

**A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA  
KUTATÓHELYEINEK  
2015. ÉVI TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI**

I.

Matematika és természettudományok

Budapest  
2016

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

Balla Andrea főosztályvezető

Aros Emese  
Bodnár Andrea  
Herczeg György  
Redler László  
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 2015-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 (például 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 immunválaszért felelős régiók (T-sejt epitópok) azonosítása, a fehérjék antigénszerkezetének feltérképezése autoimmun betegségekben (például filaggrin, desmoglein), fertőzéssel szembeni (például *M. tuberculosis*), illetve tumorelleses (például mucin) immunválaszban szerepet játszó fehérjékben. Az epitópfunkció megjelenéséhez vezető szerkezeti tényezők tanulmányozása. Az epitóp peptidek szerkezetének módosítása „szuperantigének” szintézise diagnosztika és/vagy szintetikus vakcina céljából.

*Kemoterápiai kutatások:* Antimikrobiális vegyületek (például antituberkulotikumok) és Leishmania parazitafertőzés ellenes szerek, daganatgátlók konjugátumainak előállítására célbajuttató peptidek felhasználásával. A célsejteken (tumorsejtek, fertőzött sejtek), illetve azokon belül előforduló struktúrák és ligandumok 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 struktúrák (például hormon, CPP) és biokonjugátumok tervezése, szintézise. A konjugátumok *in vitro* és *in vivo* hatásának és hatásmechanizmusának feltérképezése.

*Neuropeptidok kutatása:* Opiát-, illetve nociceptin receptoron ható természetes peptid ligandok/analógiák előállítása az opioid peptidek evolúciós változékonyságának vizsgálata céljából, valamint heteromer receptor-komplexen ható bivalens peptid ligandok és származékok szintézise és funkcionális jellemzése.

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

### II. A 2015-ben elért kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

#### a) Kiemelkedő kutatási és más jellegű eredmények

Olyan összefüggéseket tártak fel ciklikus NGR peptidek szerkezete és kémiai stabilitása (izomerizációja) között, amelyek hozzájárultak új, CD13 receptort specifikusan felismerő, valamint egyszerre két célpontot (CD13 és integrin receptor) felismerő ciklopeptidek racionális tervezéséhez. E vegyületek ígéretesek lehetnek – biokonjugátumok peptid (célbajuttató) komponenseként – a tumorterápiában.

Tetra (SXWS) és pentapeptid (WSXWS) kombinatorikus vegyülettárak segítségével tisztázták az X aminosav minőségének szerepét J774 egér makrofág sejtek kemotaktikus, proliferációs és adhéziós tulajdonságaira. Megállapították, hogy az SXWS peptidek N-terminális hosszabbítása (WSXWS) jelentősen befolyásolja a sejtek fiziológias válaszát.

Azonosítottak olyan kemoattraktáns peptideket, amelyek sejtspecifikus bioconjugátumok kialakítására lehetnek alkalmasak.

A *Pemphigus vulgaris* (PV), autoimmun hólyagos bőrbetegségben, az immunválasz kiváltásában szerepet játszó desmoglein 3 fehérje négy T-sejt epitóp régióját azonosították szintetikus peptidekkel. Megállapították, hogy a 342-358, valamint a 761-777 régió rövidített szakaszát tartalmazó oligopeptid alkalmas PBMC sejtek stimulálására: egyértelmű különbség tehető PV beteg és egészséges donor közt. Összefüggést írtak le a peptidek konformációja (a peptidgerinc flexibilitása) és a differenciáló *in vitro* T-sejt stimuláló hatás között.

Előállítottak olyan új biokonjugátumot, amelyben egy általuk azonosított piridopirimidin származék kapcsolódik palmitoil láncot tartalmazó oligopeptidhez kovalens kötéssel. Megállapították, hogy a lipopeptid hordozó jelentősen növeli a hatóanyag sejtbefutását, illetve *in vitro* antibakteriális aktivitását. Bizonyították, hogy a konjugátum kombinálása PLGA (tejsav/glikolsav kopolimer) nanorészecskével – *in vivo* kísérletben, orális kezelést követően fertőzött tengerimalacokon – hatékony kemoterapiás szer.

### **b) Tudomány és társadalom**

Hatan vettek részt az országos VI. Szerves kémiai problémamegoldó verseny (ELTE) szervezésében, közöltek ismeretterjesztő cikket, interjút (Természet Világa, Élet és Tudomány), illetve adtak elő természettudományos táborban (Eötvös Collegium), nyílt napon (ELTE Kémiai Intézet). A csoportból heten vettek részt nemzetközi és hazai (például OTKA, MTA Lendület, Eötvös Collegium) tudományos/kutatási pályázatok, valamint nemzetközi folyóiratba (például RSC-SPR, Eur. J. Med. Chem., Biomaterials) beküldött kéziratok bírálatában.

### **III. A kutatóhely hazai és nemzetközi kapcsolatai 2015-ben**

Közös publikációval, kutatási projekttel dokumentált hazai kapcsolatok: ELTE Szerves Kémiai Tsz., Szervetlen Kémiai Tsz., Analitikai Tsz., Fizikai Kémiai Tsz., Biokémia Tsz., Immunológiai Tsz.; SE, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Int., Biofizikai és Radiológiai Int., III. sz. Belgyógyászati Klinika, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika; BME Szerves kémiai és Technológiai Tsz.; Szent István Egyetem, Állatorvostudományi Kar; Debreceni Egyetem, PET Centrum, Biofarmácia Tsz.; Országos Onkológiai Int.; Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Int.; MTA TTK Enzimológiai Int., Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Int., Anyag- és Környezatkémiai Int.; MTA SZBK Biokémiai Int.; ORFI; Richter G. NyRT (kutatási tanács).

Közös publikációval, kutatási projekttel dokumentált nemzetközi kapcsolatok: Department of Chemistry, Konstanz University, Germany; Department of Chemistry University of Bielefeld, Germany; Department of Inorganic and Organic Chemistry, Charles University, Prague, The Czech Republic; Department of Organic Chemistry, University of Lodz, Poland; Ins. Biological Research „Siniša Stankovic”, University of Belgrade, Serbia; Department of Chemical and Physical Biology, CSIC, Madrid, Spain; Inst. of Biosciences and Bioresources, CNR, Napoli, Italy; Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Japan; Inst. of Infectious Disease and Molecular Medicine, University 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 négy tagja, valamint egy PhD hallgató összesen 5 alkalommal utazott külföldre (Franciaország, Németország, Olaszország). Vendégkutatóként a csoportban 6 kutatót (4-7 nap) és 2 PhD hallgatót (a H2020 program keretében 3 évre) fogadtak (Vrije Universiteit Brussel; Pompeu Fabra University, Barcelona; Ecole Normale Supérieure, Paris; Petru Poni Institut of Macromolecular Chemistry Iasi; Institute for Biological Research „Siniša Stankovic”, University of Belgrade). A csoport hét tagja és négy PhD hallgató mutatta be eredményeit tizenhárom nemzetközi

konferencián: 24th American Peptide Symposium, Orlando; 11th Australian Peptide Conference, Kingscliff; 23rd Polish Peptide Symposium, Spala; 14th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins, Vienna; 13th Ferrocene Colloquium, Leipzig; SEE-DRUG Conference - Exploring Peptides & Proteins, Patras; 5th International CeBiTec Research Conference Drug Conjugates for Directed Therapy. Bielefeld; From Cell-Penetrating Peptides to Nanoparticles for Cellular Delivery, International Symposium, Paris; Modern Vaccines Adjuvants & Delivery Systems, Leiden; 22nd Young Research Fellows Meeting, Biology and Chemistry, Paris; COST meetings, Athens, Barcelona, Lisbon.

Oktatás: PhD témavezetés (9 fő), BSc/MSc diploma-témavezetés (10 fő), tudományos diákköri (TDK) témavezetés (4 fő). Fő- és speciális kollégiumok, gyakorlatvezetés, szakmai gyakorlat (biológia BSc, kémia BSc, környezettudomány BSc, vegyész MSc), PhD előadások, TDK/szakdolgozat/PhD dolgozat bírálata, szigorlat, vizsgáztatás.

#### **IV. A 2015-ben elnyert fontosabb hazai és nemzetközi pályázatok rövid bemutatása**

Két külföldi hallgató felvételt nyert a „Horizon 2020” Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks (ITN-ETN) PhD program keretében (13 partner, 400 eEUR, 2015-2018). Az MTA MedInProt program támogatásával lehetőséget kaptak műszerhasználatra (2,5 M Ft). Folytatódott hat, a kutatócsoport tagjainak témavezetésével korábban elindult OTKA program – köztük kettő, illetve egy PD, illetve konzorciális – végrehajtása, valamint négy olyan további OTKA kutatás, amelyben a csoport tagjai közreműködőként vesznek részt. Nyert egy TÉT magyar-japán pályázat és folytatódott az MTA-CNR program (mindkettőben témavezető).

#### **V. A 2015-ben megjelent jelentősebb tudományos publikációk**

1. Baranyai Zs, Krátký M, Vinšová J, Szabó N, Senoner Zs, Horváti K et al. (2, Bősze Sz): Combating highly resistant emerging pathogen *M. abscessus* and *M. tuberculosis* with novel salicylanilide esters and carbamates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101:692-704 (2015)
2. Enyedi KN, Czajlik A, Knapp K, Láng A, Majer Zs, Lajkó E et al. (3, Mező G): Development of cyclic NGR peptides with thioether linkage: Structure and dynamics determining deamidation and bioactivity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58:1806-1817 (2015)
3. Hegedűs R, Pauschert A, Orbán E, Szabó I, Andreu D, Marquardt A et al. (2, Mező G): Modification of daunorubicin-GnRH-III bioconjugates with oligoethylene glycol derivatives to improve solubility and bioavailability for targeted cancer chemotherapy. *Biopolymers*, 104:167-177 (2015)
4. Horváti K, Bacsá B, Szabó N, Fodor K, Balka Gy, Rusvai M et al. (6, Mező G, Hudecz F, Bősze Sz): Antimycobacterial activity of peptide conjugate of pyridopyrimidine derivative against *Mycobacterium tuberculosis* in a series of in vitro and in vivo models. *Tuberculosis (Edinb)*, 95:207-211 (2015)
5. Szabados H, Uray K, Majer Zs, Silló P, Kárpáti S, Hudecz F et al. (1, Bősze Sz): Characterization of desmoglein-3 epitope region peptides as synthetic antigens: Analysis of their in vitro T-cell stimulating efficacy, cytotoxicity, stability and their conformational features. *Journal of Peptide Science*, 21:731-742 (2015)
6. Szabó R, Láng O, Láng J, Illyés E, Kőhidai L, Hudecz F: Effect of SXWS/WSXWS peptides on chemotaxis and adhesion of the macrophage-like cell line J774. *Journal of Molecular Recognition*, 28:253-260 (2015)