

KORSZERŐ INFRASTRUKTÚRA KIÉPÍTÉSE ÚJ  
**SZINTETIKUS** ÉS **TERMÉSZETES EREDETŰ**  
**TUMORELLENES** ÉS **ANTIMIKROBÁLIS**  
HATÓANYAGOK ÉS A CÉLBAJUTTATÁST  
ELŐSEGÍTŐ KONJUGÁTUMAIK JELLEMZÉSÉRE  
**VEKOP-2.3.3-15-2017-00020**

**SZÉCHENYI** 2020



MAGYARORSZÁG  
KORMÁNYA

Európai Unió  
Európai Regionális  
Fejlesztési Alap



**BEFEKTETÉS A JÖVŐBE**

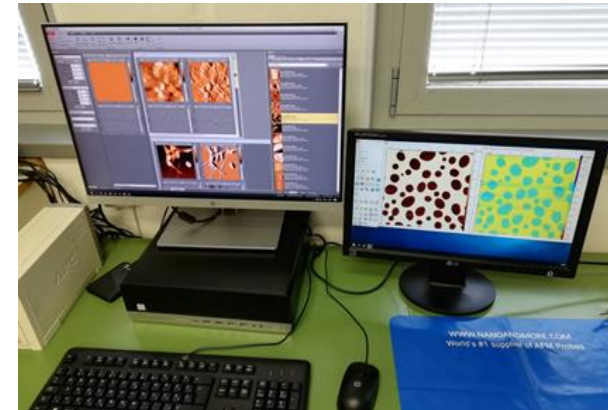
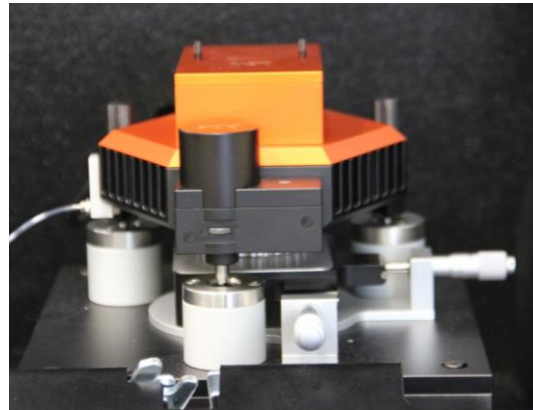
# VEKOP-2.3.3-15-2017-00020

## PROJEKT ALAPADATOK

- **Támogatás összege:** 203 652 385 HUF
- **Projekt kezdete:** 2017. november.07.
- **Projekt befejezése:** 2020. június 30.
  
- **Megvalósítás helyszíne:**  
ELTE Természettudományi Kar Campus  
Pázmány Péter sétány 1/a és 1/c
- **Kapcsolattartó:** Dr. Hudecz Ferenc egyetemi tanár

# MŰSZEREK BESZERZÉSE, ÜZEMBEÁLLÍTÁSA ÉS A FELHASZNÁLÓK BETANÍTÁSA

- Atomi erő mikroszkóp (Fluid-AFM)



- Félpreparatív folyadék kromatográf (UltiMate 3000 HPLC)

- Nagy érzékenységű/felbontású detektorral és hibrid tömegspektrométerrel felszerelt analitikai folyadék kromatográf (HPLC-MS/MS)



# TUDOMÁNYOS PROGRAM, CÉLKITŰZÉSEK

Szerves **kémiai szintézissel előállított új vegyületek** (pl. antimikrobiális, oligo- és polipeptidek, hatóanyag-hordozó peptid konjugátumok) tisztítása, tömegspektrometriás szerkezetvizsgálata, azonosítása.

**Növényi és gomba eredetű** természetes metabolitok azonosítása

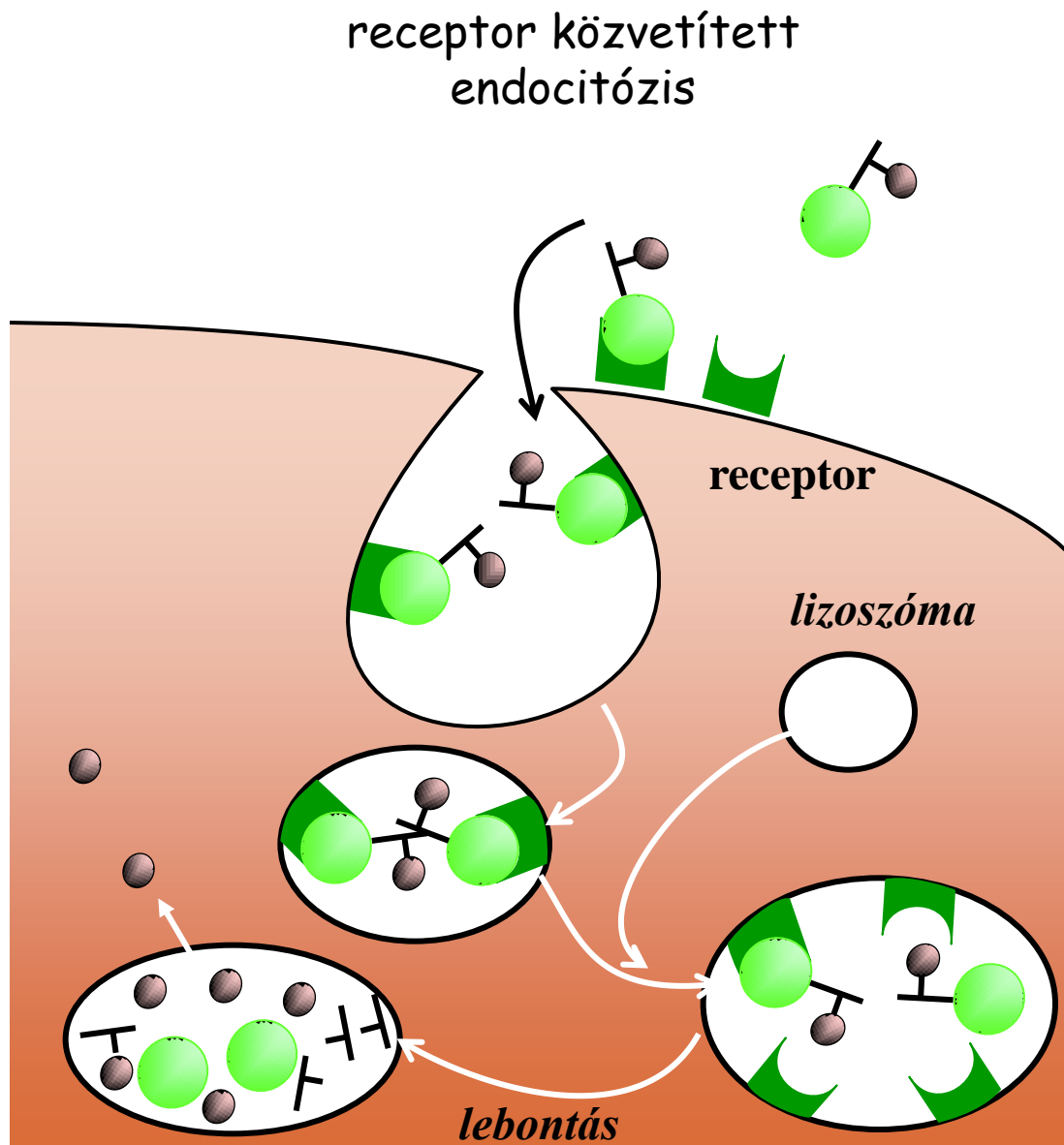
a) ismert, potenciálisan értékes összetevők **új forrásainak meghatározása,**

b) ismeretlen **vegyületek azonosítása** (pl. antrakinon, feniletanoid-glikozid, flavonoid és lignán típusú másodlagos anyagcseretermékek)

Nanoméretű objektumok **megjelenítése,** polimer hatóanyag hordozók **méret- és alak meghatározása, sejtek tanulmányozása** (levegőn, illetve folyadékban)

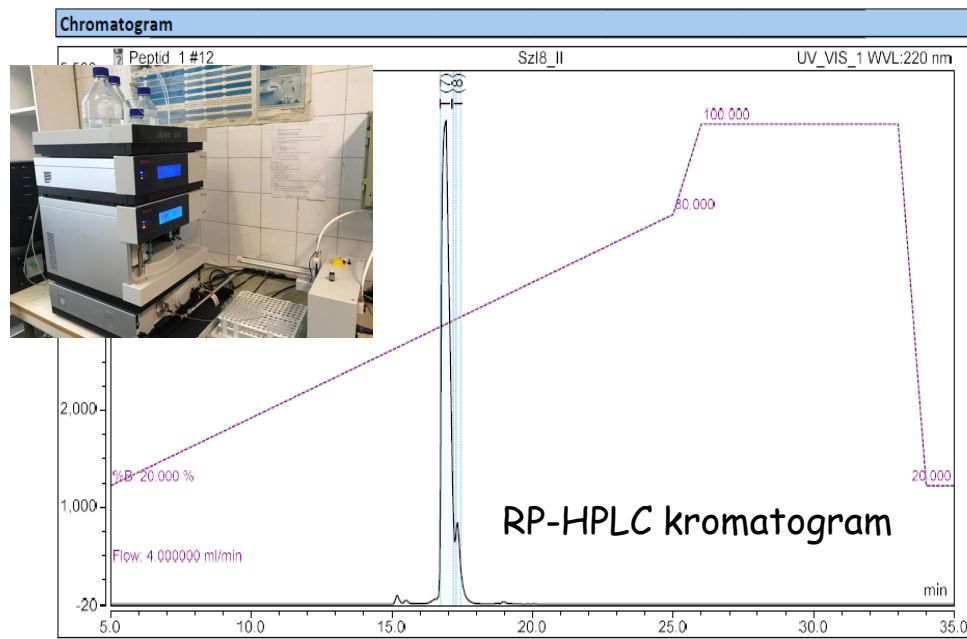
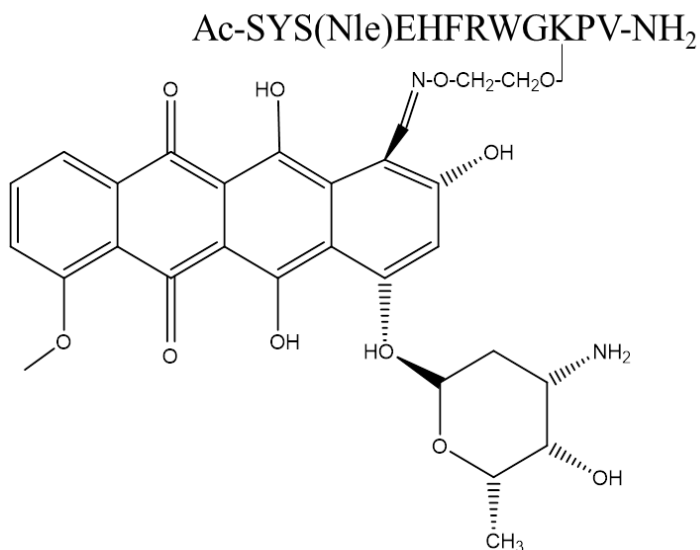
A **műszerek, módszerek** bemutatása, megjelenése az oktatásban, TDK- és szakdolgozatokban, demonstrációs bemutatók keretében.

# Hatóanyag célsejtbe juttatása



# Melanoma ellenes $\alpha$ -MSH konjugátum: *in vitro* és *in vivo* hatás

## Daunomycin - peptid konjugátum

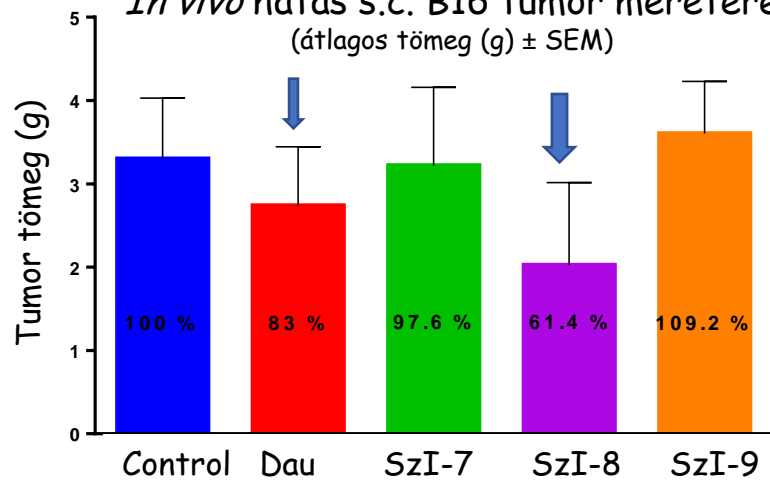


## *In vitro* hatás tumorsejteken

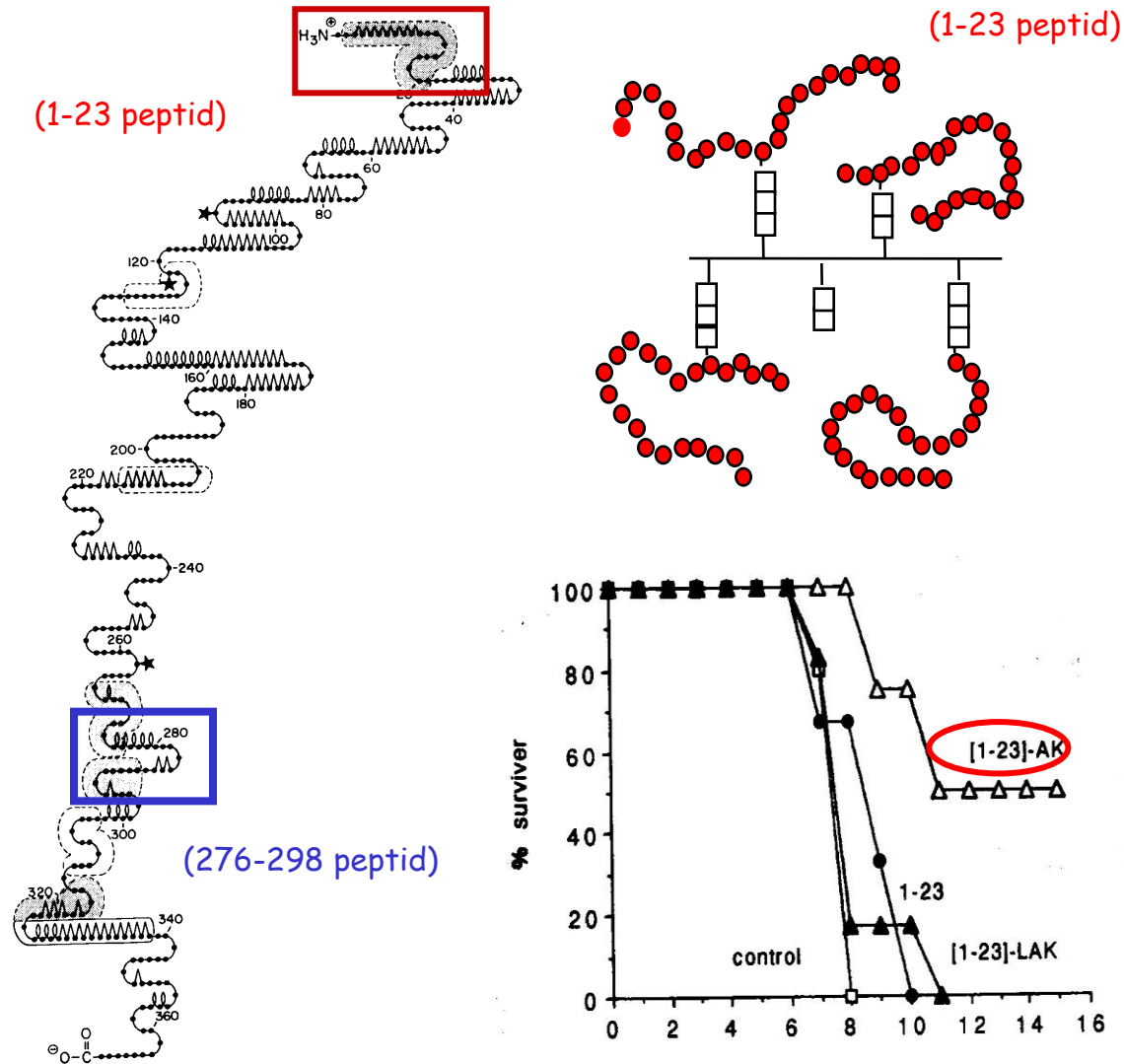
IC<sub>50</sub> (μM)

		A2058	B16
<b>SzI -7</b>	Dau=Aoa-SYSNleEHFRWGKPV-NH <sub>2</sub>	9.8±5.4	2.9±0.6
<b>SzI -8</b>	Ac-SYSNleEHFRWGK(Dau=Aoa)PV-NH <sub>2</sub>	3.2±0.4	2.8±0.7
<b>SzI -9</b>	Dau=Aoa-SYSNleEHFRWGK(Dau=Aoa)PV-NH <sub>2</sub>	3.0±0.8	2.0±0.7

## *In vivo* hatás s.c. B16 tumor méretére (átlagos tömeg (g) ± SEM)



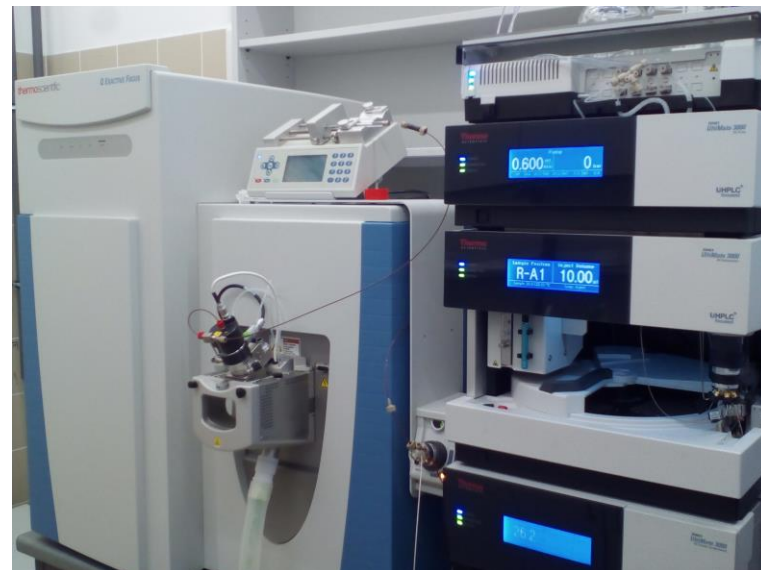
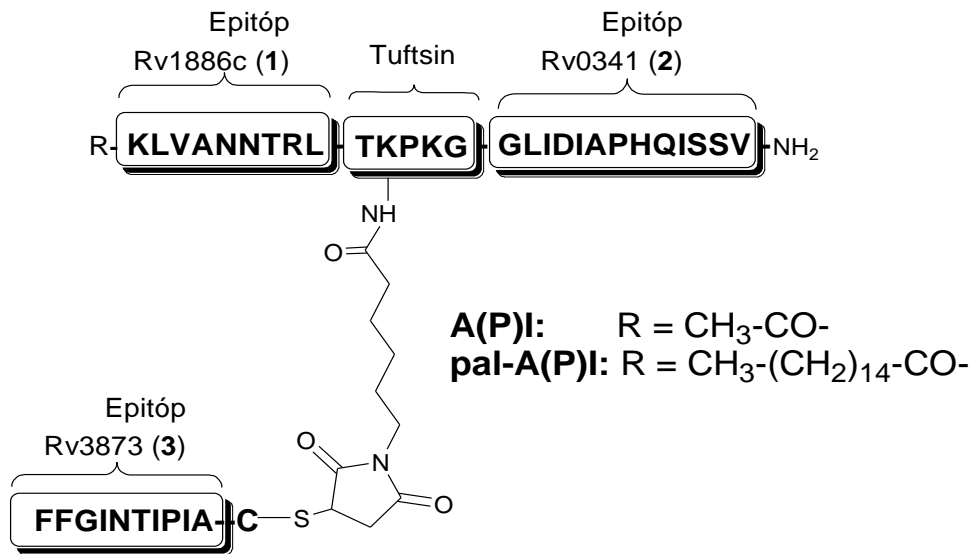
# Védettség HSV-1 fertőzéssel szemben



Balb/c egér, túlélés halálos dózisú fertőzés után



# *M. tuberculosis* ellenes vakcina: az epitóp peptidek immunogenitásának növelése konjugációval

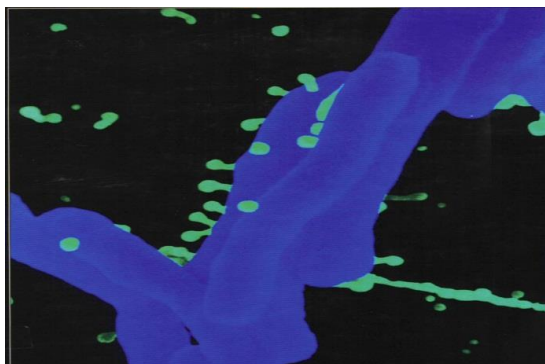
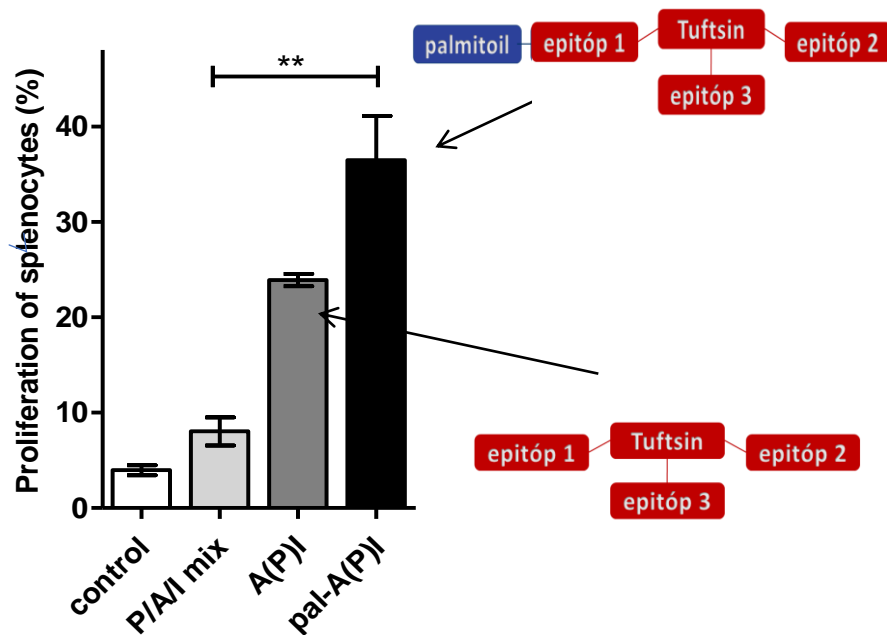
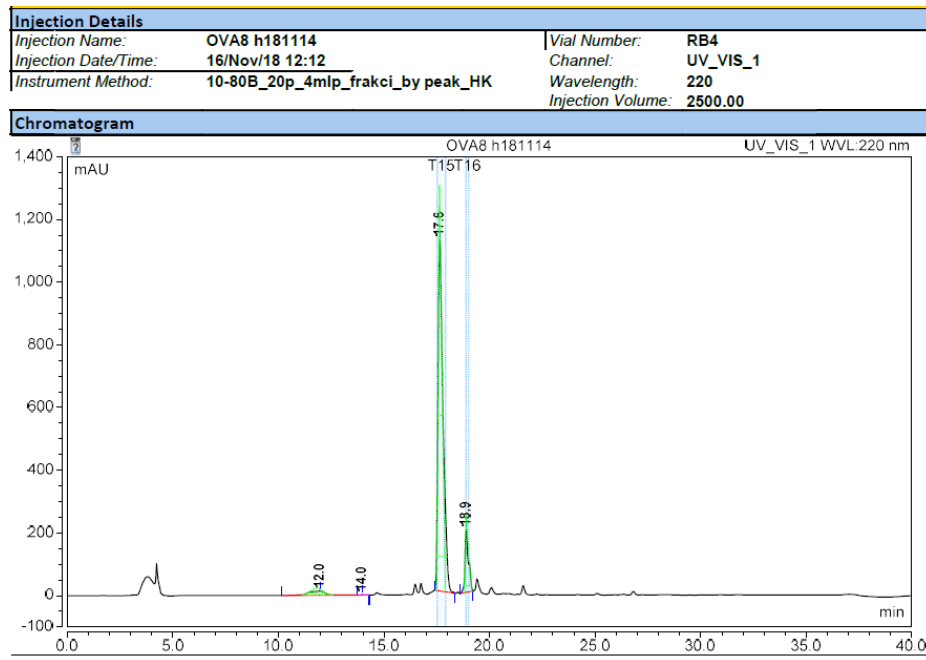


Vegyületek	Szekvencia	M <sub>mo</sub> számolt	M <sub>mo</sub> mért	Rt (perc)
P/A/I epitóp mix	<sup>239</sup> KLVANNTL <sup>247</sup>	1026.6298	1026.6295	8.4
	<sup>124</sup> FFGINTIPIA <sup>133</sup>	1090.6175	1090.6174	12.7
	<sup>33</sup> GLIDIAPHQISSV <sup>45</sup>	1347.7510	1347.7508	10.7
A(P)I	KLVANNTL-TK(FFGINTIPIAC)PKG-GLIDIAPHQISSV	4297.3535	4297.3649	13.0
pal-A(P)I	Palmitoil- KLVANNTL-TK(FFGINTIPIAC)PKG-GLIDIAPHQISSV	4493.5726	4493.5757	24.1*

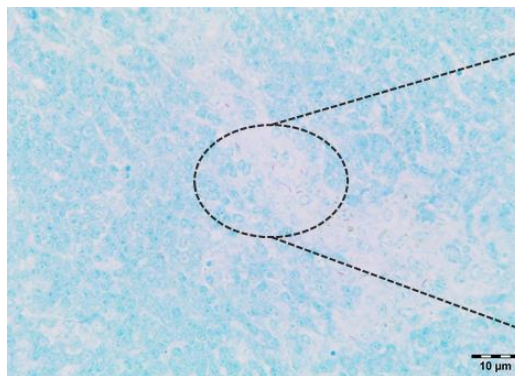
<sup>a</sup> Molekulatömeg meghatározása Thermo Scientific Q Exactive™ Focus Hybrid Quadrupole-Orbitrap™ Mass Spectrometer  
<sup>b</sup> Analitikai RP-HPLC, Agilent Eclipse XDB C8, 5 μm, 80Å, 4.6 x 150 mm, HPLC oszlop, gradiens: 5% B, 2 perc; 5-100% B, 20 perc.  
 \*Phenomenex Jupiter C4, 5 μm, 300 Å, 4.6 x 250 mm, HPLC oszlop, gradiens: 25% B, 5 perc; 5-100% B, 20 perc.



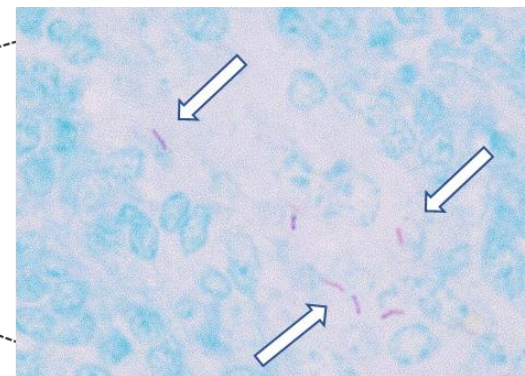
# *M. tuberculosis* ellenes vakcina: az epitóp peptidek immunogenitásának növelése konjugációval



2 milliárd látens fertőzött



8 millió új beteg évente

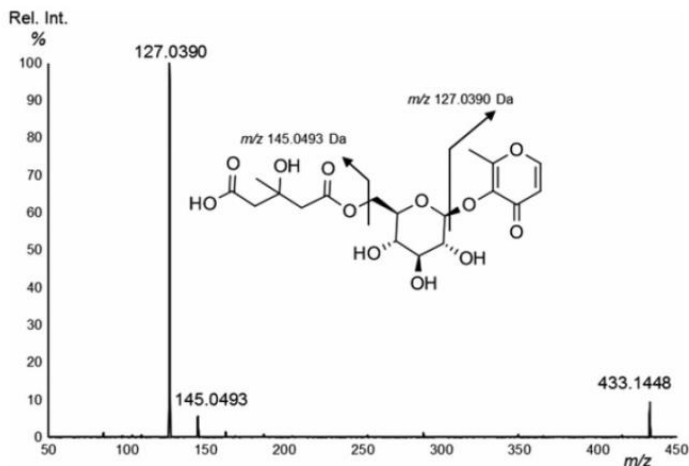


50 millió rezisztens TB fertőzött

# Növényi eredetű természetes másodlagos anyagcsere-termékek

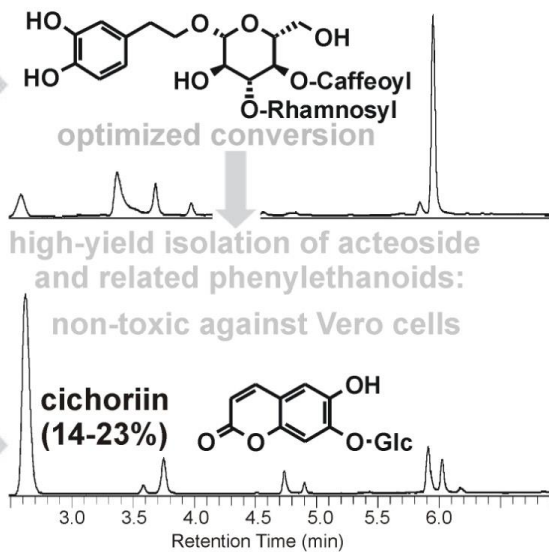
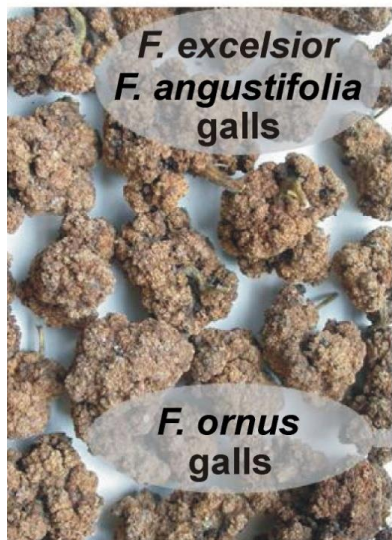
*Ononis spinosa* - tövises iglice (drogforma: gyökér)

- gyökér különleges flavonoidok szerkezetazonosítása (Gampe és mtsai. 2019. J Mass Spectrom 54:121-133)



*Fraxinus* - kőris fajok

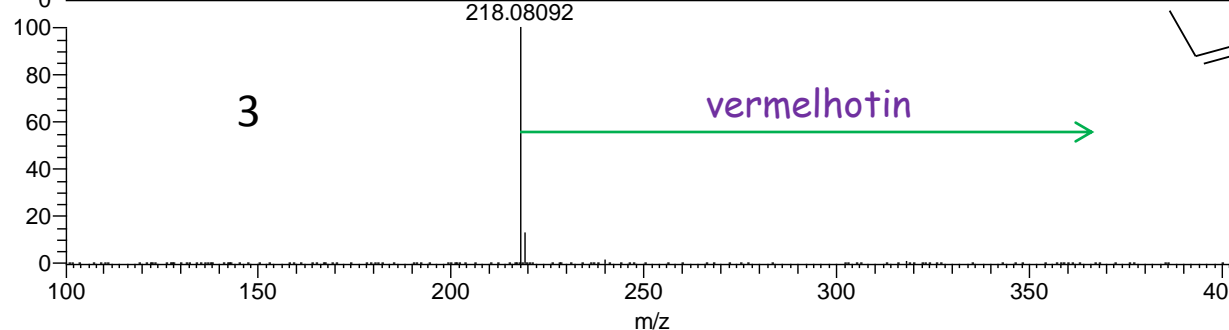
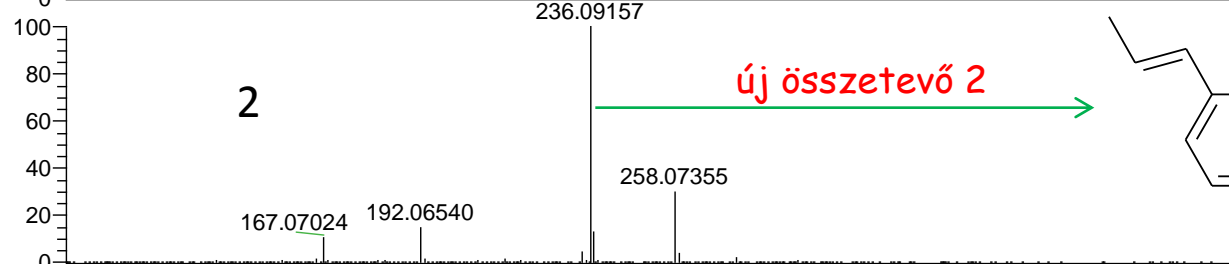
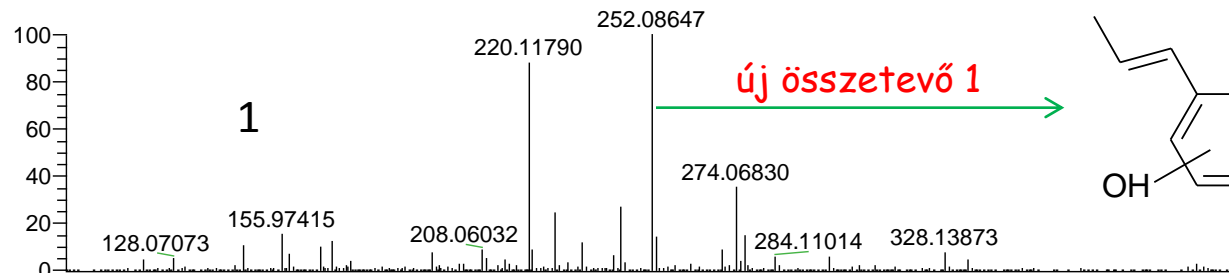
- különleges feniletanoid glikozidok szerkezet bizonyítás
- új forrás igazolása
- bioaktivitás tesztelése



# Gomba eredetű természetes másodlagos anyagcseretermékek

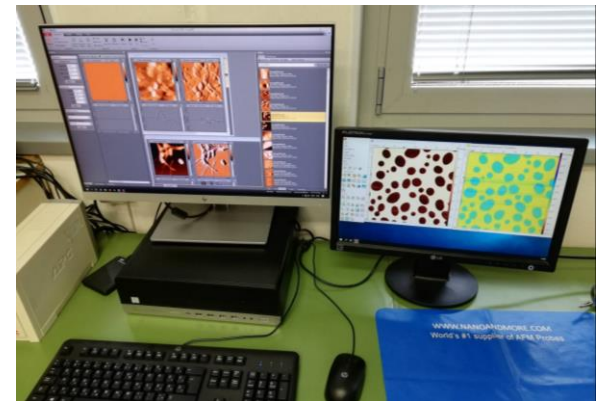
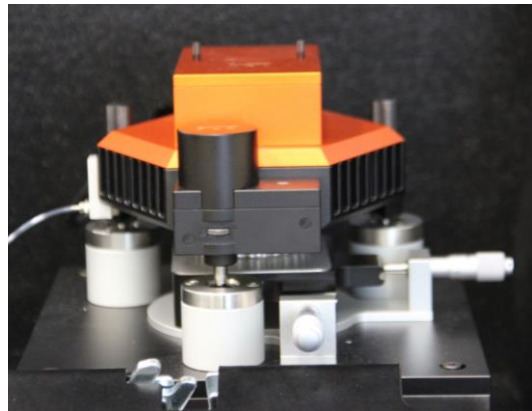
*Flavomyces fulophazii* - gyökéraszociált gomba fűféléken

- Magyarországról 2015-ben leírt új taxon
- sokáig csak a Kiskunságban kimutatott
- táptalajt sárgára színezi
- **vermelhotin** és **új vegyületek azonosítása**

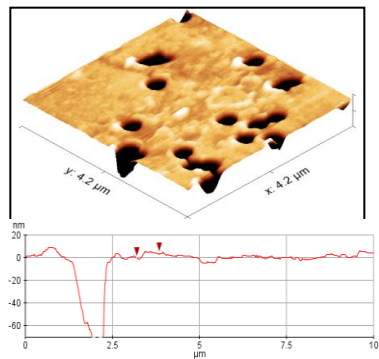




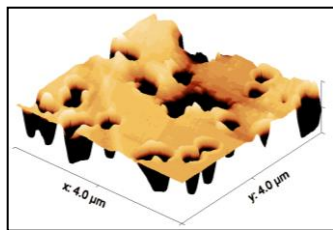
# Peptid hatóanyag-hordozók kölcsönhatása lipid membránnal



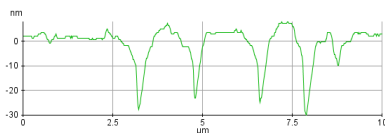
A lipid-peptid kölcsönhatás a rétegben morfológiai változásokat eredményez.



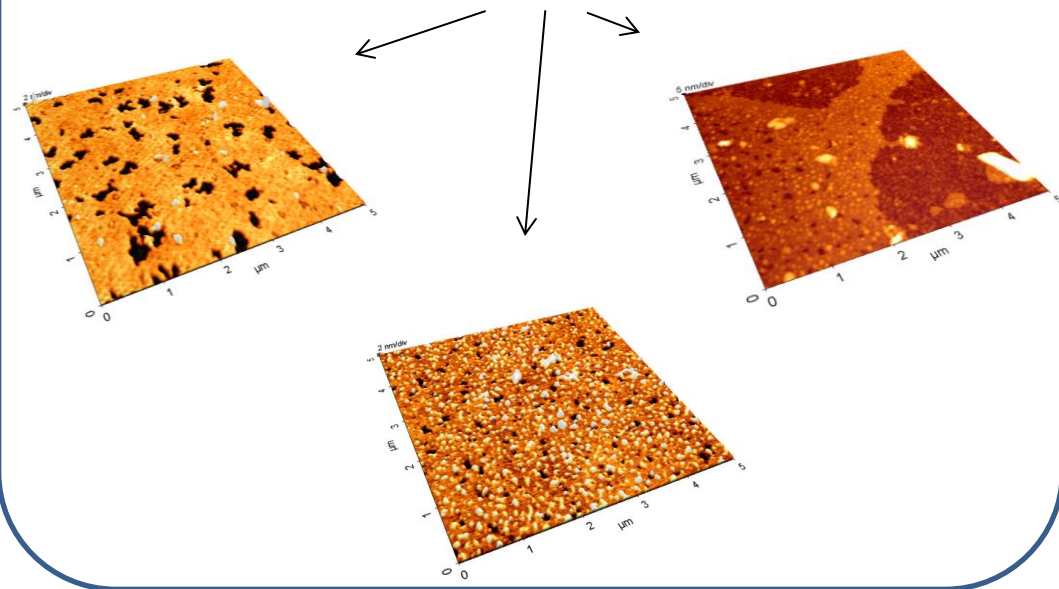
Transzport előtt



Transzport után

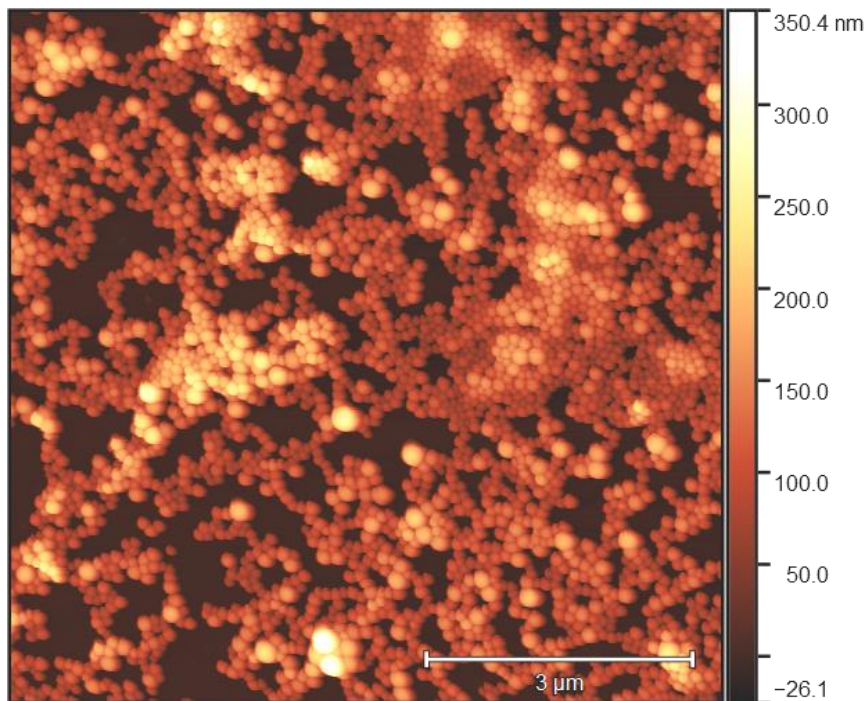


A penetráció mértéke a peptid kémiai szerkezetétől függ.



# Biokompatibilis polimer hordozók jellemzése

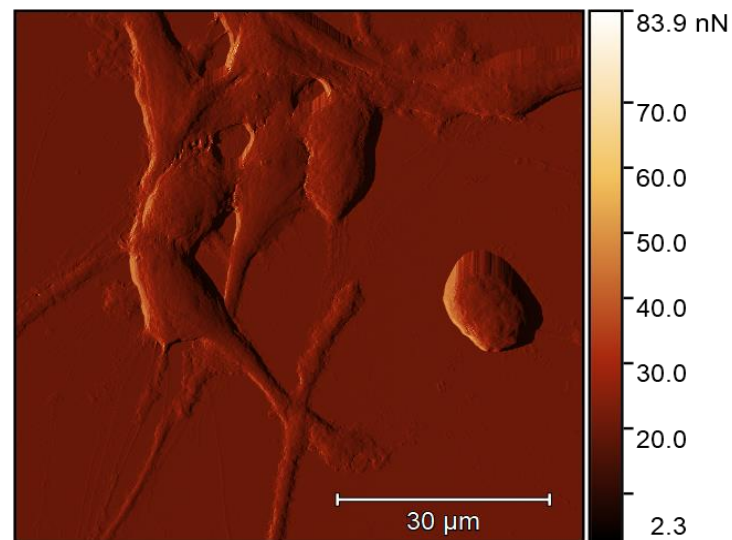
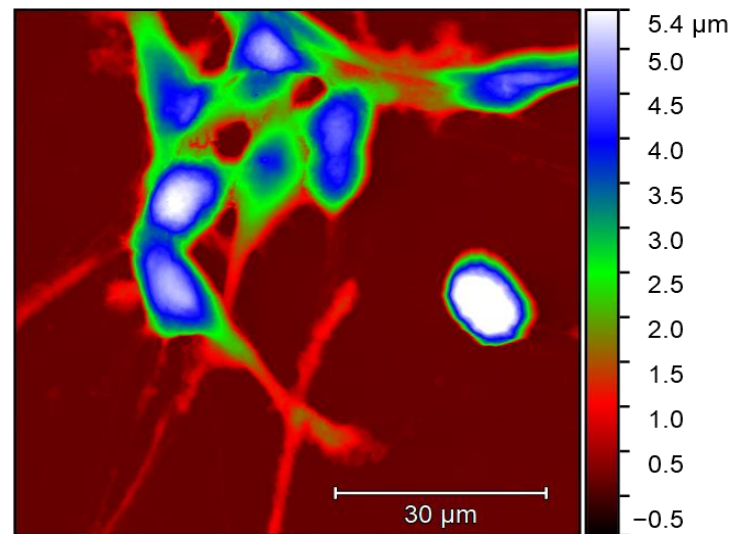
Méret meghatározás (nm)



Nanoprecipitáció - PLGA hordozók:

- Szűk méreteloszlás, közel monodiszperz
- Gömbalakú részecskék

# Élő sejtek kölcsönhatása hatóanyag hordozóval



- fixált sejtek morfológiai jellemzése,
- hatóanyag hatása a sejtalakra/felületi érdességre

## Referált folyóiratban megjelent cikkek és \*előadáskivonatok

- Quemé-Peña M, Juhász T, Mihály J, Szigyártó IC, Horváti K, Bősze S, Henczkó J, Pályi B, Németh C, Varga Z, Zsila F, Beke-Somfai T. (2019) Manipulating active structure and function of cationic antimicrobial peptide CM15 by the polysulfonated drug suramin: a step closer to in vivo complexity. *Chembiochem*. 2019 Feb 5. doi: 10.1002/cbic.201800801. [megjelenés alatt]
- Steckel, A., Uray, K., Turiák, L., Gömöry, Á., Drahos, L., Hudecz, F., Schlosser, G.: Mapping the tandem mass spectrometric characteristics of citrulline containing peptides. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 32:844-850 (2018)
- Bárány P, Oláh R, Kovács I, Czuczi T, Szabó Cs, Takács A, Lajkó E, Láng O, Kőhidai L, Schlosser G, Bősze Sz, Mező G, Hudecz F, Csámpai A: Ferrocene-Containing Impiridone (ONC201) Hybrids: Synthesis, DFT Modelling, In Vitro Evaluation, and Structure-Activity Relationships. *Molecules*, 23: 9, 2248 (2018)
- Boros E, Sebák F, Héja D, Szakács D, Zboray K, Schlosser G, Micsonai A, Kardos J, Bodor A, Pál G: Directed Evolution of Canonical Loops and their Swapping between Unrelated Serine Proteinase Inhibitors Disprove the Interscaffolding Additivity Model. *J. Mol. Biol.* 431: 557-575 (2019)
- Gampe N, Darcsi A, Nagyné Nedves A, Boldizsár I, Kursinszki L, Béni S. Phytochemical analysis of *Ononis arvensis* L. by liquid chromatography coupled with mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 54: 121-133 (2019).

## Előadások, poszterek nemzetközi vagy hazai konferencián

- Horváti, K., Gyulai, G., Kiss, É., Pályi, B., Fodor, K., Farkas, V., Hegedűs, N., Szigeti, K., Máthé, D., Bősze, Sz.: Novel nanoparticulated conjugates comprising T-cell epitopes in branched chain arrangement on lipo-Tuftsinn platform. Elsevier **12th Vaccine Congress**, Budapest, 16-19 September 2018.
- Horváti, K., Pályi, B., Henczkó, J., Fodor, K., Balka, Gy., Bősze, Sz.: Improved drug susceptibility of intracellular Mycobacterium tuberculosis: the impact of antimicrobial peptide conjugation of Isoniazid.  
**Chemistry towards Biology (CTB9) - Biomolecules as Potential Drugs**, Budapest 24-27 September 2018.
- Bősze, Sz., Fodor, K., Pályi, B., Gyulai, G., Csámpai, A., Balka, Gy., Kiss É, Horváti, K.: In vitro and in vivo evaluation of peptide decorated PLGA nanoparticles for targeted intracellular delivery of antituberculous agents: Pluronic F127 modification with Tuftsinn.  
**Chemistry towards Biology (CTB9) - Biomolecules as Potential Drugs**, Budapest 24-27 September 2018.
- Horváti, K., Gyulai, G., Kiss, É., Pályi, B., Kis, Z., Farkas, V., Fodor, K., Bősze, Sz.: Nanoparticulated multi-epitope conjugates as vaccine candidates against tuberculosis.  
**16th Naples Workshop on Bioactive Peptides**, Naples, Italy, 7-9 June 2018.
- Steckel, A; Uray, K; Papp, D; Schlosser, G.: The citrulline effect in the dissociation of deaminated peptides.  
**22nd International Mass Spectrometry Conference**, Firenze, Italy, 26-31 August 2018.
- Zürn, M., Boldizsár, I. Determination and transformation of valuable phenolic compounds from their new and rich sources: galls of Fraxinus angustifolia and Fraxinus ornus.  
**MKE Fiala Análitikusok XXVI. Előadói ülés**, Budapest, 2018. november 12.



## Előadások hazai munkabizottsági ülésen, hazai vagy külföldi intézményben

- Horváti K., Gyulai, G., Kiss, É., Pályi, B., Kis, Z., Fodor, K., Bősze, Sz.: Elágazásos multi-epitóp konjugátumok a szintetikus vakcina-fejlesztésében. MTA Peptidkémiai Munkabizottság Ülés, Balatonszemes, 2018. május 29-31.
- Boldizsár I.: Egy növényi rendszer a növényi hatóanyagok vizsgálatához: glikozidáz aktivitás a lignán-izolálás szolgálatában.  
SzIE-MTA Kertészet- és Élelmiszertudományi Bizottsága Új korszak: biotechnológia a gyógynövény kutatás szolgálatában. Budapest, 2018. november 23.
- Kovács, M.G.: Növényi endofitonok: hatóanyagok kincsesládái vagy Pandora-szelencéi?  
SzIE-MTA Kertészet-és Élelmiszertudományi Bizottsága Új korszak: biotechnológia a gyógynövény kutatás szolgálatában. Budapest, 2018. november 23.
- Steckel A; Schlosser G.: A citrullineffektus és jelentősége a proteomikai kutatásban.  
Magyar Kémikusok Egyesülete, Tömegspektrometriai Szakmai Nap, Budapest, 2018. december 6.
- Gyulai, G., Ouanzi, F., Kiss, É.: Fluoreszcens szén kvantumpontok előállítás és jellemzése  
Anyagtudományi Kiválósági Konferencia, Visegrád 2019. január 14-16.

# BSC/MSC DIPLOMADOLGOZATOK ÉS PHD ÉRTEKEZÉSEK

Név	Szak	Dolgozat címe	Témavezető	Év/Tanszék
Papp Szabolcs Dániel	ELTE Anyagtudomány MSc	Membrán modell fejlesztése gyógyszertranszport jellemzéséhez	Kiss Éva	2018/Fizikai kémia
Ramila Mammadova	ELTE kémia MSc	Influence of plastic consumables on the electrospray ionization mass spectrum	Schlosser Gitta	2018/Szerves kémia
Nagy László	ELTE kémia BSc	Peptidkonjugátumok stabilitásvizsgálata LC-MS technikával	Schlosser Gitta, Dókus E. Levente	2018/Analitikai kémia
Fendrik Márió	ELTE kémia BSc	HPLC-MS adalékanyagok hatása arginin- és citrullintartalmú peptidek elválasztására és detektálására	Schlosser Gitta	2018/Analitikai kémia
Szabó Zsófia	SE gyógyszerész	Flavonoidok és lignánok a magyar aszat termésében és levelében	Boldizsár Imre	2019/Gyógyszerész-tudományi Kar
Theresa Magdalena Wieltschnig	SE gyógyszerész	Pflanzen chemische Untersuchung der Anthriscus Arten	Boldizsár Imre	2019/Gyógyszerész-tudományi Kar

# KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

**SZÉCHENYI**  2020



MAGYARORSZÁG  
KORMÁNYA

Európai Unió  
Európai Regionális  
Fejlesztési Alap



**BEFEKTETÉS A JÖVŐBE**

# A tömegspektrométer szerkezeti vázlata

Nagyenergiájú ütközési  
cella MS/MS  
fragmentációhoz

Ioncsapda az  
iontároláshoz és  
továbbításhoz

Kvadrupol  
tömegszűrő MS/MS  
mérésekhez

