

Néhány új eredmény az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportban

HUDE CZ Ferenc ^{a,b,*}

^aMTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, Pázmány P. stny 1/A, 1117, Budapest, Magyarország

^bEötvös Loránd Tudományegyetem, Kémiai Intézet, Pázmány P. stny 1/A, 1117, Budapest, Magyarország

Az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport Bruckner Győző akadémikus vezetésével 1961-ben jött létre (honlap: <http://peptid.chem.elte.hu/indexhu.html>). Medzihradzsky Kálmánt (az MTA rendes tagja) követően, 1999-től Hudecz Ferenc (az MTA levelező tagja) irányítja a csoportot. A csoportban 2001-től 10 fő (8 kutató, 2 laboráns, 2004-től 9 kutató, 1 laboráns) dolgozik és az 1999 és 2011 közötti időszakban 230 tudományos publikáció született nemzetközi referált folyóiratokban. Kettő tudomány/MTA doktora fokozatot szereztek, egy munkatárs az MTA levelező tagja lett. Kettő Széchenyi professzori ösztöndíjat, hat munkatárs pedig Bolyai János kutatási ösztöndíjat nyert el. A csoport munkatársai közül öten az ELTE-n akkreditált PhD-programokban témavezetők. 1999 óta 22 hallgató szerzett PhD fokozatot. Kutatásainkhoz kapcsolódóan 75 hallgató készített diplomamunkát, 35 hallgató pedig Tudományos Diákköri dolgozatot, 10-en nyertek első-harmadik helyezést Országos TDK-n.

Az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport biológiailag aktív peptidek, peptid-kimérák és peptid-biokonjugátumok szintézisével, szerkezet-funkció/hatás összefüggések törvényszerűségeinek feltárásával foglalkozik. A kutatási tevékenység három területre terjed ki.

Az **immunokémiai kutatás** egyik kulcskérdése az ellenanyag válasz kiváltásáért felelős szakaszok (B-sejt epitópok) illetve a sejt immunválasz létrejöttéért felelős régiók (T-sejt epitópok) azonosítása, a fehérjék antigén szerkezetének feltérképezése. E program keretében autoimmun betegségeknél (pl. filaggrin, aggregán, desmogleinek), fertőzéssel szembeni (pl. *M. tuberculosis*), illetve tumorellenes (pl. mucin glikoproteinek) immunválasz kiváltásában szerepet játszó fehérjék epitópjait határozzuk meg. Tanulmányozzuk azokat a szerkezeti/biokémiai tényezőket, amelyek az epitópfunkció megjelenéshez vezetnek. Az epitóp peptidek kémiai szerkezetének módosításával mesterséges "szuperantigéneket" kívánunk létrehozni. Az elmúlt években olyan metodikai arsenált építettünk ki, amely lehetővé teszi elméleti (predikciós), valamint szintetikus (kombinatorikus, párhuzamos, hagyományos) módszereken alapuló kísérleti megközelítések hatékony kombinációját. Eredményeink orvosbiológiai (pl. tumorellenes) és diagnosztikai (pl. TB vagy Herpes simplex vírusfertőzés, illetve tumorellenes ellenanyagok specifikus kimutatása) gyakorlati hasznosítás (fejlesztés) számára is alkalmasak.

A **chemoterápiával** összefüggő felfedező kutatásaink központi kérdése az érintett célsejtre irányuló specifikus hatás elérése. Tumorellenes szerek, antibakteriális (pl.

antituberkulotikumok) vagy *Leishmania* parazitafertőzés ellenes vegyületek biokonjugátumait állítjuk elő célbajuttató peptidek felhasználásával. A célsejteken (tumorsejtek, fertőzött sejtek), illetve azokon belül előforduló struktúrák és ligandumaik elemzésével, valamint a hatásos peptid-biokonjugátumok esetében expresszázó fehérjemintázat proteomikai jellemzésével új támadáspontokat kívánunk azonosítani. Kiemelten foglalkozunk klinikai használatban levő (pl. vinkaalkaloidok, izoniazid), illetve új, részben általunk azonosított kemoterápiás vegyületeket (pl. ferrocén származékok) és azok szelektivitását elősegítő célfelismerő struktúrát (pl. hormon vagy „scavenger” receptor) tartalmazó biokonjugátumok tervezésével és jellemzésével. Sejtbejuttatási sajátsággal rendelkező aktivátor/inhibitor peptid biokonjugátumok pedig alapul szolgálhatnak a patológias enzimek aktivitás korrekciójában.

A **neuropeptidek** kutatásával a kutatócsoport hosszabb ideje foglalkozik. Ennek keretében tanulmányoztuk az endogén opioidok (enkefalinok, dinorfin-származékok) szerkezet-hatás összefüggéseit, szintetizáltunk az egyes opiátreceptor-altípusokra szelektív agonistákat/antagonistákat és előállítottunk alkilező hatású, radioaktív izotópot is tartalmazó peptideket. Felfedeztünk egy új, delta specifikus antagonistát. Újabb kutatásaink során új, karbamoil és redukált peptidkötést tartalmazó opioid peptid származékok szintézisét oldottuk meg, és előállítottunk hatásos nociceptin, endomorfín-analógokat.

A csoport tevékenységét széleskörű hazai és nemzetközi tudományos együttműködés jellemzi. A kollaborációkat nemzetközi szervezetek (WHO, EU-FP, COST, EACR), valamint kétoldalú programok (TÉT Magyar-Francia, Magyar-Spanyol, Magyar-Japán, Magyar-Brit, Magyar-Dél-Afrikai program) segítik. A csoport – publikációval dokumentáltan – együttműködik ipari partnerekkel (pl. Richter Gedeon Vegyészeti Gyár. Nyrt, REANAL, Servier, Soft-Flow Hungary Kft), társegyetemek (DE, SzE, BMGE, SE) intézeteivel, országos intézetekkel (pl. Országos Onkológiai Intézet; Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet), az MTA kutatóintézeteivel (TTK, KOKI, SZBK), valamint tanszéki MTA kutatócsoportokkal és az ELTE tanszékekkel (pl. Szerves Kémiai Tanszék, Fizikai Kémiai Tanszék, Immunológiai Tanszék, Biokémiai Tanszék, Számítógéptudományi Tanszék).

Az MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport további (2012-2016) munkáját segíti az elnyert MTA projekt. Felkérést kaptunk egy új EU COST „Chemical approaches to targeting drug resistance in cancer stem cells” kutatásban való részvételre (2012-2015) (MC tag). Egy ANR-NKTH, valamint három OTKA programban és egy ETT

* Tel.: +36-1-372-2828 ; fax: +36-1-372-2620 ; e-mail: fhudecz@elte.hu

programban, valamint két NKTH-TÉT (magyar-dél-afrikai, magyar-spanyol) és egy MTA-CNR programban folyik a kutatás (tumorellenes hatóanyagok célbajuttatása, *M. tuberculosis* ellenes szerek), témavezetőként. További OTKA programokban (neuropeptidok, rheumatoid arthritis, LH-RH ligandok poszt szintetikus fehérje- és lipidmódosulások immunológiai szerepének tisztázására, új típusú ferrocén származékok szintézisére és biológiai vizsgálata) veszünk

részt. A csoport az ELTE TÁMOP kutatóegyetemi program megvalósításában (peptidkémiai kutatások) is szerepet vállal.

Az alábbi három cikkben néhány érdekes és a nemzetközi visszajelzések alapján lényeges eredmény – vázlatos – bemutatása kerül sor. A Tisztelt olvasó további tájékozódását segítheti a Kutatócsoport publikációinak listája (<http://peptid.chem.elte.hu/Publications/index.htm>).