kaptak két kisebb műszer beszerzésére, valamint műszerhasználatra (10 M Ft). Egyik munkatársuk kétéves MTA posztdoktori ösztöndíjat nyert el és csatlakozott a csoporthoz. Folytatódott öt, a kutatócsoport tagjainak témavezetésével korábban elindult OTKA program – köztük egy-egy PD, illetve konzorciális – végrehajtása, valamint három olyan további OTKA kutatás, amelyben a csoport tagjai közreműködőként vesznek részt. Folytatódott az NKTH-TÉT (magyar-francia) és az MTA-CNR program (mindkettőben témavezető) megvalósítása.

V. A 2014-ben megjelent jelentősebb tudományos publikációk

1. Dókus LE, Menyhárd DK, Tantos Á, Hudecz F, Bánóczy Z: Probing of primed and unprimed sites of calpains: Design, synthesis and evaluation of epoxysuccinyl-peptide derivatives as selective inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 82:274-280 (2014)

2. Horváti K, Bacsa B, Kiss É, Gyulai G, Fodor K, Balka Gy et al. (4, Hudecz F, Bősze Sz): Nanoparticle encapsulated lipopeptide conjugate of antitubercular drug isoniazid: in vitro intracellular activity and in vivo efficacy in a guinea pig model of tuberculosis. *Bioconjugate Chemistry*, 25:2260-2268 (2014)
3. Schreier VN, Pethő L, Orbán E, Marquardt A, Petre BA, Mező G, Manea M: Protein expression profile of HT-29 human colon cancer cells after treatment with a cytotoxic daunorubicin-GnRH-III derivative bioconjugate. *PLoS ONE*, 9:e94041 (2014)
4. Szarka E, Babos F, Magyar A, Huber K, Szittner Z, Papp K et al. (12, Hudecz F): Recognition of new citrulline containing peptide epitopes by autoantibodies produced in vivo and in vitro by B cells of rheumatoid arthritis patients. *Immunology*, 141:181-191 (2014)
5. Uray K, Mizuno M, Inazu T, Goto K, Hudecz F: The effect of glycosylation on the antibody recognition of a MUC2 mucin epitope. *Biopolymers*, 102:390-395 (2014)
6. Uray K, Hudecz F: Peptide epitopes: Identification and structural modifications of synthetic antigens. E Farkas, M Ryadnov (szerk.) In: *Amino Acids, Peptides and Proteins*, Royal Society of Chemistry, London, 39:68-113 (2014)