

XI. SZENT-GYÖRGYI ALBERT KONFERENCIA

KIADVÁNYA

2017. ÁPRILIS 7-8.

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Ch épület

A Szent-Györgyi Albert Szakkollégium szervezésében

KÖSZÖNTŐ

A BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar vezetése nevében nagy tisztelettel és szeretettel köszöntöm a XI. Szent-Györgyi Albert Konferencia résztvevőit. Immár évtizedes hagyomány karunkon, hogy a Szent-Györgyi Albert Szakkollégium lelkes diák tagjai tavaszunként olyan konferenciákat szerveznek, amelyekre az adott év tematikájának választott tudományterület legnevesebb hazai képviselőit hívják meg előadóknak. Külön öröm számomra évről évre figyelni és konstatálni azt, hogy a meghívott előadók magas szakmai színvonalú előadásait milyen sok lelkes, a szakma iránt érdeklődő hallgatónk kíséri figyelemmel. A széles látókörű és a kutatás-fejlesztés iránt elkötelezett mérnökök képzéséhez nagymértékben hozzájárul az a figyelemfelkeltő tevékenység, amelyet kari szakkollégiumunk a tudományos diákköri munka és a szakmai továbbképző programok fontosságának és szépségeinek bemutatása terén végez.

A 2017. évi konferencia fő témája a rákkutatás, napjaink egyik legfontosabb kutatási területe. Világszerte nő a daganatos megbetegedésben szenvedők száma, az ő gyógyulásukra csak az adhat esélyt, ha sikerül új, nagy szelektivitású gyógyszereket, terápiás protokollokat kidolgozni a közeljövőben. Ezekbe a rendkívüli fontosságú kutatásokba, az elért legújabb eredményekbe nyerhetünk bepillantást a konferencia előadásainak segítségével. Újdonság lesz a konferencián, hogy diákok is bemutatathatják TDK eredményeiket poszteres vagy rövid szóbeli előadások keretében és ezekben az előadásokban nem kell a fő tematikát követni, hanem bármely tématerületen elért eredményeiket ismertethetik az előadók.

A változatos programhoz hasznos időöltést, tartalmas szakmai beszélgetéseket kívánok minden, a konferencián résztvevő kolléga és hallgató számára.

Dr. Faigl Ferenc
egyetemi tanár, dékán

RÖVID PROGRAMTERV

Péntek, Ápr. 7.

9:00-10:00	Regisztráció, kávé
10:00-10:15	Megnyitó
10:15-11:00	Plenáris előadás
11:00-12:00	Diák előadások
12:00-12:15	Kávészünet
12:15-13:00	Plenáris előadás
13:00-13:30	Diák előadások
13:30-14:15	Kávészünet hidegtállal
14:15-14:45	Diák előadások
14:45-15:30	Plenáris előadás
15:30-16:15	Plenáris előadás
16:15-17:15	Poszterszekció
17:15-17:45	Diák előadások
17:45-18:30	Plenáris előadás
18:45-19:45	Vacsora
20:00-21:30	Borkostoló

Szombat, Ápr. 8.

8:30-9:00	Reggeli kávé
9:00-9:45	Plenáris előadás
9:45-10:45	Diák előadások
10:45-11:00	Kávészünet
11:00-11:45	Plenáris előadás
11:45-12:45	Diák előadások
12:45-14:15	Állófogadás
14:15-15:00	Plenáris előadás
15:00-16:00	Diák előadások
16:00-16:45	Poszterszekció
16:45-17:30	Plenáris előadás
17:30-18:00	Eredményhirdetés, zárás

TÁMOGATÓINK

Arany fokozatú kiemelt támogatók



RICHTER GEDEON



Ezüst fokozatú támogatók



Bronz fokozatú támogató



A Szent-Györgyi Albert Szakkollégium állandó támogatói





1121 Budapest
Konkoly Thege M. út 29-33.
Telefon: +36 1 395 9081, +36 1 392
2577

Fax: +36 1 395 9247, +36 1 392 2575

E-mail: commerce@izotop.hu

www.izotop.hu

Az Izotóp Intézet Kft. radioaktív izotópok és egyéb termékek kutatásával, fejlesztésével, gyártásával foglalkozik, melyeket széles körben alkalmaznak, főként az egészségügy, a kutatás és az ipar területén.



TEVÉKENYSÉGEINK

Radiológyszer Üzletág



Sugártechnika Üzletág



Immunoassay Üzletág



Szintézis Üzletág



Kutatás & Fejlesztés



Logisztika



Minőségbiztosítás



Disztribúció



RÉSZLETES PROGRAMTERV

Péntek, Ápr. 7.

Ch201	9:00-10:00	Regisztráció, kávé
	10:00-10:15	Megnyitó
	10:15-11:00	Dr. Györffy Balázs (Egy gén nem elég! (a rosszindulatú daganatos betegek terápiás válaszána és túlélésének előrejelzésére))
	11:00-11:15	Németh Judit (Biológiai dózisbecslés a perifériás vér limfociták kromoszómaaberrációinak meghatározásával a tumorterápiában használt különböző besugárzó készülékek esetén)
	11:15-11:30	Juhász Ákos György (Ezüst nanorészecskékkel töltött polimer szálak előállítása)
	11:30-11:45	Kozma József (Újfajta makrociklusos receptorok: pilléarén-alapú kemoszenzor az adenzin-5'-trifoszfát szelektív detektálására)
	11:45-12:00	Bérczes Virág (Hatóanyag-leadást befolyásoló kölcsönhatások lágy gélekben)
	12:00-12:15	Kávészünet
	12:15-13:00	Dr. Sebestyén Anna (Daganatos sejtek túlélését és proliferációját befolyásoló jelátviteli zavarok és ezekkel összefüggő metabolikus változások)
	13:00-13:15	Hudacsek Viktória (Tumorserkentő off-target hatások azonosítása gyógyszer vagy ételmszeradalék kezelést követően emlő tumor sejtvonalakban)

	13:15-13:30	Harsági Nikoletta (A foszfinsav-észterek hidrolízisének vizsgálata)
	13:30-14:15	Kávészünet hidegtállal
	14:15-14:30	Csúry Tamás Dániel (Humán agyi áttétek stromaképzésének és ereződésének vizsgálata kvantitatív módszerekkel)
	14:30-14:45	Szabó Anna (Lipáz enzim immobilizálása poliaszparaginsav-alginát gélmátrixban)
	14:45-15:30	Dr. Szalay Kristóf (Mesterséges intelligencia a rákkutatásban)
	15:30-16:15	Dr. Kotschy András (A programozott sejthalál visszaállítása – egy új megközelítés a rák gyógyításában)
	16:15-17:15	Poszterszekció, kávészünet
	17:15-17:30	Arany Eszter (miRNS-ek diagnosztikai felhasználása)
	17.30-17:45	Szabó Renáta (Koronaéterek típusai, szintézise és felhasználása)
	17:45-18:30	Dr. Jurányi Zsolt (Sugárterápia, sugárbiológia és citogenetika - Az ionizáló sugárzás hatása a kromoszómák szerkezetére és szerepe a daganatterápiában)
Ch308	18:45-19:45	Vacsora
Ch201	20:00-21:30	Borkóstoló

Szombat, Ápr. 8.

Ch201	8:30-9:00	Reggeli, kötetlen beszélgetés
	9:00-9:45	Dr. Vékey Károly (Tömegspektrometria és proteomika alkalmazása a rákkutatásban)
	9:45-10:00	Porogi Anna (Üreges cirkónium-dioxid részecskék előállítása, funkcionálizálása és karakterizálása)
	10:00-10:15	Tóth Blanka (Kámforszulfonamid alapú organokatalizátorok előállítása és visszaforgatása nanomembránszűrővel)
	10:15-10:30	Varga Rita (Poliaszparaginsav alapú mátrixok előállítása sejttenyészeti alkalmazásra)
	10:30-10:45	Gál Zsófia (CLEC16A gén genetikai variációi befolyásolják az immunterápiára adott választ és az asztma tüneteit)
	10:45-11:00	Kávészünet
	11:00-11:45	Dr. Szekeres György (Fénymikroszkóppal a rák ellen)
	11:45-12:00	Bognár Zsófia (Izotermikus amplifikáció alkalmazása mikroRNS-ek nanopórusos meghatározásához)
	12:00-12:15	Berkes Dániel (Seed terápian átesett prosztata tumorosok kromoszóma aberrációinak vizsgálata)

	12:15-12:30	Mérai László (Farmakológiailag aktív androsztánvázis 17-exo-pirazolin-5'-onok Knorr-típusú szintézise)
	12:30-12:45	Németh Dóra Rita (A quetiapnie gyűrűátbillenéssel egymásba alakuló enantiomerjeinek kromatográfiás vizsgálata)
Ch308	12:45-14:15	Állófogadás
Ch201	14:15-15:00	Dr. Környei József (Radioaktív gyógyszerek emissziós képalkotásra és belső sugárterápiára)
	15:00-15:15	Mészáros János Péter (Félszendvics ródiump komplexek: oldategyensúly és kölcsönhatás biomolekulákkal)
	15:15-15:30	Szabó Adrienn (Sötétségben a retina - Sötétapadtált patkány retinában a Cx36 mRNS és a hozzá kapcsolt miRNS expressziós változásai)
	15:30-15:45	Kiss Tamás (Androsztánvázis arilpirimidinek multikomponensű szintézise mikrohullámú aktiválással, illetve in vitro rákellenes hatásuk vizsgálata)
	15:45-16:00	Szabó Kinga (A ciklofoszfamid metabolikus aktivációja és mutagenikus hatásának vizsgálata)
	16:00-16:45	Poszterszekció, kávészünet
	16:45-17:30	Füredi András (Célkeresztben a gyógyszer-rezisztencia)
	17:30-18:00	Zárás, eredményhirdetés

Poszterszekció

- P01 Balatoni-Oláh Zita (Arzén izotópok a nukleáris medicinában)
- P02 Faragó Endre Zoltán (Oxigénnel dópolt szén-nanocsövek szerkezete és stabilitása)
- P03 Fricska Annamária (Monoklonális antitestek bioreaktoros termelése folytonos technológiával)
- P04 Fülöp Anna (Idegtudományban alkalmazható Ca-ionszelektív fluoreszcens festékmolekulák szintézise és fejlesztése)
- P05 Janzsó-Berend Péter Zoltán (Új típusú fluoreszcens nukleotid szenzorok szintézise és spektroszkópiai vizsgálata)
- P06 Kun Dóra (High Dose Rate brachyterápiával kezelt prosztatata tumoros betegek kromoszómaaberrációinak vizsgálata)
- P07 Mangó Katalin (Citokróm P450 gének kópiaszám-változásainak szerepe a neuroblastoma sejtek terápia-rezisztenciájában)
- P08 Marosi Vanda Beáta (A levéltrágyázás szerepe a növényi vashiány kivédésében)
- P09 Molnár Dániel (Boránkatalizált átrendeződések vizsgálata)
- P10 Pósa Vivien (Hipoxia-aktivált kobaltkomplexek oldatkémiai vizsgálata)

- P11 Rimaszombati Fruzsina (Spliceoszómális iker-intronok (stwintronok) detektálása és vizsgálata *Aspergillus nidulans* fonalas gombában)
- P12 Supala Eszter (A porfirinek hatása a DNS-molekula nanomechanikai tulajdonságaira)
- P13 Szabó Tímea (Foszfinsavak észteresítési és amidálási lehetőségei)
- P14 Szakolczai Anett (Gyenge savak és gyenge bázisok szokatlan sztöchiometriájú komplexei)
- P15 Szeles Petra (α -hidroxifoszfónátok előállításának vizsgálata)
- P16 Takáts Amanda (Y kromoszóma mikrodélációk vizsgálata infertilitásban)
- P17 Tóth Gábor (Foszfopeptid dúsítás - módszerek, nehézségek, biológiai alkalmazások)
- P18 Turóczi Fanni (Modern, magyar búzafajták jellemzése komplex reológiai módszerrel)
- P19 Váradi Melinda Rita (Indukált kromoszóma fragilitás vizsgálata csontvelőelégtelenségi szindrómák differenciáldiagnózisban)
- P20 Varga Bence (Rezolválási módszerek kidolgozása optikailag aktív P-királis foszfin-oxidok előállításához)
- P21 Vloeskó Rita Bernadett (Cinkona alkaloidokkal katalizált enantioszelektív Michael-addíciók)

PLENÁRIS ELŐADÁSOK KIVONATAI

**EGY GÉN NEM ELÉG!
(A ROSSZINDULATÚ DAGANATOS BETEGEK TERÁPIÁS VÁLASZÁNAK
ÉS TÚLÉLÉSÉNEK ELŐREJELZÉSÉRE)**

Dr. Gyórfy Balázs

MTA TTK Lendület Onkológiai Biomarker Kutatócsoport

A szolid tumorok várható prognózisának előrejelzése jelentős klinikai probléma az onkológiai betegek kezelése során. A mai genomikai technológiák lehetővé teszik, hogy valamennyi gén működését egyidejűleg megvizsgáljuk. Kutatásaink során genom-szintű adatok felhasználásával a betegek túlélését előre jelező biomarkereket azonosítunk.

Létrehoztunk egy olyan online elérhető rendszert, amely egyes gének kifejeződésének a túlélésre gyakorolt hatását vizsgálja. Ehhez 9 ezer emlő-, tüdő-, petefészek- és gyomorrákos betegből 54 ezer gén expressziós adatait integráltuk egy közös adatbázisba (www.kmplot.com). Egy konkrét gén esetén klinikai paraméterek függvényében ki tudjuk számolni, hogy mekkora a gén mérhető hatása a betegek túlélésére, és milyen mértékben lehet biomarkerként használni. Felhasználók száma alapján a rendszer az onkológiai túlélés-elemzés és biomarker-validáció terén világviszonylatban is az első helyen van.

A genomikai adatok egy másik szintjét alkotják a génekben megjelenő mutációk. Ezen mutációk és génexpresszió összekapcsolása lehetséges a „genotype to outcome” (www.g-2-o.com) rendszer segítségével. A kb. 8000 beteg adatait felhasználó algoritmus nemcsak azt mondja meg, hogy mi lesz egy adott mutáció esetén a várható túlélés, de a molekulárisan célzott terápia során legígéretesebb géneket is azonosíthatjuk. Ezáltal a kutatási eredmények közvetlen gyógyszeripari hasznosítását is lehetővé tesszük.

DAGANATOS SEJTEK TÚLÉLÉSÉT ÉS PROLIFERÁCIÓJÁT BEFOLYÁSOLÓ JELÁTVITELI ZAVAROK ÉS EZEKSEL ÖSSZEFÜGGŐ METABOLIKUS VÁLTOZÁSOK

Dr. Sebestyén Anna

*Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet és Molekuláris Onkológia MTA-SE Támogatott
Kutatócsoport*

A daganatos transzformációban az anyagcsere folyamatok megváltozása biztosítja az alapvető szükségleteket a daganatsejtek proliferációjához/túléléséhez, környezeti alkalmazkodásához. A tumorsejtek alkalmazkodását az anyagcsere utak átprogramozása is jelzi. A jelátviteli utak szabályozási zavarai is hozzájárulnak a daganatsejtek anyagcseréjének megváltozásához. A tumormetabolizmus vizsgálatok eredményeinek várható terápiás felhasználása egyre fontosabbá teszi a daganatok anyagcsere változásainak jellemzését, terápiás monitorozását.

Jól ismert a tumorsejtek extrém alkalmazkodó képessége a legkülönbözőbb, más sejtek számára már nem tolerálható környezeti feltételekhez. Ez a képesség sok daganatsejt esetében a jelenlegi kezelésekkel, akár célzott terápiás szerekkel szembeni érzékenység megváltozásának, elvesztésének is egyik fontos tényezője. Előbbiek háttérben számos, a tumor kialakulása közben megjelenő onkogenikus változás állhat, ide tartoznak a különböző génhibák következményeként megjelenő sejtszintű szabályozási zavarok, így az anyagcserefolyamatok változásai is. Az elmúlt évtized eredményei alátámasztják, hogy az mTOR (mammalian target of rapamycin) jelátviteli fehérje aktivitása fontos szabályozó eleme a daganatsejtek proliferációjának, túlélésének, a tumor növekedésének. Ez a fehérje funkciójában és gátlóival szembeni érzékenységében is különböző, két fehérje komplexben fordul elő. Az mTORC1 komplex sejtbiológiai szerepéről sokat tudunk, de kevesebb adat ismert az mTORC2 komplex funkciójáról. Utóbbi különösen érdekes, hiszen a legújabb, így saját vizsgálataink is azt mutatják, hogy a daganatos sejtek emelkedett, mTORC2 komplexhez kötött aktivitása összefügg a tumoros betegek rosszabb prognózisával.

Vizsgálatainkban tumorbiológiai modellel, sejtvonalak, in vitro xenograft modellek, korszerű analitikai, molekuláris biológia, biokémiai és immunhisztokémiai technikákkal nemcsak a szövetminták, hanem a daganatos betegek szérum mintáinak új felhasználási lehetőségét tanulmányozzuk több intézet segítségével. Az anyagcsere szabályozással összefüggő terápiás célpontok meghatározása, adott beteg esetében a célpont igazolása, a terápia során a daganat metabolikus alkalmazkodásának háttere, a bekövetkező változások nyomon követése válik lehetővé vizsgálataink eredményének segítségével.

Bemutatásra kerülő vizsgálatokat támogatta, támogatja: MedinProt Szinergia, Bolyai ösztöndíj és ÚNKP programok

A PROGRAMOZOTT SEJTHALÁL VISSZAÁLLÍTÁSA – EGY ÚJ MEGKÖZELÍTÉS A RÁK GYÓGYÍTÁSÁBAN

Dr. Kotschy András

Servier Kutatóintézet Zrt, Záhony u. 7., Budapest, Hungary

A genetikai elváltozásokat hordozó rákos sejteket, melyeket a szervezetünk is testidegenként ismer fel, természetes úton el kellene távolítania. Számos belső elváltozás együttes eredményeként, melyeket a rák jellemzőinek is nevezünk (hallmarks of cancer), a rákos sejtek mégis életben maradnak és szaporodnak. Ezen jellemzők egyike a programozott sejthalál elkerülése. Tudományos ismereteink alapján a programozott sejthalál visszaállítását régóta ígéretes rákgyógyászati megközelítésként tartjuk számon, de a fehérjecsatlád fontosabb képviselőinek - BCL2, MCL1, BCL-xL – gyógyszeryszerű molekulákkal való szelektív támadása évtizedekig megoldatlan probléma maradt. A kitaró kutatások eredményeképpen az elmúlt években több hatékony és szelektív gyógyszerjelölt is fejlesztésbe került.

Az előadás bemutatja a programozott sejthalál visszaállítását célzó kutatások kihívásait, valamint a közelmúltban elért tudományos [1] és farmakológiai eredményeket.

[1] Kotschy A., Szlávik Z., Murray J. et al. Nature, 538, 477-482 (2016).

MESTERSÉGES INTELLIGENCIA A RÁKKUTATÁSBAN

Dr. Szalay Kristóf Zsolt

Turbine Kft. - Alapító és CTO

Nem újkeletű jelenség, hogy a biológiai kutatásban számítógépeket használunk. Az elmúlt években azonban nem csak a rendelkezésre álló adatok mennyisége és minősége nőtt meg ugrásszerűen, hanem a számítógépek kapacitásának növekedése olyan mesterségesintelligencia-algoritmusok futtatását tette elérhetővé, melyek alapjaiban megváltoztatják majd, hogy hogyan fogunk élettudományi kutatásokat végezni. Az előadás elején röviden bemutatom először, a mai, nagy teljesítményű biológiai módszereket (NGS, RNAseq, proteomika), majd azt, hogy ezeket a különféle adatokat hogyan használtuk fel egy élő sejt számítógépes szimulációjának megalkotásában. Az előadás második felében a mesterséges intelligencia új eredményeiről, azok biológiai alkalmazásairól lesz szó, különös tekintettel arra, hogy ezek segítségével milyen kérdésekre tudunk válaszokat kapni. Végül egy kis jövőképet mutatok arról, hogy milyenné válik majd akár egy-két évtizeden belül a biológia ezen az úton haladva tovább.

SUGÁRTERÁPIA, SUGÁRBIOLÓGIA ÉS CITOGENETIKA
AZ IONIZÁLÓ SUGÁRZÁS HATÁSA A KROMOSZÓMÁK SZERKEZETÉRE
ÉS SZEREPE A DAGANATTERÁPIÁBAN

Dr. Jurányi Zsolt

*Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Klinikai Sugárbiológiai és Onkocytogenetikai Osztály, 1122
Budapest, Ráth György u. 7-9.*

Az elmúlt évtizedek során a sugárterápia elfoglalta az öt megillető helyét a daganatos betegségek gyógyításának tárházában. Mostanra a hagyományos sugárforrást használó készülékek mellett, illetve helyett megjelentek a korszerű lineáris gyorsítók és a terápiában a daganattól függően választhatunk foton, elektron vagy akár proton besugárzást is.

Mindezek mellett ugyanakkor számos tévhit és félreértés él a társadalomban a sugárterápiát illetően a mai napig is. Az előadás során először szeretném röviden bemutatni napjaink korszerű sugárterápiás kezelési lehetőségeit, külön kitérve azok pontos (sugár)biológiai alapjaira. Mindez talán segít jobb megvilágításba helyezni a tumorterápia ezen válfaját. A továbbiakban az Onkocytogenetikai Osztályon folyó kutatási tevékenységet szeretném ismertetni, aminek keretében citogenetikai és immunológiai módszerekkel vizsgáljuk a sugárterápia hatására kialakuló celluláris válaszreakciókat. Biológiai dozimetriával és immunológiai karakterizációval követjük nyomon a különböző besugárzási protokollok segítségével kezelt prosztatata tumoros betegeket. Sugárrezisztens daganatsejteket növesztünk, tanulmányozzuk a nem-ionizáló és ionizáló sugárzások egymásra hatását, a spontán és indukált kromoszóma törékenységet aplasztikus anémiák differenciál diagnózisa során, valamint a sztereotaxiás ablatív sugárkezelést biológiai dozimetria segítségével.

Bár sokat hallani arról, hogy a daganatos betegségek mennyire gyakoriak és hány halálesetet okoznak világszerte és hazánkban, ezek előfordulási gyakorisága kevésbé ismert a nem szakemberek előtt. Az előadás befejezéseként néhány gyakori tumoros betegségről lesz szó, olyan megvilágításban, ami ritkán látható a mindennapokban.

**TÖMEGSPEKTROMETRIA ÉS PROTEOMIKA
ALKALMAZÁSA A RÁKKUTATÁSBAN**

Dr. Vékey Károly

MTA Természettudományi Kutatóközpont

A természettudományok szerepe egyre jelentősebb az orvosi kutatásban, sőt, ma már a klinikai gyakorlatban is. A természettudományokon belül pedig az egyes kutatási területek közötti kapcsolat erősödik. A jelen előadás témája egy kémiai szerkezetkutatási eszköz, a tömegspektrometria alkalmazása a biokémiában, fehérjék vizsgálatára. A fehérjekutatáson belül a proteomikáról van szó: ez a fehérjék biológiai mátrixokban (komplex keverékekben) való azonosításával, fehérjék módosulatainak jellemzésével, mennyiségi, térbeli és időbeli változásával foglalkozik. A rákkutatáson belül a tömegspektrometria (MS) alapú proteomika feladata első sorban új típusú biomarkerek (onkomarkerek) kidolgozása, mely betegségek korai diagnosztikáját, egymáshoz hasonló betegségek elkülönítését (differenciál-diagnosztika) és a megfelelő gyógykezelés beállítását segíti.

Az előadás első részében röviden bemutatom a tömegspektrometriát, ennek modern irányzatait. Saját kutatásom elsősorban fehérjék poszt-transzlációs módosulatai, konkrétan az N-glikoziláció jellemzésére irányul. A glikoziláció fehérjék tulajdonságait módosítja, melynek kulcsszerepe van a sejtek közötti kommunikációban és finomhangolja a szervezet működését. Az előadás második részében ismertetem a fehérjeglukoziláció jelentőségét, a glikoformok MS analitikáját, és ezzel kapcsolatos érdekességeket. Az előadás végén azokat a kezdeti eredményeinket mutatom be, mely alapján egy új, rákdiagnosztikában használható biomarker kifejlesztésére irányul.

FÉNYMIKROSZKÓPPAL A RÁK ELLEN

Dr. Szekeres György

Hisztopatológia Kft., Pécs

Az orvostudomány mindenkori állása szerint a rosszindulatú daganatok kórisméje a fénymikroszkópos morfológiai vizsgálatokon (hisztopatológia = kórszövettan) alapul, nincs más módszer, ami diagnosztikus lenne ezen a betegségsoporton belül. Természetesen sok olyan szerológiai, celluláris és molekuláris eljárás ismert, melyek jó megközelítéssel valószínűsítik a daganatok mibenlétét, de ezek elsősorban szűrővizsgálatokra, előzetes vélemény kialakítására alkalmasak. Nem feledkezhetünk meg a makroszkópos – szabad szemmel történő, vagy képalkotó eljárásokon alapuló – lehetőségekről sem, de ezek elsősorban azt segítik, hogy a fénymikroszkópos vizsgálat számára a lehető legmegfelelőbb helyről kerüljön minta.

Hogy az orvostudomány egyik legrégebben ismert műszeres vizsgálata, hogy lehet még ma is a legalapvetőbb diagnosztikus módszer, az az ép és kóros szövetek molekuláris alkotó elemeinek kimutatására alkalmas jelölési, egyszerűen: festési eljárások fejlődésének köszönhető.

Az egyszerű, a fehérjék biokémiai tulajdonságain alapuló hisztokémiai eljárások teszik láthatóvá a sejteket, egyes sejtalkotókat, sejtmagot, citoplazmát, utóbbiban egyes szemcséket, melyek a lysosomáknak, mitochondriumoknak, endoplasmás reticulumnak felelnek meg és már fénymikroszkópos felbontással érzékelhetők. Empirikus alapon megmondható, hogy az ép és a kóros között milyen eltérések vannak és a kóros milyen kórfolyamatnak felel meg. Ez az alapvető morfológia.

Azonban már 50 éve lehetőség van az egyes funkcionális szinten megismert sejtalkotó molekulák pontos kimutatására. Ezt az immunológia fejlődése tette lehetővé a szelektív és specifikus antitestek segítségével a fehérjék antigénként történő vizsgálatait eredményezve. Részben meghatározható egyes sejtvonalakra jellemző antigének jelenléte vagy éppen hiánya, ill. meghatározott és ismert funkciók hátterét biztosítók kimutatása vagy mennyiségi meghatározása. Alapvetők a sejtek felépítésében részt vevő, pl. a cytoskeleton fehérjék vizsgálata, ill. az egyes biológiai paraméterekre jellemzők lokalizációja. Utóbbiakra legismertebbek a sejtosztódásban és annak szabályozásában, a sejtciklusban szerepet játszó molekuláris elemek, az apoptózis (programozott sejtihalál) szabályozásában részt vevők, a sejtek közötti és a sejtben belüli kommunikációs láncolatokban ismertek. Ezek különböző enzimek, receptorok, receptorok ligandjai, melyek

nem csak aszerint jellemzik az ép és kóros sejtek aktuális állapotát, hogy vannak vagy nincsenek, hanem, hogy pontosan hol vannak, ezt pedig fénymikroszkópos láthatóságuk támasztja alá.

A fénymikroszkópos láthatóság érdekében a kutatás-fejlesztés, innováció külön iparágat hozott létre, az immundiagnosztikumok, immunhisztokémiai (IHC) reagensek, fejlesztésének, gyártásának és forgalmazásának egészségipari szegmensét. Cél a minél pontosabb – szelektívebb, specifikusabb – és érzékenyebb módszerek biztosítása a kórszövettanászok számára.

Ezzel párhuzamosan az utóbbi időben szintén fénymikroszkóp szintű genetikai lehetőségek is megjelentek különböző genomok kimutathatóságára, ezek az *in situ* hibridizáció (ISH) egészségipari megjelenését eredményezte.

Az indikációs területek egyre szélesedtek. Nem elég megmondani, hogy egy kóros elváltozás jó- vagy rosszindulatú, hanem az is fontos kérdés, hogy mennyire rossz, elsősorban milyen kimenetelű lehet, tehát a jelenkor egyik nagy kihívása, hogy prognózist adjunk a diagnózishoz. A célzott – és elég költséges, valamint káros mellékhatásokkal terhelt – kezelések pedig egyre inkább igénylik az ismert célmolekulák lehetőleg mennyiségi meghatározását, ill. a kezelés hatékonyságának egyéb mutatókkal is mérhető detektálását.

A Hisztopatológia Kft. Hisztopatológiai Laboratóriumában elsősorban immunhisztokémiai célra alkalmas primer antitesteket, valamint az ezek szöveti – celluláris kötődéseinek fénymikroszkópos vizsgálatát lehetővé tevő másodlagos, előhívó reagenseket fejlesztünk és gyártunk is. Kiegészítve mindezt olyan laboratóriumi kis- és kézi-műszerekkel, melyek segítik az alkalmazást a mindennapi gyakorlatban.

RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK

EMISSZIÓS KÉPALKOTÁSRA ÉS BELSŐ SUGÁRTERÁPIÁRA

Dr. Környei József

Izotóp Intézet Kft. 1121 Budapest Konkoly Thege Miklós út 29-33.

A nukleáris medicina radioaktív gyógyszerek alkalmazásán alapul. Ezek olyan készítmények, melyek hatóanyaga radionuklidot tartalmazó molekula, és melyeket a betegbe beadnak (rendszerint intravénás injekcióként, néhány esetben orálisan). A radioizotóp sugárzásának természetén múlik, hogy az adott radiógyógyszer diagnosztikai képalkotásra vagy lokális belső sugárkezelésre használható: a foton-sugárzás az emberi testből kijutva „lefényképezhető”, míg a részecskesugárzás a szövetekben elnyelődve, a lokális energiaátadás révén a kóros képződményeket elpusztíthatja.

A foton-sugárzó izotópot tartalmazó radiógyógyszerek az élő szervezetben végbemenő fiziológiai – biokémiai folyamatokat teszik láthatóvá. Egyedi fotonokat emittálnak a gamma-sugárzó radionuklidok (SPECT-képalkotás), míg foton-párok keletkeznek a pozitron-emissziót követő annihiláció révén (PET-leképezés). Radiógyógyszerek állnak rendelkezésre az agy, a szív, a tüdő, a máj-epeúti rendszer, a csont, a vese funkcionális képalkotására. Onkológiai vonatkozásban a tumorok és áttétek helyének, ill. kezelés utáni esetleges kiújulásának a megállapítása az egyik legfontosabb szempont, amely a radioizotóppal jelzett molekulák specifikus megkötődésének, ill. metabolizmusban való részvételének okán válik láthatóvá. Az előadásban bemutatásra kerülnek a SPECT-, ill. PET-képalkotásra használható legfontosabb ^{99m}Tc - és $^{123/131}\text{I}$ -izotóppal jelzett molekulák, ill. ^{18}F -fluorvegyületek.

Lokális belső sugárkezelésre túlnyomórészt béta-sugárzókat, egyes esetekben konverziós- és Auger-elektronokat emittáló nuklidokat, továbbá alfa-sugárzókat alkalmaznak. Legnagyobb számban a pajzsmirigyterápiára kerül sor (^{131}I -nátrium-jodiddal), de növekszik a receptorokon és az immunreakcióban történő, specifikus megkötődésen alapuló kezelések száma (^{90}Y -, ^{177}Lu -jelzett készítményekkel pl. mellrák, prosztatarák, limfómák esetén). Csontáttétek fájdalomcsillapító kezelését ^{89}Sr -, ^{223}Ra - és ^{153}Sm -vegyületekkel, a májtumor-terápiát pedig ^{90}Y -mikroszférákkal végzik.

Jelentős kutatás-fejlesztés is történik a radiógyógyszerek területén: új receptor-ligandumokat (többnyire 6 – 20 aminosavat tartalmazó peptideket) terveznek és szintetizálnak, ill. új monoklonális antitesteket állítanak elő. Újabb PET-radioizotópok is megjelennek, például a ^{44}Sc -ot, $^{61/64}\text{Cu}$ -et, ^{68}Ga -ot és ^{89}Zr -ot említhetjük.

CÉLKERESZTBE A GYÓGYSZER-REZISZTENCIA

Füredi András^{1,2}, Tóth Szilárd², Szébenyi Kornélia¹, Nagy Veronika², Hámori Lilla², Szakács Gergely^{1,2}

¹Department of Chemical Safety and Cancer Prevention, Institute of Cancer Research, Medical University of Vienna

²Membrán fehérje Kutatócsoport, Enzimológiai Intézet, Természettudományi Kutatóközpont, Magyar Tudományos Akadémia

A rosszindulatú daganatok sikeres kezelésének egyik legnagyobb akadálya a tumorokban kialakuló gyógyszer-rezisztencia. Klinikai tapasztalat, hogy a terápiára kezdetben jól reagáló daganatok, a kezelés előrehaladtával képessé válnak a kémiai támadások túlélésre. Az esetek jelentős részében a tumor nem csak az alkalmazott vegyületekkel szemben válik rezisztenssé, de a szerkezetükben és hatásmechanizmusukban eltérő, egyéb kezelőszerekkel szemben is, leszűkítve ezzel a további terápiás lehetőségeket. Ezt a jelenséget multidrog-rezisztenciának (MDR) nevezzük.

A daganatok többféle mechanizmussal válhatnak rezisztenssé: csökkenthetik a gyógyszerek célpontjául szolgáló fehérjék mennyiségét, módosíthatják az apoptotikus útvonalakat, fokozhatják a toxikus vegyületeket lebontó enzimfehérjék számát vagy növelhetik a DNS hibajavítás mértékét. A klasszikus MDR mechanizmusa azonban a toxikus vegyületek sejtől való eltávolítása aktív transzportereken keresztül.

A biológiai változások, melyek bizonyos körülmények között képesek egy tumor sejt túlélését biztosítani egyben terápiásan kihasználható gyengeségeket is jelenthetnek. Ezek feltárása olyan új stratégiák kidolgozásához vezethet, melyek segíthetnek a gyógyszer-rezisztens daganatok leküzdésében. Az előadásban összefoglalásra kerülnek a gyógyszer-rezisztencia evolúciójának lépései, az MDR jelentősége a kemoterápia hatékonyságában és a rezisztens tumorok kezelésére kidolgozott kísérleti eljárások.

DIÁK ELŐADÁSOK KIVONATAI

BIOLÓGIAI DÓZISBECSLÉS A PERIFÉRIÁS VÉR LIMFOCITÁK KROMOSZÓMA ABERRÁCIÓINAK MEGHATÁROZÁSÁVAL A TUMORTERÁPIÁBAN HASZNÁLT KÜLÖNBÖZŐ BESUGÁRZÓ KÉSZÜLÉKEK ESETÉN

Németh Judit^{1,2}, Farkas Gyöngyi², Kocsis Zsuzsa², Székely Gábor², Jurányi Zsolt²

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

²Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Klinikai Sugárbiológiai és Onkocytogenetikai Osztály, 1122
Budapest, Ráth György u. 7-9.

Az emberi vér limfocitáiban ionizáló sugárzás hatására kromoszómaaberrációk keletkeznek. Ezek közül a dicentrikus és gyűrű alakú kromoszómák kétlánú DNS törések hibás javításából származnak, és számuk arányos az elnyelt sugárdózissal. A dózis függvényében ábrázolva az aberrációkat lineáris-kvadratikus dóziszgörbét kapunk [1]. Ez az in vitro felvett görbe alkalmas arra, hogy baleset, vélelmezett sugárexpozíció esetén az adott személy kromoszómaaberrációit összehasonlítsuk a kalibrációs görbével és becsüljük az expozíció során elszenvedett sugárdózist. Az ionizáló sugárzás hatása azonban nemcsak a dózistól, hanem a részecske típusától és energiájától, a dóziszrátától és az alkalmazott szűrőktől, valamint a besugarazott egyéntől is függ. Az Országos Onkológiai Intézet Varian TrueBeam lineáris gyorsítójával, ill. egy régebbi, kobalt besugárzójával in vitro besugarazott vérminták kromoszómaaberrációit határoztam meg. A besugarazás 0,5-től 8 Gy tartományban különböző dóziszráták és energiák mellett történt. A kromoszómaaberrációkból a CABAS program segítségével dóziszgörbéket vettem fel és elemeztem [2]. A dózis-hatás görbe a következő: $Y=c + \alpha D + \beta D^2$. A kapott görbéket nemcsak baleset esetén lehet felhasználni dózisbecslésre, hanem a terápiás kezelésben is figyelembe lehet venni. A sugárkezelés előtt álló személy vérének besugarazása információt szolgáltat arról, hogy az adott illető mennyire érzékeny a sugárkezelésre. Amennyiben az aberrációk száma jóval meghaladja az irodalmi értékeket az illető magas fokú sugárérzékenységgel rendelkezik, amit a terápiában és a beteg utánkövetésében figyelembe kell venni.

Referenciák

- [1] International Atomic Energy Agency; *Cytogenetic Analysis For Radiation Dose Assasment, second edition manual*, **2011**, Technical report series No 405
- [2] J. Deperas; M. Deperas-Kaminska; C. Lindholm; H. Romm; L. Roy; R. Moss; J. Morand; A. Wojcik; A. Edwards; D. Loyd; M. Szuiska; *Radiat Prot Dosimetry*, **2007**, 124 (2) 115-123

BIOLOGICAL DOSE ESTIMATION WITH DIFFERENT RADIOTHERAPY DEVICES USED IN TUMOUR THERAPY

Judit Németh^{1,2}, Gyöngyi Farkas², Zsuzsa S. Kocsis², Gábor Székely², Zsolt Jurányi²

¹Budapest University of Technology and Economics, Faculty of Chemical Technology and Biotechnology,
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

²National Institute of Oncology, Centre of Radiotherapy, Department of Clinical Radiobiology and Diagnostic
Oncocytogenetics, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.

Ionizing radiation induces chromosomal aberrations in human peripheral blood lymphocytes. The most important aberrations are the dicentric and ring chromosomes, which are caused by DNA lesions. There is a dose-response relation between the number of these aberrations and absorbed dose that can be calculated with known dose-response calibration curves. [1] Plotting chromosomal aberrations versus absorbed dose describes the so-called linear-quadratic dose-response curve. In case of a presumptive radiation exposure or accident we will be able to compare the seriousness of chromosomal aberrations to the calibration curve, so we can estimate the dose or even the type of irradiation. The effect of radiation, however, depends on the dose rate, type and energy of the particular radiation, filters used and even on the irradiated person, not just simply on the dose. I studied chromosomal aberrations in blood samples after in vitro irradiation either with a Varian TrueBeam linear accelerator or a cobalt source in the National Institute of Oncology. The radiation range was 0,5 to 8 Gy at different dose rates and energy. Dose-response curves were calculated and analysed using the specified computer program CABAS. The mathematical form of the calibration curve was: $Y=c + \alpha D + \beta D^2$. The dose-response curves can be used in radiotherapy and treatment as well, not only in the case of an accident. This method provides information about radiosensitivity of particular patients before radiotherapy takes place. If the number of found chromosomal aberrations in response to in vitro irradiation is higher than it has been published in the literature, we can assume that this person has high degree of radiosensitivity, which has to be considered in the therapy and patient follow-up as well.

References

- [1] International Atomic Energy Agency; *Cytogenetic Analysis For Radiation Dose Assasment, second edition manual*, 2011, Technical report series No 405
- [2] J. Deperas; M. Deperas-Kaminska; C. Lindholm; H. Romm; L. Roy; R. Moss; J. Morand; A. Wojcik; A. Edwards; D. Loyd; M. Szuiska; *Radiat Prot Dosimetry*, 2007, 124 (2) 115-123

EZÜST NANORÉSZECSKÉKKEL TÖLTÖTT POLIMER SZÁLAK ELŐÁLLÍTÁSA

Juhász Ákos György¹, Molnár Kristóf¹, Zrínyi Miklós¹, Jedlovsky-Hajdú Angéla¹

¹*Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Nanokémiai Kutatócsoport,
Budapest, Nagyvárad tér 4., 1089*

Az orvostudomány rendkívül sok polimert alkalmaz különböző felhasználási célokra. Ezen területen belül a nanotechnológiával előállított anyagokat igen intenzíven kutatják. Nano- és mikro méretű polimer szálak előállításához többek között az elektromos szálképzés technikája használható, amellyel az élő szervezetben megtalálható méretekkel rendelkező hálós rendszert hozhatunk létre.¹ A nanotechnológiával előállítható nanorészecskék közül, számunkra az antibakteriális hatással rendelkező ezüst nanorészecskék kitüntetett fontosságúak, mivel célom olyan mesterséges hálórendszer előállítása és jellemzése volt, mely biokompatibilis és biodegradábilis polimerből épül fel, emellett pedig ezüst nanorészecskéket tartalmaz baktériumölő ágensként.²

Orvosbiológiai felhasználás céljából a poliaszparaginsav jó választásnak bizonyulhat, melyet poliszukcinimidből alakíthatunk át enyhe lúgos hidrolízissel. A poliszukcinimid alapú hálók létrehozása során kémiai keresztkötéssel (ciszteamin) biztosítottam, hogy a hálórendszer vízben oldhatatlan gél szálakká alakuljon.³

Munkám során sikeresen állítottam elő ezüst nanorészecskék jelenlétében ciszteaminnal keresztkötött poliszukcinimid hálókat, amelyeket fénymikroszkóppal, pásztázó elektron mikroszkóppal illetve Fourier transzformációs infravörös spektroszkópiával vizsgáltam. Néhány esetben azonban az elektrosztatikus szálhúzásra nem jellemző szokatlan háromdimenziós struktúrát tapasztaltam, amelyek tanulmányozására további vizsgálatokat kezdtünk.⁴

Referenciák

- [1] Frenot, A.; Chronakis, I.S.; *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **2003** (8), 64–75.
- [2] Rai, M.; Yadav, A.; Gade, A.; *Biotechnology advances*, **2009** (27.1), 76–83.
- [3] Zrínyi, M. et al.; *Acta Biomaterialia*, **2013** (9.2), 5122–5131.
- [4] Jedlovsky-Hajdú, A. et al.; *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2016** Published online

CREATING SILVER LOADED POLYMER FIBRES

Akos Gyorgy Juhasz¹, Kristof Molnar¹, Miklos Zrinyi¹, Angela Jedlovszky-Hajdu¹

¹Semmelweis Univeristy, Department of Biophysics Radiation Biology, Nanochemistry Research Group, Budapest, Nagyvárad tér 4., 1089

Various polymers are used for a great variety of applications in medicine. Within this field, creating materials with nanotechnology is the most intensively growing discipline. For creating fibres in a nano or micrometer range, which has a similar size, like we can find in the living organism, the electrospinning technique is a suitable technology.¹ Among the nanofabricated nanoparticles, in my case silver nanoparticles which has antibacterial effect, are quiet important because my aim is to create and analyse artificial scaffold which built up from biocompatible and biodegradable polymer and has silver nanoparticles as a bactericidal agent.²

For biomedical usage Poly(aspartic acid) can be a good choice, which can be created from polysuccinimide by alkaline hydrolyzation. When creating polysuccinimide based matrices I secured that the matrices transforms into gel fibres that insoluble in water.³

During my work I succesfully created silver loaded polysuccinimide matrices with cysteamine crosslinks which were examined with light microscopy, scanning electron microscopy and the chemical content with Fourier Transformation Infrared Spectroscopy. In some cases I experienced three dimensional structures which are unusual for electrospinning, for that we started experiments to find explanation of this phenomenon.⁴

References

- [1] Frenot, A.; Chronakis, I.S.; *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **2003** (8), 64–75.
- [2] Rai, M.; Yadav, A.; Gade, A.; *Biotechnology advances*, **2009** (27.1), 76–83.
- [3] Zrinyi, M. et al.; *Acta Biomaterialia*, **2013** (9.2), 5122–5131.
- [4] Jedlovszky-Hajdu, A. et al.; *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2016** Published online

ÚJFAJTA MAKROCIKLUSOS RECEPTOROK: PILLÉRARÉN-ALAPÚ KEMOSZENZOR AZ ADENOZIN-5'-TRIFOSZFÁT SZELEKTÍV DETEKTÁLÁSÁRA

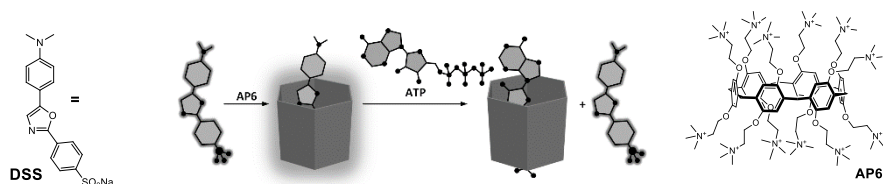
Kozma József¹, Bojtár Márton¹, Hessz Dóra², Kubinyi Miklós², Bitter István¹

¹ Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1521, Budapest

² Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék, 1521, Budapest

A szupramolekuláris analitikai kémia fontos területe az indikátorkiszorításon alapuló kemoszenzorok fejlesztése. Ezekben kiemelkedő szerepük van a makrociklusos vegyületeknek, melyek már a szupramolekuláris kémia megjelenése óta igen fontosak a szintetikus receptorok körében. Kemoszenzorként történő alkalmazásukhoz szükség van egy detektálható jelre, ami gyakran a fluoreszcencia. Mivel a makrociklusok jelentős része nem fluoreszkál, egy fluoreszcens indikátormolekulára is szükség van az analit optikai detektálásához.

A pillér[n]arének [1] n darab ($n=5,6,\dots$) hidrokinon egységet tartalmaznak, melyeket metilénhidak kötnek össze para-helyzetben. Egyszerű szintézisük és széleskörű gazda-vendég tulajdonságaik ellenére ritkán alkalmazzák őket szupramolekuláris analitikai rendszerekben. Munkám során vízdoldható, kationos pillér[6]arének szintézisét tűztem ki célul, amelyek 12 ammónium végcsoportot tartalmaznak (AP6), és mint lehetséges nukleotid szenzorok jönnek számításba indikátor-kiszorítás elvén működő rendszerekben. Ehhez anionos fluoreszcens indikátormolekulákra van szükség, mint a pyranine és a dapoxyl-szulfonsav Na-só (DSS), amelyek előzetes vizsgálataim alapján komplexet képeznek a pillér[6]arénnel. Az így kapott rendszer fluoreszcens kemoszenzorként alkalmazható az adenzin-5'-trifoszfát (ATP) szelektív detektálására egyéb nukleotidokkal szemben.



1. ábra A kemoszenzor működési elve

Referenciák

[1] Ogoshi et al.; *Journal of the American Chemical Society*; **2008**, (130), 5022

NOVEL MACROCYCLIC RECEPTORS: PILLARARENE-BASED CHEMOSENSORS FOR THE DETECTION OF ADENOSINE-5'-TRIPHOSPHATE

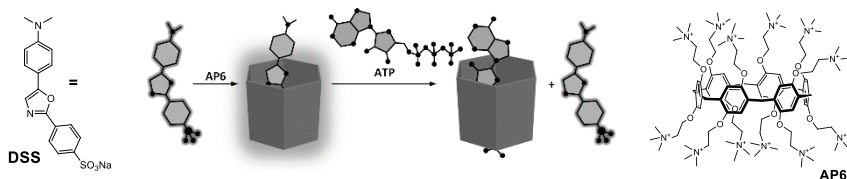
Kozma József¹, Bojtár Márton¹, Hessz Dóra², Kubinyi Miklós², Bitter István¹

¹Department of Organic Chemistry and Technology, Budapest University of Technology and Economics, 1521 Budapest, Hungary

²Department of Physical Chemistry and Material Science, Budapest University of Technology and Economics, 1521 Budapest, Hungary

The development of indicator displacement-based chemosensors is a significant part of supramolecular analytical chemistry. Amongst the synthetic receptor molecules, macrocyclic compounds have always had paramount importance since the appearance of supramolecular chemistry. For chemosensing purposes, a detectable signal is required, which is often fluorescence. However, macrocycles are usually non-fluorescent, therefore a fluorescent indicator molecule is necessary for the detection of the desired analyte.

Pillar[n]arenes [1] are a new type of macrocycles, containing n hydroquinone units (n=5,6...) linked together in p-position with a methylene bridge. Despite their relatively easy synthesis and versatile host-guest chemistry, they are rarely used in supramolecular analytical systems. Our goal was the synthesis of a water-soluble, cationic pillar[6]arene with twelve trimethyl-ammonium groups (AP6), as a potential receptor molecule for nucleotides in indicator-displacement systems. As fluorescent indicator molecules, due to the requirement of a negative charge, pyranine and dapoxy sulfonic acid sodium salt (DSS) were chosen and were synthesized. The resulting system is applicable as a chemosensor for the selective detection of adenosine-5'-triphosphate (ATP).



Scheme 1. The working principle of the chemosensor

References

- [1] Ogoshi et al.; *Journal of the American Chemical Society*; **2008**, (130), 5022

HATÓANYAG-LEADÁST BEFOLYÁSOLÓ KÖLCSÖNHATÁSOK LÁGY GÉLEKBEN

Bérczes Virág¹, Berke Barbara^{1,2}, László Krisztina¹

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék,
1111 Budapest, Budafoki út 8.*

²*Institut Laue-Langevin, CS 20156, F – 38042 Grenoble Cedex 9, Franciország*

Napjaink egyik leginkább kutatott területei közé tartozik - sokrétű felhasználhatóságuknak köszönhetően - a környezeti hatásokra gyors, reverzibilis választ adó úgynevezett reszponzív anyagok viselkedésének tanulmányozása. Ezek az anyagok alkalmasak lehetnek pl. hatóanyag-leadásra és a környezetből jövő ingerek érzékelésére képes mikro- és nanoeszközök készítésére egyaránt. A poli(N-izopropil-akrilamid) (PNIPA) termoreszponzív hidrogél előnyösen használható ezekre a célokra, mert fázisátalakulási hőmérséklete az emberi test hőmérsékletének közelében van, ill. ez a hőmérséklet a duzzasztószer cél szerinti megválasztásával ugyancsak hangolható.

Munkám során arra kerestem választ, hogy a PNIPA gél keresztkötő-sűrűségének változtatása alkalmas-e a hatóanyag-leadás befolyásolására. Háromféle térháló-sűrűségű gélt készítettem és a fenol illetve az ibuprofen volt a két próbamolekula, melyeket a kutatócsoportunkban már korábban vizsgáltunk^{1,2,3}. Vizsgáltam, hogy a térháló-sűrűség hogyan befolyásolja a gél és a hatóanyag közti kölcsönhatásokat és ezáltal a hatóanyag gélbeni kristályosodási tulajdonságait. Ehhez száraz, illetve duzzadt formában vizsgáltam a géleket különböző módszerekkel (egyensúlyi duzzadásfok, modulus, hatóanyag-felvétel illetve -leadás, termogravimetria, differenciális pásztázó mikroklorimetria, por röntgendiffrakció).

A munka kapcsolódik a K115939 számú OTKA projekthez.

Referenciák

- [1] László, K.; Kosik, K.; Rochas, C.; Geissler, E.; *Macromolecules*, **2003**, (36), 7771-7776.
- [2] Domján, A.; Geissler, E.; László, K.; *Soft Matter*, **2010**, (6), 247.
- [3] Manek, E.; Domján, A.; Madarász, J.; László, K.; *European Polymer Journal*, **2015**, (68), 657-664.

INTERACTIONS INFLUENCING DRUG DELIVERY IN SOFT GELS

Virág Bérczes¹, Barbara Berke^{1,2} Krisztina László¹

¹*Department of Physical Chemistry and Material Science, Budapest University of Technology and Economics, 1521 Budapest, Hungary*

²*Institut Laue-Langevin, CS 20156, F – 38042 Grenoble Cedex 9, France*

Responsive materials which give an abrupt and reversible response for environmental stimuli have been in the focus of scientific interest in the recent decades owing to its versatile applicability. Polymer hydrogels and their behavior under different environmental circumstances (temperature, pH, concentration, etc.) are one of the most commonly investigated area.

Poly(N-isopropyl acrylamide) gel (PNIPA) is a thermo-responsive hydrogel with a volume phase transition temperature around the temperature of human body. This makes PNIPA relevant for controlled drug delivery systems, tissue engineering, etc.

Hydrogels can be used for absorbing hydrophilic, small-molecule active agents which has good solubility in the swelling medium and can easily enter the gel structure.

Small-molecule drugs may alter the phase transition temperature. Molecules with phenolic OH can influence the swelling behavior of the PNIPA in various ways¹⁻³. The influence of such molecules on the swelling kinetics of PNIPA hydrogels is reported here.

The effect of the crosslink density on the interactions between the gel and the drug as well as on the crystallinity of the stored drug in dry conditions may be significant in the terms of drug delivery. We investigated the interactions between PNIPA hydrogels and two model drug molecules, phenol and ibuprofen. PNIPA of different crosslink densities was studied in both dry and swollen state using various complementary techniques (swelling degree, modulus, drug-absorption and -desorption, thermogravimetry, differential scanning calorimetry, powder x-ray diffraction).

References

- [1] László, K.; Kosik, K.; Rochas, C.; Geissler, E.; *Macromolecules*, **2003**, (36), 7771-7776.
- [2] Domján, A.; Geissler, E.; László, K.; *Soft Matter*, **2010**, (6), 247.
- [3] Manek, E.; Domján, A.; Madarász, J.; László, K.; *European Polymer Journal*, **2015**, (68), 657-664.

TUMORSERKENTŐ OFF-TARGET HATÁSOK AZONOSÍTÁSA GYÓGYSZER VAGY ÉLELMISZERADALÉK KEZELÉST KÖVETŐEN EMLŐTUMOR SEJTVONALAKBAN

Hudacsek Viktória¹, Győrffy Balázs^{1,2}

¹II. sz. Gyermekklinika, Semmelweis Egyetem, 1094 Budapest Tűzoltó u. 7-9

²MTA TTK Lendület Onkológiai Biomarker Kutatócsoport, 1117 Budapest Magyar Tudósok körútja 2

A gyógyszerek ill. élelmiszeradalékok hatóanyagai a célgéneken kívül számos más gén expresszióját is megváltoztatják. Ezek lehetnek tumor onkogének illetve tumor szuppresszor gének, ezáltal serkenthetik vagy gátolhatják a daganatos sejtburjánzást. Célunk volt olyan jóváhagyott és általánosan használt hatóanyagok azonosítása, amelyek releváns hatással rendelkezhetnek a tumorok előrehaladására.

A daganatos megbetegedések kialakulásában szerepet játszó gének listáját a KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) adatbázisban szereplő Pathways in Cancer génhálózat alapján választottuk ki. A GEO (Gene Expression Omnibus) adatbázisból letöltött 2005 és 2015 között végzett sejt kultúrák kísérletek gén chip adatai alapján 1997 hatóanyag génexpresszióra gyakorolt hatását vizsgáltuk. Olyan hatóanyagokra fókuszáltunk, amelyeket az FDA jóváhagyott, és növelték a KEGG tumor útvonalakban szerepet játszó gének expresszióját. Mann-Whitney teszt segítségével 54 olyan hatóanyagot találtunk, amelyek növelték a vizsgált gének 20%-ának expresszióját $p < 0.001$ szignifikancia szinten. A legtöbb gén expresszióját növelő 8 hatóanyag közül választottuk ki a karboxymetil-cellulózt (CMC) és az acetaminofent (APAP). Adatbázisunk alapján a CMC 141 gén, az APAP 69 gén expresszióját növelte ($p < 0.001$). Sejt kultúrák kísérletek során MDA-MB-231 és MCF7 emlő tumor sejt vonalakon validáltuk a CMC és APAP a sejtek életképességére, proliferációjára és a génexpresszióra gyakorolt hatását. MTT vizsgálat alapján pozitív trendet figyeltünk meg az MDA-MB-231 sejt vonal 1 mg/ml CMC kezelést követő növekedésében, ami nem volt megfigyelhető az MCF7 sejt vonalon.

A kutatásunk eredményei a gyógyszeres kezelések pontosabb beállítását teszik lehetővé a jövőben.

IDENTIFICATION OF TUMOR-PROMOTING OFF-TARGET EFFECTS OF DRUGS AND FOOD-ADDITIVES IN BREAST CANCER CELL LINES

Viktória Hudacsek¹, Balázs Győrffy^{1,2}

¹2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University, H-1094, Budapest

²MTA TTK Lendület Cancer Biomarker Research Group, Magyar tudósok körútja 2., H-1117, Budapest

Active ingredients of drugs and food-additives may alter the expression of non-target specific genes. Altered expression of tumor oncogens or tumor suppressor genes may stimulate or inhibit tumor proliferation. We aimed to identify FDA approved substances generally used in clinical practice that may have relevant effect on the progress of tumors.

We examined gene chip data from cell culture experiments downloaded from the GEO database between 2005 and 2015. The list of tumor associated genes was selected based on the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database „Pathways in cancer” network. All together 1997 active ingredients were investigated. We focused on FDA approved substances that increased expression of KEGG cancer genes. We found 54 agents that increased the expression of 20% of the analyzed genes at $p < 0.001$. Carboxymethyl-cellulose (CMC) and acetaminophen (APAP) were selected for further in vitro analysis from the top 8 drugs increasing the expression of most genes. CMC upregulated the expression of 141 genes and APAP increased expression of 69 genes in $p < 0.001$ level. We validated the effect of CMC and APAP on cell viability, proliferation and gene expression on MDA-MB-231 triple negative and MCF7 estrogen-positive breast tumor cell lines. We observed a growing trend in cell proliferation in MDA-MB-231 cell line after 1 mg/ml CMC treatment, but no increase in MCF7.

The results of our study may serve as a future recommendation for clinical use of medicines for cancer patients.

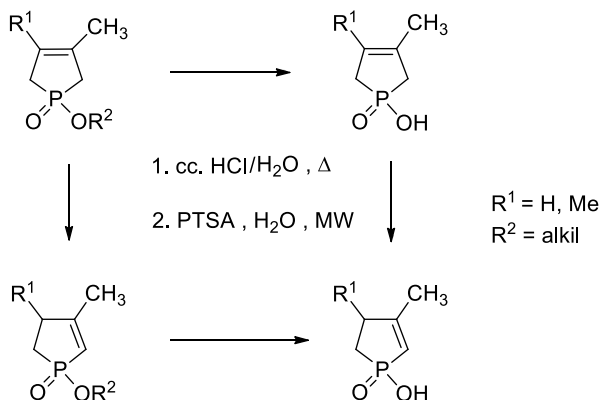
FOSZFINSAV-ÉSZTEREK HIDROLÍZISÉNEK VIZSGÁLATA

Keglevich György, Kiss Nóra Zsuzsa, Rádai Zita, Harsági Nikoletta

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1521 Budapest

A foszfinsav-észterek hidrolízise nem egyszerű feladat, ráadásul az irodalomban számos esetben nem közölnek pontos reakciókörülményeket, illetve a körülmények túlzóak, tehát egy fekete doboznak tekinthető. A feladatomban gyűrűs foszfinátok hidrolízisének vizsgálata.

Kísérleteket végeztem különböző foszfinsav-észterek savas hidrolízisére. Első lépésben egy kiválasztott modellvegyület az 1-etoxi-3-metil-3-foszfolén-1-oxid hidrolízisének optimáltuk a reakciókörülményeket. Vizsgáltuk továbbá az ionos oldószerek hatását a hidrolitikus reakció lejátszódására. A megfelelő sav-víz arányt megtalálva monitoráltuk a reakció lejátszódását. A hidrolitikus reakció során izomerizációt is tapasztaltunk.



Optimális savkoncentráció mellett a hidrolízist más észterekre is kiterjesztettük. Kíváncsiak voltunk továbbá a mikrohullámú besugárzás a hidrolízisre gyakorolt hatására, ez esetben p-toluol-szulfonsav katalizátor alkalmazásával. MW körülmények között is sikerült jó konverziót elérnünk bizonyos származékok esetében.

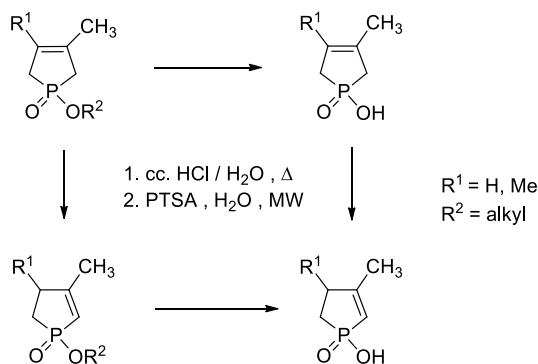
INVESTIGATION OF THE HYDROLYSIS OF PHOSPHINATES

Harsági Nikolett, Kiss Nóra Zsuzsa, Rádai Zita, Keglevich György

Department of Organic Chemistry and Technology, Budapest University of Technology and Economics, 1521 Budapest

The hydrolysis of phosphinates is not an easy task, because in most of the connected articles exact reaction conditions are usually unavailable, so this can be qualified as a black box. The aim of my work was the investigation of the hydrolysis of cyclic phosphinates.

The hydrolysis of different phosphinates has been studied under thermal conditions with an acidic catalyst. Furthermore, we were interested if the presence of a catalytic amount of ionic liquid has an impact on the outcome of the reaction. In the first step we optimized the reaction conditions on the hydrolysis of a selected model, the 1-ethoxy-3-methyl-2,5-dihydro-1H-phosphole 1-oxide. After we determined the optimal water-acid ratio, consecutive sampling was used to monitor the hydrolysis. We experienced the rearrangement of the starting material. The previously found optimal conditions were used for the hydrolysis of other phosphinates.



The reaction was also studied under MW conditions in the presence of PTSA as an additive to accomplish the reaction in an environmentally-friendly way.

HUMÁN AGYI ÁTTÉTEK EREZŐDÉSÉNEK ÉS STROMAKÉPZÉSÉNEK VIZSGÁLATA KVANTITATÍV MÓDSZEREKKEL

Csúry Tamás Dániel, Téglási Vanda, Paku Sándor, Reiniger Lilla

Neuropatológia Munkacsoport, 1. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem

Az egészséges humán agy parenchymájában nem található fibroblasztok. Kérdéses, hogy az áttétekben megfigyelhető kötőszövetes stromát, melynek kulcsszerepe van az ereződésben is, mely sejtek szintetizálják.

Vizsgálatainkhoz colon-, tüdő- és emlőtumor agyi áttéti mintákat választottunk, melyekben jól vizsgálható a tumor és a környező agyszövet viszonya. A minták metszetein picrosirius festést, anti-PDGFR β , és anti-HSP47 immunhisztokémiai reakciókat végeztünk. A metszeteket beszkeneltük és egyenlő nagyságú területeket jelöltünk ki a tumor/parenchyma határon, melyeken meghatároztuk a metasztázisok határvonalának hosszát. Ugyanezen területeken, a metasztázisok felszínétől 100 μm távolságig terjedően meghatároztuk a PDGFR és picrosirius pozitív reakció relatív területét. Ezenkívül vizsgáltuk a peri- és intratumorális erek morfológiáját.

A metasztázisok növekedési típus szempontjából lényegesen eltértek egymástól. A colon- és tüdőtumorsejtek főként lineáris frontvonallal (pushing növekedési típus), míg az emlőtumorsejtek invazív növekedési fronttal és a tumor/parenchyma határon sok invaginációval rendelkeztek. A PDGFR és picrosirius pozitív területek aránya a colon- és tüdőmetasztázisok felszínén szignifikánsan emelkedett volt az emlőcarcinoma-metasztázisokhoz képest, valamint a két festés intenzitása erős korrelációt mutatott. Az erek szerkezetében colontumorsejtek esetében a felszínhez közeledve a PDGFR pozitív pericyta réteg megkettőződését figyeltük meg, melyek sejtei pozitívak voltak HSP47-re is. A rétegek közé kollagén rakódott le. Az erek bekebelezése során a külső pericyta réteg, illetve a kollagén leválasztódott az erekről és a tumor felszínén halmozódott fel. Ez a folyamat emlőtumorsejtek esetében elsősorban intratumorálisan zajlott le.

Eredményeink szerint a metasztázisok környezetében (colon), illetve intratumorálisan (emlő) az érfal pericyta rétegének megkettőződése zajlik le, mely sejtek felelősek lehetnek az érfalban lerakódó kollagén szintéziséért. A metasztázisok kötőszövege valószínűleg az erekről leválasztott, illetve azoktól eltávolodó pericyták terméke.

QUANTIFYING VASCULARIZATION AND CONNECTIVE TISSUE DEPOSITION IN HUMAN BRAIN METASTASES

Tamás Dániel Csúry, Vanda Téglási, Sándor Paku, Lilla Reiniger

Neuropathology Research Group, 1st Department of Pathology and Experimental Cancer Research, Semmelweis University, H-1085 Budapest, Üllői út 26.

Our aim was to determine the cell type responsible for the deposition of the collagenous stroma present in metastases which plays a key role in the vascularization of the tumor tissue. Contrary to other target organs of the metastatic process, the brain parenchyma lacks fibroblasts which can be transformed into collagen producing myofibroblasts.

FFPE brain metastasis tissue samples of colorectal, breast and lung cancers also containing the surrounding brain parenchyma were selected and stained with HE and picrosirius red. PDGFR β , HSP47, SMA, and GFAP immunoreactions were also performed. After digitalizing the slides, equal areas were selected to measure the length of the tumour invasion frontline. On the same fields, we quantified the PDGFR immunoreactivity and picrosirius staining in a 100 μm -wide area peritumorally. We also examined the morphology of vessels localised peri- and intratumorally.

The metastases showed a significant difference in the growth pattern. A smooth frontline was observed in colorectal and lung metastases, while the frontline of breast metastases showed many invaginations along the tumour/parenchyma border. The area fraction of PDGFR immunoreactivity and picrosirius staining was significantly elevated in colorectal and lung metastases compared to that of breast metastases. The structure of the peritumoral vessels showed significant changes in the case of colorectal and lung metastases. The vessel walls gradually thickened toward the surface of the metastases. The PDGFR and HSP47 positive pericyte layer doubled and collagen was deposited between these layers. During the incorporation of these vessels by the advancing front of the metastases the outer pericyte layer and the majority of the deposited collagen was detached from the vessels and accumulated at the surface of the metastases. In case of breast carcinoma metastases this process took place predominantly.

According to our results, the pericyte layer doubles peritumorally in colorectal metastases and intratumorally in breast metastases. Pericytes are responsible for collagen production.

SÖTÉTSÉGBEN A RETINA

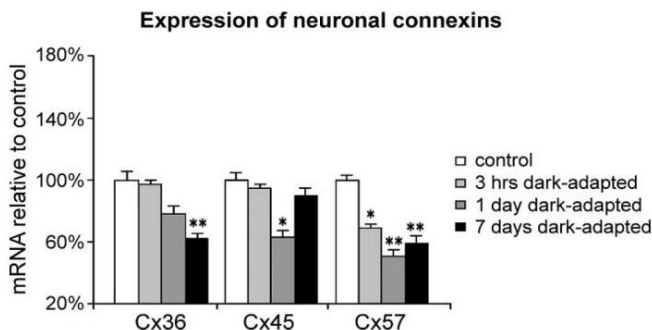
SÖTÉTAPADTÁLT PATKÁNY RETINÁBAN A CX36 MRNS ÉS A HOZZÁ KAPCSOLT MIRNS EXPRESSZIÓS VÁLTOZÁSAI

Dr. Völgyi Béla, Dr. Kovács-Öller Tamás, Szabó Adrienn

PTE-SZKK Retinális Neurobiológiai Kutatócsoport, 7624 Pécs, Ifjúság útja 20.

A gerinces állatok retinája ideális kutatási objektum, amelyben kiválóan tanulmányozható az elektromos szinapszisok valamint az azokat felépítő connexin fehérjék és mRNS transzkriptek előfordulása és működése. A neuronális connexinek (Cx) az egér és patkány retinában a Cx36, a Cx45 és a Cx57. Kevés az információ arra vonatkozóan, hogy ezen Cx-ek mRNS-inek expressziója hogyan változik sötétadaptáció hatására. Ugyancsak kevés az arra vonatkozó ismeretünk, hogy az epigenetikai szabályozó miRNS molekulák expressziója befolyásolja-e a sötétadaptáció kiváltotta Cx fehérjék termelését. Kísérleteinkben a sötétadaptáció során bekövetkező Cx36 mRNS valamin a releváns mir152 és mir320 miRNS-ek mennyiségi változásait követtük nyomon. A kérdéskört RT-PCR, qPCR technikákkal vizsgáltuk meg. A Cx36 mRNS mellett a Cx45 és 57 connexin mRNS expressziójának változását is analizáltuk qPCR alkalmazásával.

1. ábra: Sötétadaptált egér retinában a neuronális connexinek mRNS expressziós változásai



Referenciák

[1] Alexandre Hiroaki Kihara^{1,2*}; Leandro Mantovani de Castro²; Anselmo Sigari Moriscot²; Da[^]nia Emi Hamassaki²; *Journal of Neuroscience Research*, 2006, (83), 1331–1341.

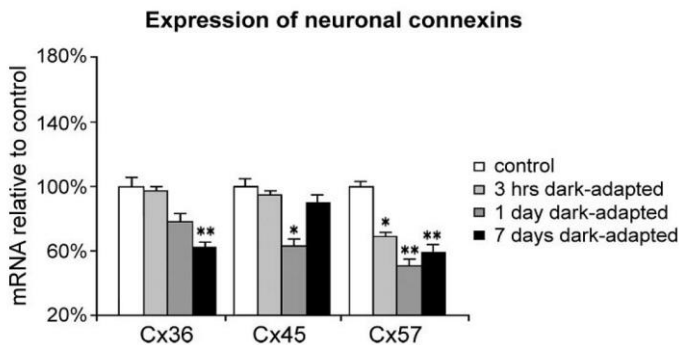
EXPRESSION OF THE GAP JUNCTION FORMING CONNEXIN36 MRNA AND RELATED MIRNA TRANSCRIPTS IN THE DARK ADAPTED RAT RETINA

Béla Völgyi, Tamás Kovács-Öller, Adrienn Szabó

PTE-SZKK Retinális Neurobiológiai Kutatócsoport, 7624 Pécs, Ifjúság útja 20.

The vertebrate retina is an excellent model to study electrical synapses as well as the distribution and function of the gap junction forming connexin (Cx) proteins and mRNA transcripts. Neuronal Cx-s are the Cx36, Cx45 and Cx57 in both the rat and the mouse retina. However, there is a paucity of information regarding the dark-adaptation induced changes in the expression of Cx proteins and corresponding mRNA transcripts¹. It is also unclear if epigenetic controlling miRNA molecules play a role in the control of Cx protein expression. In this study, we examine the dark adaptation induced changes in the levels of Cx36 mRNA and corresponding mir152 and mir320 miRNA levels. We utilized RT-PCR and qPCR approaches. In addition, we also examined changes of the Cx45 and Cx57 mRNA levels exerted by prolonged dark-adaptation.

Figure 1: Expressional changes in the level of neuronal Cx mRNA transcripts in the mouse retina followed by prolonged dark-adaptation



References:

[1] Alexandre Hiroaki Kihara; Leandro Mantovani de Castro; Anselmo Sigari Moriscot Da[^]nia Emi Hamassaki; *Journal of Neuroscience Research*, 2006, (83), 1331–1341.

MIKRORNS-EK DIAGNOSZTIKAI FELHASZNÁLÁSA

Arany Eszter

Lovassy László Gimnázium

Vajon mi lehet közös a szű-félékben és a mikroRNS-ekben? Mennyit is tudunk a fehérjéink keletkezéséről, na és a daganatokról? Előadásomban többek között ezekre a kérdésekre keresem a választ, azonban más érdekes témák is terítékre kerülnek.

Szó esik a vizelettel együtt WC-n lehúzott információtartalomról és egy megröngenezett papírlapról, valamint megtudjuk, mire lehet használni a világító bioszenzorokat.

A mikroRNS-ek sok ember számára nagy rejtélyt jelentenek, kevesen tudnak egyáltalán a létezésükről, még kevesebben ismerik diagnosztikai felhasználásukat néhány súlyos betegségben. Remélem, előadásom után mindenkit elbűvölnek ezek a néhány bázisból álló csodák, végül, talán ismét elkápráztathat minket a teremtés koronájának kreativitása és leleményessége.

KORONAÉTEREK TÍPUSAI, SZINTÉZISE ÉS FELHASZNÁLÁSA

Szabó Renáta

Kecskeméti Katona József Gimnázium

A szupramolekuláris kémia az elmúlt évtizedekben gyors ütemű fejlődést mutatott. A szupramolekulák két vagy több stabilis részecskéből álló asszociátumok, melyeket másodrendű kölcsönhatások tartanak össze, ilyen rendszereket képezhetnek például a koronaéterek is.

Charles J. Pedersen 1967-ben egy véletlen folytán állította elő első képviselőjüket, melyeknél érdekes jelenséget tapasztalt; komplexképzést alkálifémionokkal. A gyors ütemű fejlődést tanúsítja, hogy 1973-ban Donald J. Cram már királis koronaéterekről számolt be megjelent publikációjában. Az előállított vegyületek már túlmutattak az egyszerű fémion komplexáláson, ugyanis fázistranszfer katalizátorként való alkalmazásuk rendkívül hatékonynak bizonyult. Sir Fraser Stoddart és munkatársai számára 1975-ben már olcsóbb, környezetbarátabb, hozzáférhetőbb molekulák jelentették az alapot a koronaéterekhez, melyek a szénhidrátok.

Koronaéterek jelentős tulajdonsága az enantiomerfelismerő-képesség, mely komplexképző hajlamuk következménye. Képesek racém elegy szétválasztására, gyakran HPLC kolonnákban szilikagél állófázishoz kötve alkalmazzák őket.

Amfipatikus tulajdonságuknak köszönhetően alkalmazhatók fázistranszfer katalizátorként. A fázistranszfer katalizátorok egy külön csoportját képviselik a királis fázistranszfer katalizátorok. Segítségükkel elérhetjük, hogy olyan fázistranszfer reakciókban ahol új kiralitáscentrum jön létre, ne racém elegy keletkezzen, hanem valamelyik enantiomer feleslegben vagy tisztán képződjön.

Összefoglalva, a koronaéterek legfontosabb tulajdonsága a fémion-komplexálás, illetve az enantiomerfelismerő-képesség. A kutatás jelentőségének elismeréséért 1987-ben Jean-Marie Lehn, Charles J. Pedersen és Donald J. Cram kémiai Nobel-díjat kapott. Napjainkban kiemelkedő figyelmet kapnak a koronaéterek szintézise és felhasználási lehetőségei mind biológiai, mind ipari szempontból. Elsősorban analitikában, metallurgiában, gyógyszeriparban és szerves preparatív munkákban alkalmazzák őket.

ÜREGES CIRKÓNium-DIOXID RÉSZECSKÉK ELŐÁLLÍTÁSA, FUNKCIONALIZÁLÁSA ÉS KARAKTERIZÁLÁSA

Poroqi Anna, Nagyné Naszályi Livia, Jedlovsky-Hajdú Angéla

SE-ÁOK Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Nanokémiai Kutatócsoport, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

A nanohordozók alkalmazása és fejlesztése, mint potenciális hatóanyag-leadó rendszerek, egyre nagyobb teret nyitnak a kutatók számára a gyógyszerkutatásban. Ezek általában a hatóanyagot bekapcsolva tartalmazzák, mely segítségével megóvják a szerkezetet a szisztémás mellékhatásoktól, az esetleges káros hatásoktól. A nanorészecskék felületmódosításával és méretszabályozásával a célbajuttatás és egy folyamatos hatóanyag szint elérése kontrollálhatóvá válhat. Irodalmi adatok azt mutatják, hogy az így formulázott hatóanyag-hordozó rendszerek célzottabb, hatékonyabb terápiát tesznek lehetővé összehasonlítva a korábbi formulálási módszerekkel[1]. Kutatásom során céltom üreges cirkónium-dioxid nanorészecskék előállítására és felületmódosítására volt, mely gyógyszerhordozó alapanyag lehet a jövőben.

Kísérleteim során Stöber szilika részecskéket[2] állítottam elő templátnak, melyekre különböző vastagságú ZrO₂ réteget választottam le. A szilika magot lúgos kioldással távolítottam el. A koloidstabilitás megőrzése céljából karboxilált PEG-t (O-metil-O'-szukcinilpolietilén-glikol) alkalmaztam, felületmódosítónak pedig DOTA-t (1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetraecetsav). A részecskék (szilika templát, szilika ZrO₂ réteggel, üreges ZrO₂, PEG, illetve DOTA módosított részecskék) hidrodinamikai átmérőjének és méreteloszlásának meghatározásához dinamikus fényszórás mérést (DLS, Malvern NanoS) használtam. A részecskék kémiai összetételének azonosítására infravörös spektroszkópiás (ATR-FTIR, Jasco) méréseket végeztünk. A cirkónium-dioxid réteg vastagságának és alakjának meghatározásához transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) felvételeket készítettünk.

Az eredményeink azt mutatták, hogy a szilika templát átlagos mérete a leválasztott héjszerkezet következtében növekedett, mely a kioldást követően nem változott, tehát az üreges részecske nem roppant össze, melyet a TEM felvételek is igazoltak. Az IR spektrumokon a szilika mag részleges kioldódását, illetve a felületmódosítók hozzáadásakor pH-függő kötődését tapasztaltuk.

Az eredményeink alapján tehát sikerült egy üreges nanohordozót előállítanunk, melynek felületére DOTA komplexképző rögzítése megoldható, így a felületen és a részecske belsejébe is képesek lehetünk hatóanyagot felhalmozni.

Referenciák

[1] Nagyné N. Livia, et al.; Magyar Kémiai Folyóirat – Közlemények, (2015), (2-3 szám)

[2] W. Stöber, A. Fink; Journal of Colloid and Interface Science (1968) (26), 62-69

PRODUCTION AND CHARACTERISATION OF HOLLOW ZIRCONIA NANOPARTICLES

Porogi Anna, Nagyné Naszályi Livia, prof. Miklós Zrínyi, Jedlovsky-Hajdú Angéla

Department of Biophysics and Radiation Biology, Nanochemistry Research Group, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Production and application of nanocarriers as drug delivery systems has been increasing in recent years. According to recent literature[1], controlled drug delivery systems are more effective compared to conventional treatments. Some nanocarriers encapsulate the acting drug allowing controlled, constant, local release of the active substances, preventing systemic distribution and undesirable side effects to neighbouring healthy tissues. Nanoparticle sizes are determined according to desired destinations, furthermore due to their modifiable surface they have the potential for various applications. My objective was the synthesis and production of hollow zirconium dioxide nanoparticles which potentially could serve in the future as drug delivery systems. Stöber [2] silica particles were used as templates upon which ZrO₂ was deposited at different concentrations. The silica core was then dissolved via dialysis tubing immersion in NaOH solution. To achieve colloidal stability, the surface of the samples was further modified with PEG and DOTA. Nanoparticle hydrodynamic diameter and size distribution was assessed via Dynamic Light Scattering (Malvern Nano Softver). Chemical composition was determined by Atom Force Microscopy-Fourier Transform Infrared Spectroscopy. Size and morphology were evaluated by Transmission Electron Microscopy. TEM imaging results were clear, size of the silica templates was increased due to zirconium-dioxide deposition. Presence of the surface modifiers was evident with IR Spectroscopy.

References

- [1] Nagyné N. Livia, et al; Magyar Kémiai Folyóirat – Közlemények,(2015),(2-3 szám),
[2] W. Stöber, A. Fink; Journal of Colloid and Interface Science ,(1968) (26), 62-69

KÁMFORSZULFONAMID ALAPÚ ORGANOKATALIZÁTOROK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS VISSZAFORGATÁSA NANOMEMBRÁNSZŰRÉssel

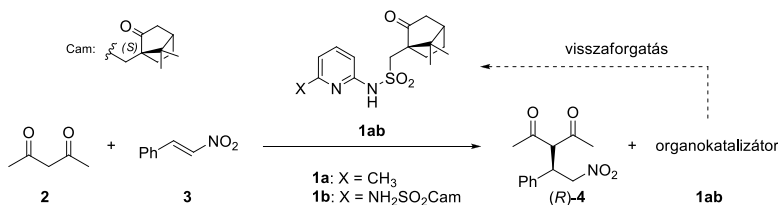
Kisszékelyi Péter¹, Tóth Blanka¹, Kozma Petra¹, Fehér Zsuzsanna¹, Maszler Péter¹, Huszthy Péter¹, Székely György², Kupai József¹

¹BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szent Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

²School of Chemical Engineering & Analytical Science, The University of Manchester, Manchester, United Kingdom

Az aszimmetrikus organokatalízis a szerves szintetikus kémia körében napjaink egyik leggyorsabban fejlődő területe. [1] A fémion-mentes katalizátorok előnyt élveznek az egyre növekvő környezetvédelmi és gazdasági igények mellett, azonban esetükben is problémát jelenthet az értékes katalizátormolekula visszanyerése, illetve ismételt felhasználása.

A természetben fellelhető királis készlet egy sokat vizsgált tagja a kámfor, melynek különböző származékait már királis segédpartnerként és organokatalizátorként is sikerrel alkalmazták. [2] Munkánk során két új, piridin egységet tartalmazó mono-, illetve biszkámforszulfonamid származékot (**1a**) állítottunk elő, és alkalmaztuk sikerrel pentán-2,4-dion (**2**) és β -nitrosztirol (**3**) Michael-addíciós reakciójában közepes enantioselectivitással. A katalizátormolekulák visszaforgatását szerves oldószeres nanomembránszűréssel [3] valósítottuk meg, melynek során közel teljes visszatartást értünk el.



1. ábra: A katalizátormolekulák (**1a**) alkalmazása Michael-addíciós reakcióban és visszaforgatásuk membránszeparációval

Referenciák

- [1] MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455 (7211), 304.
- [2] Groselj, U. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 19, 2048.
- [3] Kim, J. F.; Székely, G.; Schaepertoens, M.; Valtcheva, I. B.; Jimenez-Solomon, M. F.; Livingston, A. G. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, 2 (10), 2371.

SYNTHESIS OF CAMPHORSULFONAMIDE BASED ORGANOCATALYSTS AND THEIR RECOVERY BY NANOMEMBRANE FILTRATION

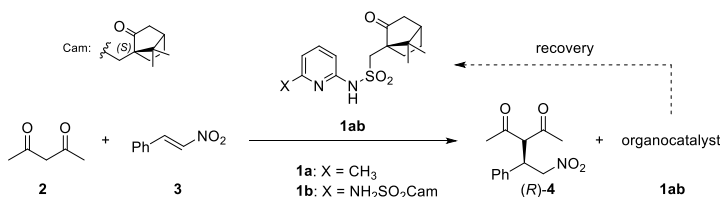
Kisszékelyi Péter¹, Tóth Blanka¹, Kozma Petra¹, Fehér Zsuzsanna¹, Maszler Péter¹, Huszthy Péter¹, Székely György², Kupai József¹

¹BME Department of Organic Chemistry and Technology, Szent Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

²School of Chemical Engineering & Analytical Science, The University of Manchester, Manchester, United Kingdom

Asymmetric organocatalysis is one of the most rapidly growing research area among today's synthetic organic chemistry. [1] Considering the increasing demands on environmentally friendly and economical industrial processes, metal-free catalysts are favored. However, the improvements on recovering and reusing the valuable catalysts are still of great interest.

Camphor is one of nature's privileged scaffolds and its derivatives have been successfully used first as chiral auxiliaries, and later also as enantioselective organocatalyst. [2] In this study we synthesized two, new pyridine based mono-, and biscamphorsulfonamides (**1ab**), which were successfully applied in the Michael-addition reaction between pentane-2,4-dione (**2**) and β -nitrostyrene (**3**) with medium enantioselectivity. The recovery of the new organocatalysts were realized by organic solvent nanofiltration [3], in which we obtained almost complete retention.



*Scheme 1.: The application of the catalysts **1ab** in the Michael addition reaction and their recovery with membrane separation.*

References

- [1] MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455 (7211), 304.
- [2] Groselj, U. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 19, 2048.
- [3] Kim, J. F.; Székely, G.; Schaepertoens, M.; Valtcheva, I. B.; Jimenez-Solomon, M. F.; Livingston, A. G. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2014**, 2 (10), 2371.

POLIASZPARAGINSAV ALAPÚ MÁTRIXOK ELŐÁLLÍTÁSA SEJTENYÉSZETI ALKALMAZÁSRA

Varga Rita¹, Molnár Kristóf¹, Zrínyi Miklós¹, Jedlovsky-Hajdú Angéla¹

¹*Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Nanokémiai Kutatócsoport,
1089, Budapest Nagyvárad tér 4.*

Az orvostudományban folyamatos az igény új alapanyagokra amelyek alkalmasak lehetnek szövettenyészeti célokra. in A sérült szövetek regenerálásának egy új irányzatában a kutatók a páciens sejtjeit egy mesterséges mátrixon felszaporítják, majd ezt a sérült területre ültetve ott lokális regenerációt próbálnak előidézni [1]. Erre a célra ideális alapanyag a szervezetben megtalálható kötőszövet, azonban ez mind kémiaiailag mind szerkezetileg igen összetett, így teljes lemásolása túlságosan időigényes és költséges feladat. Ennél kedvezőbb megközelítés egy mesterséges szöveti struktúra kialakítása, amely kellően hasonlít a szervezetben megtalálható rendszerre. Ilyen feladatra kiváló alapanyagok lehetnek a hidrogélek és elektrosztatikus szálképzéssel (ES) előállított hidrogél szálak, melyek nagy folyadéktartalmukkal és szálas felépítésükkel nagy mértékben hasonlítanak a kötőszövetre. Ilyen struktúrák építhetők fel poliaminosavakból, mint például a poli(aszparagins sav). Ezen polimerek fehérje szerkezetüknek köszönhetően várhatóan enzimatikusan lebonthatóak.

Kutatómunkánk során poliszukcinimidet (PSI) valamint tiol oldalláncokat tartalmazó poliszukcinimid-et (PSICYSE) használtunk fel alapanyagként. E polimerek a poliaszparaginsav (PASP) anhidridjei. A tiol oldalláncok a levegő oxigénjének hatására, szálképzés közben disszulfid-hidakat hoznak létre, így keresztkötéseket tartalmazó szálakat képezve. Ezt a speciális ES technikát reaktív ES-nek nevezzük [2]. Valamint PSI szálak 1,4-diaminobutános utólagos módosításával is létrehoztunk térhálós szöveteket (PSIDAB). A szálképzés sikerességét valamint a kialakított szövetek minőségét fagyasztvaszárítást követően pásztázó elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. A kifejlesztett technikák segítségével sikeresen állítottunk elő hidrogél poli(aszparagin sav) alapú gél szálak szövetekét.

Referenciák

- [1] S. Liao, C.K. Chan, S. Ramakrishna, *Materials Science and Engineering: C*, 2008, **28**, 1189.
- [2] K. Molnar et al., *Polymer International*, 2014, **63**, 1608.

POLIASPARTIC ACID BASED NANO GEL FIBERS FOR CELL CULTURING

Varqa Rita¹, Molnár Kristóf¹, Zrínyi Miklós¹, Jedlovsky-Hajdú Angéla¹

¹1. Semmelweis University, Departement of Biophysics and Radiation Biology, Nanochemistry Research Group, Nagyvárad tér 4. Budapest, Hungary

There is a constant need for new materials in medicine that would be suitable for tissue engineering and cell culturing. A new direction in medicine is the regeneration of damaged tissue by culturing cells from a host on an artificial matrix and implanting it back to the damaged area to induce regeneration [1]. The ideal material for such objective would be the native soft tissue, however its complex chemical composition and structure would be too expensive and time-consuming to copy completely. Therefore it is a better approach to use artificial polymeric matrices that have better reproducibility and cost while they resemble to the structure of the native tissue both chemically and structurally. Hydrogels and hydrogel fibrous meshes prepared by electrospinning (ES) would be ideal materials mimicking the native soft tissue with their high water content and fibrous structure. Poly(amino acid) based hydrogels are emerging materials aiming for bio-medical applications. Their peptide like structure can be easily degraded by enzymes thus their biodegradability is ensured while their biocompatibility and in vivo performance has yet to be investigated.

In our research, we investigated poly(aspartic acid) (PASP) and poly(succinimide) (PSI)—which is the anhydrous form of PASP- based nano gel fibers. We modified them with thiol groups, using cysteamine (CYSE). In the presence of oxygen, these thiol groups create disulphide bonds between the fibers, during the electrospinning. This special method called reactive electrospinning [2]. Besides that, after the electrospinning of PSI, we crosslinked the polymer inside the fiber with 1,4-diaminobutane (DAB). We tested the success of electrospinning after freeze-drying, with scanning electron microscope. With the developed methods, we have successfully created two types of hydrogel fibers, based on poly(aspartic acid).

References

- [1] S. Liao, C.K. Chan, S. Ramakrishna, *Materials Science and Engineering: C*, 2008, **28**, 1189.
- [2] K. Molnar *et al.*, *Polymer International*, 2014, **63**, 1608.

CLEC16A GÉN GENETIKAI VARIÁCIÓI BEFOLYÁSOLJÁK AZ IMMUNTERÁPIÁRA ADOTT VÁLASZT ÉS AZ ASZTMA TÜNETEIT

Gál Zsófia^{1,2}, Szalai Csaba¹,

¹Semmelweis Egyetem

Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

² Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

Az asztma egy komplex, multifaktoriális légúti betegség, mely genetikai háttérének megismerése hozzájárul új terápiás célpontok felderítéséhez.

Kutatócsoportunk a DESENSIT projektben több, immunterápiára adott választ befolyásoló SNP-t azonosított, többek között a CLEC16A génben található rs27908 variánst ($p=0,0354$). Ebben a génben korábban Ferreira és társai az rs12935657 variáns és allergiás rhinitiszes asztma kockázata között találtak kapcsolatot[1]. Ezek alapján feltételeztük, hogy a CLEC16A gén variációi befolyásolhatják az asztma tüneteit és kialakulásának kockázatát, munkánk célja ennek vizsgálata volt.

A két SNP-t KASPar genotipizálási technológiát felhasználva vizsgáltuk, 421 asztmás gyermek és 756 kontroll mintán. A genotípusok eloszlásának eltérését Hardy-Weinberg egyenlőségtől (HWE), valamint az allélok és genotípusok asszociációját asztmához, különböző fenotípusaihoz és laboratóriumi paraméterekhez Pearson χ^2 módszerrel értékeltük.

A genotípusok eloszlása nem tért el szignifikánsan HWE-től. A két SNP alléljai és genotípusai nem asszociáltak asztmával, azonban az rs12935657 SNP eloszlásában szignifikáns eltérést találtunk a súlyosság (Global Initiative for Asthma (GINA)) alapján történő csoportosítás során a GINA 1-2 és 3 között.

Az asszociált SNP szerepét tovább vizsgálva a felnőtt asztmás populációban azt tapasztaltuk, hogy azokban a betegekben, akikben vírus okozta az extracerebációt, domináns kapcsolatot mutatott a súlyosabb (GINA4) betegséggel ($OR = 3,4; p = 0,03$).

Amennyiben az eredményeket további független kísérletek is alátámasztják, a CLEC16A gén potenciális terápiás és prognosztikai célpont lehetne asztmában és immunterápiában.

Referenciák

[1] Ferreira MA; Matheson MC; Tang CS; J Allergy Clin Immunol. **2014** Jun;133(6):1564-71.

GENETIC VARIATIONS OF CLEC16A GENE INFLUENCE THE RESPONSE TO ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY AND THE SYMPTOMS OF ASTHMA

Zsófia Gál^{1,2}, Csaba Szalai¹

¹*Semmelweis University*

Department of Genetics, Cell- and Immunobiology, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

²*Budapest University of Technology and Economics Faculty of Chemical Technology and Biotechnology, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3*

Asthma is a complex, multifactorial respiratory disease, the knowledge of the genetic background of this disease contributes to explore new therapeutic targets.

Our research group identified several SNPs, that influenced the immune response to therapy in the DESENSIT project, including the rs27908 variant in CLEC16A gene ($p=0,0354$).

Previously, Ferreira et al have discovered a connection between rs12935657 SNP in this gene and the risk of asthma with allergic rhinitis [1]. Based on this, we assumed that variations of the CLEC16A gene affect the risk and the symptoms of asthma. Our goal was to study this hypothesis.

We genotyped the two SNPs, using KASPar genotyping technology on 421 asthmatic children and 756 control samples. We evaluated the deviation of the distribution of genotypes from Hardy-Weinberg equilibrium. Furthermore, we analyzed the association between alleles, genotypes and asthma, its phenotypes and laboratory parameters with Pearson χ^2 method.

The distribution of genotypes did not differ significantly from HWE. The alleles and genotypes of the two SNPs were not associated with asthma, however, when the patients were stratified on the basis of severity (Global Initiative for Asthma (GINA)) there was a significant difference in the distribution of rs12935657 SNP between GINA1, 2 and 3.

We further investigated the role of the associated SNP in an adult asthmatic population and it has been found that in those patients in whom virus caused the exacerbation, there was a dominant association with more severe (GINA4) disease ($OR=3,4$; $p=0,03$).

If the results are further supported by additional and independent studies, the CLEC16A gene could be potential therapeutic and prognostic target in asthma and allergen-specific immunotherapy.

References

- [1] Ferreira MA; Matheson MC; Tang CS; J Allergy Clin Immunol. **2014** Jun;133(6):1564-71.

IZOTERMIKUS AMPLIFIKÁCIÓ ALKALMAZÁSA MIKRO-RNS-EK NANOPÓRUSOS MEGHATÁROZÁSÁHOZ

Bognár Zsófia¹, Dr. Lautner Gergely¹, Jágerszki Gyula¹, Dr. Gyurcsányi E. Róbert¹

¹MTA-BME Chemical Nanosensors Research Group, Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Budapest University of Technology and Economics, Szt. Gellért tér 4, 1111 Budapest, Hungary

A mikro-RNS-ek egy szálú, tipikusan 19-25 nukleotid hosszú, nem kódoló RNS-ek, melyek többsége szövet specifikus. Rendellenes expressziójuk különböző betegségekkel hozható összefüggésbe. Számos testfolyadékban rendkívül stabilnak bizonyultak, így ígéretes jelöltek diagnosztikai és prognosztikus biomarkereknek. Azonban rendkívül alacsony koncentrációban fordulnak elő, ezért diagnosztikai célokhoz mintaelőkészítést illetve valamilyen amplifikációs eljárást kell alkalmazni. Annak érdekében, hogy a diagnosztikában szerepet kapjanak a mikro-RNS-ek, olyan megbízható mérés technikákat kell kifejleszteni, melyek ilyen kis koncentrációk mérésére alkalmasak.

A kutatócsoport által kifejlesztett nanopórusos érzékelésen alapuló RNS detektálási módszer PNS (peptid-nuklein sav) próbák alkalmazásával biztosítja a mikro-RNS-ek szelektív felismerését. [1] A mikro-RNS közvetlen meghatározása a nanopórusban nem biztosít megfelelő kimutatási határt, emiatt izotermikus erősítési módszert alkalmaztam, melynek során DNS molekulákkal módosított arany nanorészecskéket immobilizáltam a PNS szálakhoz. A miR-208a molekulák leszorítják a módosított arany nanorészecskéket a szálakról, ezáltal a pórus ellenállása lecsökken, melyet elektrokémiai impedancia spektroszkópiával (EIS) detektáltam. Így megvalósítható pM-os nagyságrendű kezdeti koncentrációjú mikro-RNS oldat NASBA módszerrel történő amplifikálása és kvantitatív meghatározása arany nanorészecske leszorítási módszerrel. A vizsgált miR-208a molekula specifikus biomarkere lehet a kardiovaszkuláris megbetegedéseknek, és jövőbeli alkalmazása NASBA integrációval mikrofluidikai platformon lehetőséget biztosíthat akár point-of-care vizsgálatokra is.

Referenciák

[1] Lautner, G.; Plesz, M.; Jágerszki, G.; Fűrjes, P.; Gyurcsányi, R. E. Nanoparticle displacement assay with electrochemical nanopore-based sensors. *Electrochemistry Communications* 2016, 71, 13-17.

ISOTHERMAL AMPLIFICATION METHOD FOR MICRORNA DETECTION WITH NANOPORES

Zsófia Boqnár¹, Gergely Lautner¹, Gyula Jágerszki¹, Róbert E. Gyurcsányi¹

MTA-BME Chemical Nanosensors Research Group, Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Budapest University of Technology and Economics, Szt. Gellért tér 4, 1111 Budapest, Hungary

MicroRNAs are typically 21-25-nucleotide long, natural, non-coding RNAs. It was discovered that miRNAs are playing important role in gene regulation and their level can significantly deviate in various disease states. Since they were found also remarkably stable the use of miRNAs as tissue specific biomarkers in molecular diagnostics and prognosis generated a considerable interest. However, microRNA concentration in the circulation is generally extremely low, and therefore for their reliable assessment even with highly sensitive detection techniques requires to be complemented by special sample preparation and amplification.

The microRNA detection by nanopore-based sensing - developed by our research group - with gold nanopores modified with PNA probes ensures the selective detection of the microRNAs. [1] As the direct miRNA detection does not guarantee adequate limit of detection, a novel sensing concept based on nanoparticle displacement assay was used, i.e., DNA-modified gold nanoparticles are preattached in the PNA-modified nanopores which are then competitively displaced by complementary miR-208a microRNA strands (potential biomarker of acute myocardial infarction) with stronger interaction with the PNA. Thus a molecular dimension target by displacing a nanoparticle causes an amplified resistance change, which is then measured by electrochemical impedance spectroscopy (EIS). Complementing with NASBA isothermal amplification the miR-208a could be determined quantitatively in the pM concentration range. Both amplifications can be readily integrated on a microfluidic platform and as such show promise even for point-of-care testing.

References

[1] Lautner, G.; Plesz, M.; Jágerszki, G.; Fűrjes, P.; Gyurcsányi, R. E. Nanoparticle displacement assay with electrochemical nanopore-based sensors. *Electrochemistry Communications* 2016, 71, 13-17.

SEED TERÁPIÁN ÁTESETT PROSZTATA TUMOROSOK KROMOSZÓMA ABERRÁCIÓINAK VIZSGÁLATA

Berkes Dániel^{1,2}, *Kocsis Zsuzsa*², *Farkas Gyöngyi*², *Székely Gábor*², *Jurányi Zsolt*²

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyész és Biomérnöki Kar, Biomérnök szak,
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3*

²*Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Klinikai Sugárbiológiai és Onkocytogenetikai Osztály,
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.*

Brachyterápiának (közelbesugárzásnak) nevezzük, azt az orvosi eljárást, mikor testüregebe, vagy szövetszöveti térbe juttatjuk a sugárforrást. Amellett, hogy a megfelelő térfogat kellően nagy dóziszú sugárzást kap, az egészséges szövetek kis dózist kapnak, hiszen a sugárforrástól távolodva meredeken esik a sugárzás fluxusa [1]. Az LDR (low dose rate) terápia lényege, hogy zárt sugárforrásokat (I-125) ültetnek a beteg prosztatájába permanensen, ami utána egyenletesen adja le a kívánt dózist, az előzőleg megtervezett térfogatban. A kórházi kezelés, mindössze pár napot vesz igénybe. Minden beteg egyedi beültetési tervet kap, amiket CT képek alapján terveznek meg fizikusok és orvosok együtt. A szükséges seedek számát főleg a céltérfogat határozza meg, de figyelembe kell venni a beteg anatómiai sajátosságait is.

Kromoszóma aberrációs technika során steril fülke alatt RPMI tápoldathoz Phytohemagglutinin (PHA) és vizsgálandó vért adunk. 37 °C-on 48 óráig inkubáljuk a tenyésztőcsöveket. 46 óránál colcemidet adunk a tenyészethez, ami metafázisban blokkolja a sejtosztódást. A kromoszómák preparálása után mikroszkóppal értékeljük a mintákat [2].

Adatainkat ezután korrelációs analízisnek vettem alá. A térfogati számítások alapján, minél nagyobb térfogat kap 1 Gy-es sugárzást, annál valószínűbb, hogy életszínvonalbeli romlás fog bekövetkezni, szignifikáns eredményt mutatnak az adatok. Ha a dohányzást vizsgáljuk, arra a megállapításra juthatunk, hogy nagyon erős kapcsolat áll fenn a dohányzás, illetve a rák kialakulása után előírt besugárzási céltérfogat között. Ezen felül, a kor előrehaladtával is nő a céltérfogat.

Referenciák

- [1]. Pesznyák Csilla; Sáfrány Géza; *Sugárbiológia*, **2013**, 278-280.
[2]. P. S. Moorhead; P.C. Nowell; W.J. Mellman, D. M. Battips; D.A. Hungerford; *Experimental Cell research*, **1960**, (20), 613-616.

CORRELATION BETWEEN CHROMOSOMAL ABERRATIONS AND DOSE-VOLUMES IN PROSTATE TUMOR PATIENTS AFTER SEED THERAPY

Dániel Berkes^{1, 2}, Zsuzsa Kocsis², Farkas Gyöngyi², Gábor Székely², Jurányi Zsolt

¹Budapest University of Technology and Economics, Faculty of Chemical Technology and Biotechnology
1111 Budapest, Műegyetem rkp.

²National Institute of Oncology, Centre of Radiotherapy, Department of Clinical Radiobiology and Diagnostic Oncocytogenetics, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.

Brachytherapy (close tissue radiation) is a form of radiotherapy, when radiation source introduced to intracavitary or interstitial space. While the treated volume receives the sufficiently high dose of radiation, a relatively safe margin around of healthy tissue can be realized, since there is a sharp fall in radiation flux [1]. In low dose rate (LDR) method small radioactive sources (I-125) are implanted permanently in the patient's prostate, which are uniformly deliver the desired dose into the previously planned volume. The plan is based on CT images mainly determined by the target volume, but the patient's anatomical peculiarities must be taken into account too. Hospitalisation lasts for only a few days.

To examine the chromosome aberrations, RPMI medium and Phytohemagglutinin (PHA) were added to blood samples in a laminar box. Cells were incubated at 37 °C for 48 hours. At 46 h colcemid was added to the cell culture, which blocks cell division in metaphase. After the preparation of chromosomes, we evaluated the samples with a light microscope [2].

Correlation analysis was performed on the collected data. Based on volumetric calculations: the greater the volume irradiated with 1 Gy, the more likely that the quality of life will be impaired, significantly. Concerning smoking, there is a close correlation between smoking habit and prescribed target volume after the development of cancer. In addition, target volume is getting higher with increasing age.

References

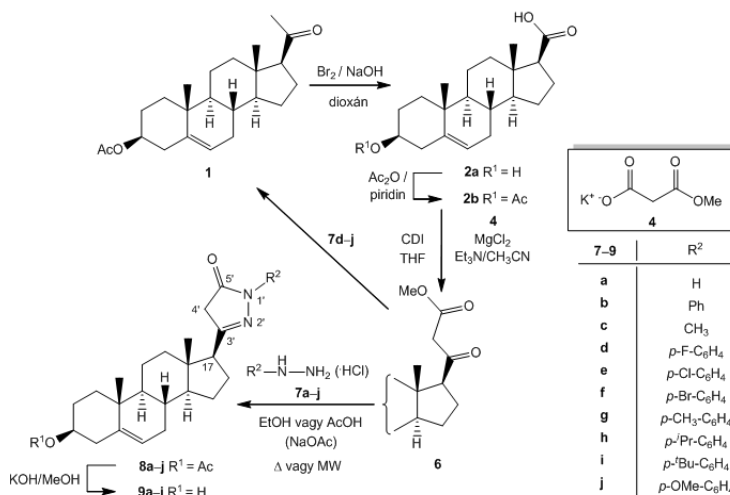
- [1] Pesznyák Csilla; Sáfrány Géza; *Sugárbiológia*, **2013**, 278-280.
- [2] P. S. Moorhead; P.C. Nowell; W.J. Mellman, D. M. Battips; D.A. Hungerford; *Experimental Cell research*, **1960**, (20), 613-616.

FARMAKOLÓGIAILAG AKTÍV ANDROSZTÁNVÁZAS 17-EXO-PIRAZOLIN-5'-ONOK KNORR-TÍPUSÚ SZINTÉZISE

 Mérai László¹, Frank Éva¹
¹ Szerves Kémiai Tanszék, Szegedi Tudományegyetem, Dóm tér 8., 6720 Szeged, Magyarország

A 17-exo-heterociklusos androszt-5-ének androgénfüggő betegségek terápiás szereiként, vagy szelektív tumor-antiproliferációs hatásuk révén kerülhetnek felhasználásra.

Munkánkban androsztánvázás 17-exo-pirazol-5'-onok (8, 9) szintézisét valósítottuk meg β -ketoészter prekurból (6), melyet bromoform reakció és az azt követő acetilezés során kapott karbonsav (2b) lánchosszabbításával nyertünk. A pirazon-származékokhoz (8a-j) β -ketoészter (6) és hidrazinok (7a-j) Knorr-típusú gyűrűzárásai révén jutottunk. Hidrazinnal (7a), fenil- (7b) és metilhidrazinnal (7c) a termékek (8a-c) kiváló hozamokkal képződtek, azonban para-szubsztituált fenilhidrazin-hidrokloridokkal (7d-j) végzett átalakítások pregnenolon-acetát mellékterméket (1), ezáltal a kívánt vegyületek (8d-j) hozamának csökkenését is eredményezték. A termékek (8a-j) és a lúgos közegű deacetilezésükkel nyert 3 β -hidroxi analagonjaik (9a-j) közül több származék is számottevő in vitro osztódás-gátlást mutatott egyes humán ráksejt vonalakon.

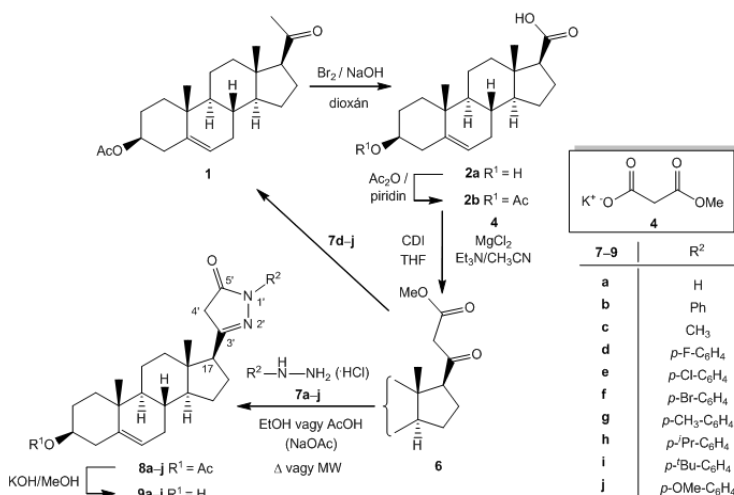


1. ábra: A szintetikus munka összefoglalása

KNORR-TYPE SYNTHESIS OF PHARMACOLOGICALLY ACTIVE 17-*EXO*-PIRAZOLIN-5'-ONES IN THE ANDROSTANE SERIES

 László Mérai¹, Éva Frank¹
¹Department of Organic Chemistry, University of Szeged, Dóm tér 8., Szeged H-6720, Hungary

17-*exo*-heterocyclic androst-5'-enes are applied as treatment agents of androgene-dependent illnesses, besides some of them possess significant tumor cell-selective antiproliferative effect. In this work we synthesized 17-*exo*-pyrazolin-5'-ones in the androstane series from β -ketoester precursor (6), synthesized from pregnenolone-acetate, applying a chain-elongation reaction on the (2b) carboxylic-acid, obtained through bromoform- and acetylation-reaction. To obtain the products, Knorr-type ring-closing were utilized on the β -ketoester with hydrazines (7a-j). Using hydrazine (7a), phenyl- (7b) and methylhydrazine (7c) resulted in the formation of the expected heterocycles, achieving excellent yields, however the formation of pregnenolon-acetate (1) byproduct caused a significant yield-decrease when *para*-substituted phenylhydrazine-hydrochlorides (7d-j) were applied. Some of our primary products (8a-j) and their 3 β -hydroxy analogones (9a-j) are proven to be effective against the proliferation of certain human cancer cell lines, *in vitro*.



Scheme 1.: Summary of the synthetic work.

A QUETIAPINE GYŰRŰÁTBILLENÉSSEL EGYMÁSBA ALAKULÓ ENANTIOMERJEINEK KROMATOGRÁFIÁS VIZSGÁLATA

Németh Dóra Rita^{1,2}, Németh Gábor¹

¹Egis Gyógyszergyár Zrt., Hatóanyagfejlesztési főosztály, 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.

²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

Közismert, hogy az enantiomerek biológiai hatása nagyon eltérő lehet. Gyógyszerhatósági elvárás az enantiomertiszta hatóanyag forgalmazása azon esetekben, amikor ez ésszerűen lehetséges, és nem zajlik le gyors racemizáció a szervezetben. Az optikai izoméria jelenléte nyilvánvaló pl. centrális kiralitás esetén. Kevésbé egyértelmű formája, amikor konformációs mozgás energiagátja szabja meg, hogy adott hőmérsékleten konformerekről vagy önálló izomerekről beszélhetünk. Gyógyszerhatás szempontjából az egymásba alakulás felezési idejét kell a szervezetben tartózkodás idejével összevetni.

Az Egis Gyógyszergyár Zrt-ben tett, eddig még nem publikált felismerés, hogy a quetiapine nevű antipszichotikum királis kolonnán két csúcsot ad, ezek a futás időtartama alatt egymásba alakulnak. Ismert, hogy héttagú heterociklusok konformációs mozgása gátolt lehet, meglepő volt azonban, hogy a hatóanyag két évtizedes piaci múltja során a jelenségről még semmiféle említés nem történt. Célul tűztük ki az enantiomerek preparatív elválasztását és a racemizációs kinetika vizsgálatát.

Hűtött preparatív királis HPLC elválasztással (Chiralpak AD, 10 °C), acetonitril eluenssel az egyes enantiomerekben dús frakciókat nyertünk. A két frakció ellentétes előjelű optikai forgatása igazolta, hogy optikai izomerekről van szó. Több hőmérsékleten kimértük a racemizáció kinetikáját. A szerkezet vizes közegében érvényes sebességi állandó közelítéséhez növekvő mértékű vizes hígítást alkalmaztunk és mértük az optikai forgatás időbeli változását.



1. ábra: A quetiapine konformációváltással egymásba alakuló enantiomerjei.

CHROMATOGRAPHIC BEHAVIOUR OF RING-FLIP ATROPENANTIOMERS OF QUETIAPINE

Németh Dóra Rita^{1,2}, Németh Gábor¹

¹Egis Pharmaceuticals PLC, , 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.

²Budapest University of Technology and Economics, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

It is well-known that the biological effect of the enantiomers can be very different. Drug manufacturers are expected to apply the pure enantiomer if it is possible unless a quick racemization takes place in the body. The presence of the optical isomerism is obvious if there is central chirality. However, it is less clear if the energy barrier of the conformational movement stabilize the two mirror image forms of the molecule. In this case the pharmacokinetic profile in the body must be compared with the racemization time.

In Egis Pharmaceuticals PLC it has been recognized recently that quetiapine has two peaks on chiral column and during the run these two peaks interconvert. The interesting fact is that it has not been reported in the literature during two decades of the market history. Therefore we planned to separate the enantiomers and to examine the kinetics of the racemization.

We applied low temperature preparative chiral HPLC for separation (Chiralpak AD, 10 °C) and we got two fractions enriched in the individual enantiomers. The two fractions had opposite signed optical rotation, which confirmed that we had optical isomers. We measured the kinetics of racemization at a series of temperatures and we made dilution with water to model the environment in the body.



1. ábra: The enantiomers of quetiapine

FÉLSZENDVICS RÓDIUM KOMPLEXEK: OLDATEGYENSÚLY ÉS KÖLCSÖNHATÁS BIOMOLEKULÁKKAL

Mészáros János Péter¹, Dömötör Orsolya^{1,2}, Carmen M. Hackl³, Wolfgang Kandioller³, Bernhard K. Keppler³, Enyedy Éva Anna¹

¹Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Szegedi Tudományegyetem, Dóm tér 7., 6720 Szeged, Magyarország

²MTA-SZTE Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport, Dóm tér 7., 6720 Szeged, Magyarország

³Institute of Inorganic Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Vienna, Währinger Str. 42, A-1090 Vienna, Austria

A Pt(II)-tartalmú ciszplatint és származékait sikerrel alkalmazzák a rákos betegek kezelésében. Súlyos mellékhatásaik elkerülésének érdekében új, más hatásmechanizmusú rákellenes fémkomplexek előállítását célozzák meg különböző kutatások. A fémorganikus, Ru(II)-tartalmú RAED és RAPTA-komplexekkel már számos biztató állatkísérlet folyt [1]. A Ru(II)-ionnal izoelektronos Os(II), Rh(III) és Ir(III) rákellenes félszendvics komplexei szintén jól ismertek [2]. A pentametil-ciklopentadienil-ródiium(III) komplexei közül az (N,N)-donoratomokat tartalmazó 1,10-fenantrolin és ennek származékai is aktívnak mutatkoztak in vitro, azonban oldategyensúlyi viszonyaikról kevés információ van az irodalomban.

Munkánk során hat félszendvics Rh(III) komplexet tanulmányoztunk, melyekben egy kétfogú (N,N)-donoratomokat tartalmazó vegyület koordinálódik: etilén-diamin [3], N,N'-dimetil-etilén-diamin, N,N,N',N'-tetrametil-etilén-diamin, 2-pikolilamin, 2,2'-bipiridin [3] és 1,10-fenantrolin. A komplexek stabilitási állandóit, a deprotonálódásukat jellemző egyensúlyi állandókat és a klórion-affinitásukat is meghatároztuk tiszta vizes közegben: ehhez pH-potenciometriás, UV-látható spektroszkópiás és ¹H NMR méréseket használtunk. Az előállított egykristályok röntgenkristallográfiás méréséből nyert geometriai paraméterek és az egyensúlyi állandók közötti korrelációkat is elemeztük, melynek eredménye segítheti a biológiailag aktív komplexek tervezését a jövőben. Valamint tanulmányoztuk ezen komplexek kölcsönhatását humán szérum albuminnal és CT-DNS-sel.

Referenciák

- [1] Murray B. S.; Babak M. V.; Hartinger C. G.; Dyson P. J.; *Coordination Chemistry Reviews*, **2016**, (306), 86-114.
[2] Scharwitz M. A.; Ott I.; Geldmacher Y.; Gust R.; Sheldrick W. S.; *Journal of Organometallic Chemistry*, **2008**, (693), 2299-2309.
[3] Enyedy E. A.; Mészáros J. P.; Dömötör O.; Hackl C. M.; Roller A.; Keppler B. K.; Kandioller W.; *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2015**, (152), 93-103.

HALF-SANDWICH RHODIUM COMPLEXES: SOLUTION EQUILIBRIA AND INTERACTION WITH BIOMOLECULES

János P. Mészáros¹, Orsolya Dömötör^{1,2}, Carmen M. Hackl³, Wolfgang Kandioller³, Bernhard K. Keppler³, Éva A. Enyedy¹

¹Department of Inorganic and Analytical Chemistry, University of Szeged, Dóm tér 7., H-6720 Szeged, Hungary

²MTA-SZTE Bioinorganic Chemistry Research Group, Dóm tér 7., H-6720 Szeged, Hungary

³Institute of Inorganic Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Vienna, Währinger Str. 42, A-1090 Vienna, Austria

The Pt(II) containing cisplatin and its derivatives are successful chemotherapeutic agents, but they suffer from serious side effects. To avoid them, several new anticancer metal complexes have been synthesized with different mechanism of action.

Organometallic Ru(II) complexes e.g. RAPTA and RAED-type compounds showed promising in vivo results [1]. Os(II), Rh(III) and Ir(III) are isoelectronic with Ru(II) and their half-sandwich complexes are well-known in the literature [2]. Pentamethylcyclopentadienylrhodium(III) (Rh(C₅Me₅)) complexes containing 1,10-phenanthroline and its derivatives as ligands exhibited good cytotoxic activity against cancer cell lines in vitro [2], but their aqueous solution speciation is still unknown.

We have investigated six half-sandwich Rh(III) complexes containing ethylenediamine [3], N,N'-dimethylethylenediamine, N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine, 2-picolylamine, 2,2'-bipyridine [3] and 1,10-phenanthroline as ligands. Equilibrium constants were determined for the complex formation, deprotonation and water-chlorido exchange by the combined use of pH-potentiometry, UV-vis and 1H NMR spectroscopy. We have found a correlation between the geometric parameters (extracted SCXRD) and the equilibrium constants, which will be important in the design of novel anticancer half-sandwich Rh(III) compounds. We have investigated the interaction between these complexes and biomolecules.

References

- [1] Murray B. S.; Babak M. V.; Hartinger C. G.; Dyson P. J.; *Coordination Chemistry Reviews*, **2016**, (306), 86-114.
- [2] Scharwitz M. A.; Ott I.; Geldmacher Y.; Gust R.; Sheldrick W. S.; *Journal of Organometallic Chemistry*, **2008**, (693), 2299-2309.
- [3] Enyedy E. A.; Mészáros J. P.; Dömötör O.; Hackl C. M.; Roller A.; Keppler B. K.; Kandioller W.; *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2015**, (152), 93-103.

**LIPÁZ ENZIM IMMOBILIZÁLÁSA POLIASZPARAGINSAVALGINÁT
GÉLMÁTRIXBAN**

Szabó Anna¹, Klimkó Júlia Luca¹, Molnárné Krisch Enikő¹, Dr. Weiser Diána², Dr. Szilágyi András¹, Dr. Poppe László²

¹Fizikai Kémia és Anyagtudomány Tanszék, Lágymányos Kutatócsoport

²Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Bioorganikus Kémiai Kutatócsoport

Napjaink vegyiparában egyre inkább előtérbe kerülnek a hatékony, szelektív, és nem utolsósorban környezetbarát technológiák. Ezek során kiválóan alkalmazhatók olyan kémiai reakciók, amelyekben enzimeket használnak fel, mint biokatalizátorokat. Az enzimek alkalmazásának határt szabhat, hogy a legtöbb esetben nem visszanyerhetők a reakcióelegyből, nem választhatóak el a keletkezett terméktől, továbbá rendkívül érzékenyek a környezeti paraméterek optimálistól való eltérésére. Ezekre a hátrányokra nyújt megoldást az enzim rögzítése. Az immobilizálás lehetővé teszi az enzim elválasztását, visszanyerését, emellett sok esetben képes megnövelni annak stabilitását, sőt aktivitása is meghaladhatja a szabad enzimét. Munkánk során *Candida antarctica* lipáz B (CaLB) enzim hatékony rögzítésére egy olyan poliaszparaginsav és alginát alapú katalizátorhordozó-rendszert fejlesztettünk ki, melyben a szilika részecskékre rögzített lipáz enzim kémiaileg egy polimer mátrixban van rögzítve. Racém-1-feniletanol kinetikus rezolválása során meghatároztuk az előállított enzimmészítmény biokatalitikus aktivitását, visszaforgathatóságát, hőstabilitását az enzimmészítmény egyes paramétereinek (szilika tartalom, a poliaszparaginsav tiol tartalma) változtatása mellett.

**IMMOBILIZATION OF LIPASE ENZYME IN POLY(ASPARTIC ACID)-
ALGINATE GEL MATRIX**

Anna Szabó¹, Júlia Luca Klimkó¹, Enikő Molnárné Krisch¹, Dr. Diána Weiser², Dr. András Szilágyi¹, Dr. László Poppe²

¹Department of Physical Chemistry and Materials Science, Soft Matters Group

² Department of Organic Chemistry and Technology, Bioorganic Chemistry Research Group

Industrial interest is growing steadily toward efficient, selective and environmentally friendly technologies. Biocatalysis as an area with great promise for the chemical synthesis, but industrial applications have been modest. Application of biocatalysts is often hampered by a lack of long-term operational stability, difficult recovery and re-use of the enzymes. These drawbacks can often be overcome by immobilization. In our work Lipase B from *Candida antarctica* (CaLB) was adsorbed on mesoporous silica carrier, then incorporated and covalently bonded into a thiol-functionalized PASP-alginate polymer matrix. Spherical biocatalysts (PASP beads) were prepared and their catalytic performance was tested at different matrix compositions (silica content, thiol modification ratio). Biocatalytic activity was studied in the enzymatic resolution of racem-1-phenylethanol and found to be comparable to conventional biocatalysts. PASP beads were easy to recover after usage, no biocatalytic activity loss was experienced even after several cycles of test reaction. Furthermore, PASP beads showed good thermostability up to 100 °C.

ANDROSZTÁNVÁZAS ARILPIRIMIDINEK MULTIKOMPONENSÚ SZINTÉZISE MIKROHULLÁMÚ AKTIVÁLÁSSAL, ILLETVE RÁKELLENES HATÁSUK IN VITRO VIZSGÁLATA

Kiss Tamás¹, Baji Ádám¹, Frank Éva¹, Kiricsi Mónika²

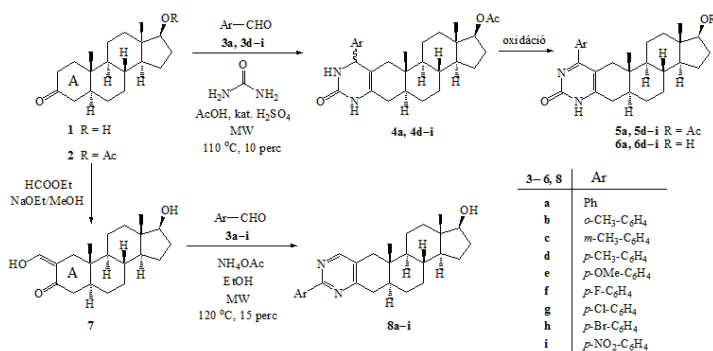
¹Szerves Kémiai Tanszék, Szegedi Tudományegyetem, Dóm tér 8., 6720 Szeged, Magyarország

²Biokémiai és Molekuláris biológiai Tanszék, Szegedi Tudományegyetem, Középfasor 52, 6726 Szeged, Magyarország

A természetes nemi hormonokból (pl. dihidrotesztozteron) félszintézissel előállított származékok az alapvegyülettől jelentősen eltérő biológiai aktivitást mutathatnak. A szerkezeti módosítások gyakori eszköze a különböző heterociklusok szteránvázba építése.

Munkánk során dihidrotesztozteronból (1), és annak 2-hidroximetilidén származékából (7) kiindulva a váz A-gyűrűjéhez kondenzált különböző arilpirimidinek [1] (5a, 5d-i és 6a, 6d-i, 8a-i) állítottunk elő kétfajta multikomponensú reakció segítségével. A szintéziseket mikrohullámú besugárással aktiválva végeztük. Az előállított vegyületek szerkezetét NMR-spektroszkópiával igazoltuk.

A heterociklusos származékok in vitro viabilitási vizsgálatait emlő- és prosztatáráksejtvonalakon együttműködés keretében készülték el, amely során a 8c és a 8f vegyületek biztató eredményeket mutattak prosztatáráksejt vonalakon.



1. ábra: Szintetikus kísérleti munka összefoglalása

Referenciák

[1] M.G. Barthakur, S. Gogoi, M. Dutta, R.C. Boruah; *Steroids*, **2009**, (74), 730–734.

MULTICOMPONENT SYNTHESIS OF ANDROSTANO-ARYLPYRIMIDINES UNDER MICROWAVE CONDITIONS AND EVALUATION OF THEIR ANTI-CANCER ACTIVITY *IN VITRO*

*Tamás Kiss*¹, *Ádám Baji*¹, *Éva Frank*¹, *Mónika Kiricsi*²

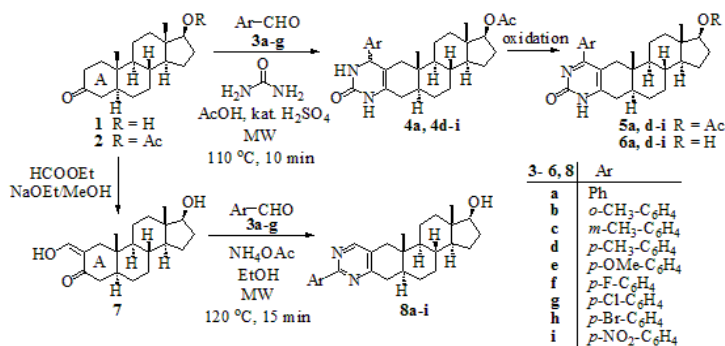
¹Department of Organic Chemistry, University of Szeged, Dóm tér 8., Szeged H-6720, Hungary

²Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Szeged, Középfasor 52, H-6726, Szeged, Hungary

Derivatives which are semi-synthesised from natural sex hormones (for example dihydrotestosterone), might show new main biological activity. The method of the structural changes is often condensing a heterocyclic ring to steran skeleton.

The starting materials were dihydrotestosterone (1) and its 2-hydroxymethylidene derivative (7). During our experimental work, different arylpyrimidines [1] (5a, 5d-i, 6a, 6d-i, 8a-i) were condensed to ring-A of the starting materials by two types of multi-component reaction. The syntheses were executed by microwave irradiation. We proved the structure of synthesised chemicals by NMR spectroscopy.

In vitro viability investigation of heterocyclic derivatives were made on breast and prostate cancer cell lines in collaboration. According to measurements, chemical 8c and 8f seemed promising on prostate cancer cell lines.



Scheme 1: Summary of synthetic work

References

- [1] M.G. Barthakur, S. Gogoi, M. Dutta, R.C. Boruah; *Steroids*, **2009**, (74), 730–734.

A CIKLOFOSZFAMID METABOLIKUS AKTIVÁCIÓJA ÉS MUTAGENIKUS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Szabó Kinga¹, Gyergyák Hella², Szikriszt Bernadett², Szüts Dávid²

¹*Budapesti Műszaki Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki kar, Gyógyszervegyész-mérnöki szak*

²*Magyar Tudományos Akadémia, Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet*

A ciklofoszfamid (CP) széles körben használatos rákellenes elő-gyógyszer (prodrug), amely kemoterápiás szerek közül az alkiláló ágensek csoportjába tartozik. Számos humán rákos megbetegedés kezelésére alkalmazzák. A CP 4-hidroxi-ciklofoszfamiddá történő aktivációja a hepatikus citokróm P450 (CYP) izoenzimek által katalizált folyamat. A 4-hidroxi-CP képes tautomer formájává, azaz aldofoszfamiddé alakulni. Az aldofoszfamid spontán eliminációs reakció következtében foszforamid mustárrá (PM) valamint akroleinné alakul. A CP aktivált formájában keletkező foszforamid mustár képes keresztkötést létrehozni a DNS szálak között, a guanin szabad amino csoportját alkilezi, melynek során a sejt nem tud tovább osztódni, mely apoptózishoz vezet.

Munkánk során egy sikeresen működő módszert dolgoztunk ki a CP aktiválására. Patkány májából készült, sterilizált S9 lizátummal preinkubáltunk CP-ot, majd kolónia túlélési esszé segítségével összehasonlítottuk az aktivált és a nem aktivált hatóanyagra mutatott érzékenységeket. A CP instabilitása miatt az aktivált hatóanyagot minden alkalommal frissen állítottuk elő. Kísérleteinket modellrendszerben, csirke DT40 limfoblasztóma sejtvonalon végeztük. Az érzékenységi vizsgálatok alapján meghatároztuk azt a koncentrációt, melynél a sejtek túlélési aránya 50% (IC50) volt. A ciklofoszfamid genomi mutagenikus hatásának vizsgálatához vad típusú sejtekből származó egyszétes klónt izoláltunk, melyet négy alkalommal, heti rendszerességgel kezeltünk. A kezelési sorozatot követően ismét sejtklónokat növesztettünk, DNS-t preparáltunk, majd teljes genom szekvenciájukat új generációs szekvenálási technikával meghatároztattuk (Next Generation Sequencing, Illumina platform). A CP mutagenikus hatását – kezeletlen, kiindulási klónhoz viszonyítva – egy újonnan, 2017-ben Pipek és mtsai által leírt mutáció-detektálási eszközzel (IsoMut) értékeljük ki.

**THE METABOLIC ACTIVATION OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND
EXAMINATION OF ITS MUTAGENIC EFFECTS**

Kinga Szabó¹, Hella Gyergyák², Bernadett Szikriszt², Dávid Szüts²

¹ *Budapest University of Technology and Economics, Faculty of Chemical and Biochemical Engineering,
MSc in Engineer in Pharmaceutical Industry*

² *Institute of Enzymology, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary*

Cyclophosphamide (CP) is widely used anticancer prodrug, which belongs to alkylating agents of the chemotherapeutic drugs. It is used to treat various human cancers. The activation of CP to 4-hydroxy-cyclophosphamide is catalyzed by the hepatic cytochrome P450 (CYP) isoenzymes. The 4-hydroxy-CP is able to change in its tautomeric form in aldophosphamide. The spontaneous elimination reaction of aldophosphamide results phosphoramidate mustard (PM) and acrolein. The PM is able to establish cross-links between the DNA strands. The free amino group of guanine is alkylated, so the cell cannot proliferate further, which leads to apoptosis.

In our experiments we developed a successful method to activate the CP. From rat liver we obtained sterilized S9 lysate, which was used to activate the CP. In order to verify the process we used colony survival assays were compared using the activated and non-activated substance which showed sensitivities. Due to the instability of the activated CP active ingredient was prepared freshly each time. For our model system experiments, chicken DT40 lymphoblastoma cell line was used. The concentrations were determined based on the colony survival assays, in which the survival rate of the cells was 50% (IC50). To detect the mutagenic effect of CP single clones were isolated from wild-type cells, which were treated four times with activated CP. After treatments single cell clones were grown again. We prepared genomic DNA from the treated single cell clones. The genome sequence was determined with next generation sequencing technique (Next Generation Sequencing, Illumina platform). The mutagenic effect of CP, compared with the untreated starting clone, was analysed with a new mutation detection tool, namely Isomut (Pipek et al, 2017).

POSZTERSZEKCIÓ KIVONATAI

ARZÉN IZOTÓPOK A NUKLEÁRIS MEDICINÁBAN

Balatoni-Oláh Zita¹, Andreas Vogg², Kremmer Tibor³, Dóczy Rita¹,

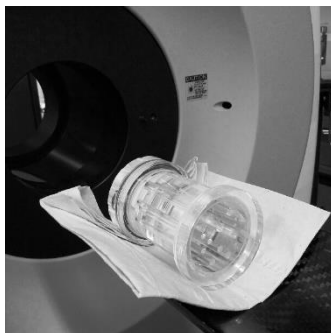
¹ *Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Nukleáris Technikai Intézet, Budapest, 1111, Műegyetem rakpart 9.*

² *Aacheni Rajnai- Vesztfáliai Egyetemi Kórház, Nukleáris Medicina Tanszék, Aachen, D-52074, Pauwelsstr. 30, Németország*

³ *Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Kémiai Intézet, Budapest, 1117, Pázmány Péter sétány 1/A.*

A reaktorban és ciklotronnal előállított arzén izotópok a nukleáris medicina többféle területén alkalmazhatók. A főként pozitron bomló ⁷²As és ⁷⁴As nuklidok a Pozitron Emissziós Tomográfias (PET) vizsgálatokban, a negatív béta bomló ⁷⁷As pedig terápiás célokra. Egy új alkalmazási terület segítségével, a teranosztikus felhasználással személyre szabott kezelést lehet kidolgozni, ugyanis ebben az esetben azt az izotópot használják, amely magában foglalja a diagnosztikus és a terápiás felhasználáshoz szükséges tulajdonságokat is.

Mindehhez megfelelő radiógyógyszerre van szükség, melynek előállítását a következő főbb lépésekben végzik: izotóp termelés, a besugárzott tagettől történő elválasztás, megfelelő biomolekula jelölése izotóppal. Ezeket a lépéseket mutatjuk be saját kutatásaink alapján: végtermékünk, az arzénal jelzett liponsav, igéretes radiógyógyszer jelölt.



1. ábra: Arzén-74 izotópot tartalmazó oldattal töltött fantom a μ PET készülékben

Referenciák

[1] Oláh Z.; Szűcs Z.; Varga Z.; Dóczy R.; Radiochimica Acta **2015**, (103), 871-877.

[2] Oláh Z.; Kremmer T.; Vogg T.; Szűcs Z.; Varga Z.; Dóczy R.; Applied Radiation And Isotopes **2017**, (122) 111-115.

ARSENIC ISOTOPES IN NUCLEAR MEDICINE

Zita Oláh¹, Andreas Vogg², Kremmer Tibor³ and Dóczy Rita¹,

*¹Institute of Nuclear Techniques, Budapest University of Technology and Economics,
Műgyetem rkp. 9, H-1111 Budapest, Hungary*

²Department of Nuclear Medicine, RWTH University Hospital Aachen, Pauwelsstr. 30, D-52074 Aachen, Germany

*³Institute of Chemistry, Faculty of Science, Eötvös Loránd University,
Pázmány Péter sétány 1/A, H-1117 Budapest, Hungary*

Arsenic provides various radioisotopes (^{72}As , ^{74}As and ^{77}As) for different fields of nuclear medicine. ^{72}As and ^{74}As isotopes are excellent candidates for diagnostic purposes such as Positron Emission Tomography (PET). On the other hand the reactor produced, β^- emitter ^{77}As is suited for therapeutic applications. There is a new field in nuclear medicine called theranostic treatment which allows customized treatment (diagnostics and therapy together) due to the parallel emission of the β^- and β^+ particles of the medicine.

To synthesize such a radiopharmaceutical is a multistage process containing radioisotope production, radiochemical separation of the isotope from the irradiated target and labelling the appropriate biomolecule. These steps are presented in the frame of the conference. Our result is the arsenic labelled lipoic acid which is a promising radiopharmaceutical candidate.

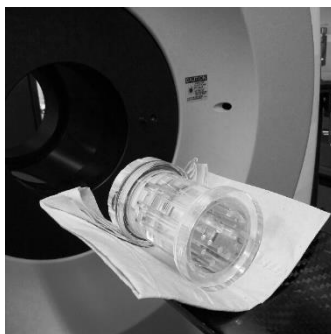


Figure 1.: Phantom filled with As-74 solution in μPET .

References

- [1] Oláh Z.; Szűcs Z.; Varga Z.; Dóczy R.; Radiochimica Acta 2015, (103), 871-877.
- [2] Oláh Z.; Kremmer T.; Vogg A. T.; Szűcs Z.; Varga Z.; Dóczy R.; Applied Radiation And Isotopes 2017, (122) 111-115.

OXIGÉNNEL DÓPOLT SZÉN-NANOCSONYOK SZERKEZETE ÉS STABILITÁSA

Faraó Endre Zoltán¹, Dr. Höltzl Tibor²

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szeretlen és Analitikai Kémia tanszék, Elméleti kémia csoport.

²FETI Kft.

A szén-nanocsövek kiváló mechanikai, elektronikus és optikai tulajdonságaik miatt felfedezésük óta a nano-tudományos kutatások kiemelt anyagai közé tartoznak. A nanocsövek szerkezete és tulajdonságai jelentősen befolyásolhatók heteroatomok nanocsövek falába való építésével, úgynevezett dópolással. A dópolt nanocsövek gyakran az eredetitől teljesen eltérő optikai és elektronikai tulajdonságokkal rendelkeznek. Az irodalom számos heteroatom beépítésére tett sikeres kísérletről számol be, azonban mindeddig nem sikerült szisztematikusan oxigénatomokat a falba építeni a nanocsövek szintézise közben, mindössze kész nanocsövek falait sikerült oxidálni.

Kutatómunkánk célja képet adni azon stabil, oxigénnel dópolt szerkezetekről, amelyek szintézise és alkalmazása kiemelt stabilitásuk miatt nagyobb jelentőséggel bírhat. Munkánk első fázisában sűrűségfüggvény-alapú számítási kémiai módszerekkel megvizsgáltuk, mely oxigént tartalmazó szerkezeti elemek és kötéstípusok preferáltak a stabilitás szempontjából. Eredményeink alapján kiemelt stabilitást jelent az oxigénatom C-O-C kötés formájában való beépítése. Ez alapján létrehoztunk két olyan szerkezetet, amelyek több ilyen C-O-C típusú kötést tartalmaznak egy gyűrűs vázban. Az így kapott szerkezetek termikus stabilitását empirikus reaktív erőterben végzett számításokkal vizsgáltuk. Eredményeink alapján a dópolt nanocsövek magas hőmérsékleten is stabilnak bizonyultak. A kapott eredmények két eltérő szerkezeti jellegzetességre utalnak: a C-O-C kötések láncszerű átrendeződése kirigami-szerű [1] szerkezeteket, míg a ciklikus átrendeződések a nanocső falában lyukakat tartalmazó szerkezeteket eredményeznek.

A jelen munka hozzájárulhat annak a hosszú folyamatnak az elindításához, amely oxigénnel dópolt nanocsövek szintézisét és alkalmazását célozza, ezzel lehetővé téve a mikroelektronika és katalizátortechnika eszköztárának bővítését.

Referenciák

[1] M. K. Blees et. al; *Nature*, **2015**, (524), 204-207.

EFFECT OF OXYGEN DOPING ON THE STRUCTURE AND STABILITY OF CARBON-NANOTUBES

Endre Zoltán Faraqó¹, Tibor Höltzl Phd².

¹*Budapest University of Technology and Economics, Faculty of Inorganic and Analytical Chemistry, Theoretical Chemistry Group*

²*FETI Kft.*

Due to their exceptional mechanical, electronic and optical properties, carbon nanotubes are in the frontier of nanoscience research since their discovery. Properties of carbon-nanotubes can be easily altered by doping, i.e. introducing heteroatoms into their walls. Doped carbon nanotubes often show completely different properties from the original pristine CNTs. Several studies have been concluded on placing different heteroatoms into nanotube-walls, however it is yet to be achieved to introduce oxygen-atoms during the synthesis of CNTs. Hitherto only the modification of the oxidation of the previously grown nanotubes has been achieved.

The goal of our work is to explore the various oxygen-doped structures, whose synthesis and applicational possibilities could be of importance due to their high stability. During the first-phase of our research, we have concluded density-functional theory-based calculations on various oxygen-containing structures to explore the preferred bonding patterns. The results showed that the highest level of stability could be achieved by forming C-O-C bonds. Using the previously discussed results, we designed two structures, that contain multiple C-O-C bonds that together form a larger heteroatomic ring. Further empirical force field based studies confirmed their thermostability, as these doped-nanotubes are stable even at relatively high temperatures. The stability patterns suggest two main structural motives: consecutive arrangement of C-O-C bond leads to “kirigami”-like[1] structures, while circular arrangement results in holes.

The current work may promote the future synthesis and application of oxygen-doped carbon nanotubes, allowing us to expand the possibilities of microelectronics and catalyst-technology.

References

- [1] M. K. Bles et. al; *Nature*, **2015**, (524), 204-207.

MONOKLONÁLIS ANTITESTEK BIOREAKTOROS TERMELÉSE FOLYTONOS TECHNOLÓGIÁVAL

Fricska Annamária¹, Szabó Eszter¹, Hirsch Edit², Bene Alexandra¹,
Dr. Barta Zsolt¹, Dr. Ballagi András¹

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Alkalmazott Biotechnológiai és Élelmiszertudományi Tanszék,
1111 Budapest, Budafoki út 8.

²Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
1111 Budapest, Budafoki út 8.

A biológiai eredetű gyógyszerkészítmények piacán egyre nagyobb a kereslet a monoklonális antitestek iránt. Ezek a terápiás fehérjék számos betegség kezelésében használatosak, többek között gyulladásos, illetve daganatos betegségeikben. A monoklonális antitestek kereskedelmi szintű előállításának fő eszköze a rekombináns expressziós technológia emlőssejtekben.^{1,2}

Kutatásunk során egy kínai hörcsög petefészek eredetű sejtvonalt (Chinise Hamster Ovary, CHO) különböző tenyésztési technológia vizsgálatával, illetve a tenyésztési paraméterek optimalizálásával foglalkozunk. A biotechnológiai eredetű gyógyszerek fejlesztése és gyártása esetén kiemelkedően fontos a nagymértékben szabályozott folytonos technológia fejlesztése. Hiszen ez a gyógyszeripar területén egyre fokozottabban jelentkező gyógyszerbiztonsági, versenyképességi és költséghatékonysági kihívásokra adhat választ.

Kísérletes munkánk során az emlőssejtek szakaszos és folytonos bioreaktoros tenyésztési technológiáinak összehasonlítását végeztük, mely során a Process Analytical Technology (PAT) irányelveinek megfelelő in-line, sejtkoncentráció követésre alkalmas szenzort alkalmaztunk. Illetve a folytonos üzemű bioreaktorban előkísérleteket végeztünk egy potenciálisan tápoldat optimalizálásra alkalmas módszerre.

Referenciák

- [1] Chadd, H. E.; Chamow, S. M.; *Current Opinion in Biotechnology*, **2001**, (12), 188-194.
- [2] Goswami, S.; Wang, W.; Arakawa, T.; Ohtake, S.; *Antibodies*, **2013**, (2), 452-500.

PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODIES USING CONTINUOUS BIOREACTOR

Annamária Friczka¹, Eszter Szabó¹, Edit Hirsch², Alexandra Bene¹,
Zsolt Barta¹, András Ballagi¹

¹*Budapest University of Technology and Economics, Department of Applied Biotechnology and Food Science,
1111 Budafoki street 8, Budapest*

²*Budapest University of Technology and Economics, Department of Organic Chemistry and Technology,
1111 Budafoki street 8, Budapest*

In the market of biopharmaceuticals, there is a growing demand towards monoclonal antibodies. Such therapeutic proteins can be used in the treatment of many diseases, including inflammatory and tumorous diseases. The recombinant expression technology in mammalian cell culture is the principal means of commercial scale production of monoclonal antibodies.^{1,2}

In our research we experiment with the Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line by studying different cultivation technologies and optimizing the cultural parameters. The advancement of a highly regulated continuous technology is exceptionally important in the development and production of biotechnology-derived medicines. By this way the increasing challenges of pharmaceutical drug safety, competitiveness and cost efficiency can be answered.

In our experimental work we compared batch and continuous bioreactor cultivation technologies of mammalian cell culture. During the research we used a sensor capable of in-line cell concentration tracking which applies to the guidelines of Process Analytical Technology (PAT). Furthermore pre-studies were carried out to investigate a potential method for medium optimization in the continuous bioreactor.

References

- [1] Chadd, H. E.; Chamow, S. M.; *Current Opinion in Biotechnology*, **2001**, (12), 188-194.
- [2] Goswami, S.; Wang, W.; Arakawa, T.; Ohtake, S.; *Antibodies*, **2013**, (2), 452-500.

IDEGTUDOMÁNYBAN ALKALMAZHATÓ KALCIUMION-SZELEKTÍV FLUORESZCENS FESTÉKMOLEKULÁK SZINTÉZISE ÉS FEJLESZTÉSE

Mucsi Zoltán¹, Kovács Ervin², Fülöp Anna¹

¹Femtonics Kft. Budapest, Tűzoltó u. 59.

²BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1521 Budapest

A Ca-ion az élő szervezetek számos folyamatában kulcsfontosságú szerepet tölt be, az idegrendszer működésében és a sejtek közötti jelátvitelben, illetve az izomműködésben. A központi idegrendszerben a Ca-ion másodlagos hírvivőként játszik szerepet a sejtaktivitásban. Korábban felfedezték, hogy az idegsejtben a Ca-ion koncentrációjának változása optikai módszerekkel nyomon követhető, és direkt információt szolgáltat a neuron aktivitásról. A speciálisan megtervezett kalciumkötő fluoreszcens festékmolekulák képesek érzékelni a szabad Ca-iont a sejten belüli térben, nyomon követve a koncentráció térbeli-, illetve időbeli változását. Ez vezetett a két-fotonos mikroszkópia kialakulásához, amely az idegsejt kutatások területén egyre elterjedtebb a világban és számos hihetetlen áttöréshez vezetett.

A leggyakoribb Ca-ion megkötő kelátképző molekula az 1,2-bis(o-aminofenoxi)etán-N,N,N',N'-tetraecetsav (BAPTA), amely gyorsan és szelektíven köti meg a Ca-iont a Mg-ionnal szemben. Megállapították, hogy a BAPTA és a fluoreszcens festék között a kialakított kovalens kötés jelentősen befolyásolja a festék rész fluoreszcenciás intenzitását. A Ca-ion mennyiségének növekedésével a festék fluoreszcens intenzitása is megnő, így ez a módszer hatékonynak és elegánsnak bizonyult arra, hogy a citoplazma relatív Ca-ion koncentrációváltozását mérjük. A festék Ca-ion koncentráció-függő fluoreszcenciás intenzitásnövekedését a fotoindukált elektron-transzfer (PET) jelenséggel magyarázzák.

Célunk, hogy egy új, jól hangolt ionszelektív fluoreszcens festéket állítsunk elő humán alkalmazás céljából, alacsony és ismert toxicitással, speciálisan fix két-fotonos gerjesztésre kifejlesztve. Feladatunk a PET hatékonyságának növelése, a BAPTA rész disszociációs állandójának hangolása, a két-fotonos gerjesztés során fellépő fluoreszcens fényerősség optimalizálása, illetve a toxicitás csökkentése.

Referenciák

- [1] M. Collot; C. Loukou; A. J. Yakovlev; C. D. Wilms; *Journal of the American Chemical Society*, **2012**, (134), 14923–14931.
- [2] J. Yao; M. Yang; Y. Duan; *Chemical Reviews*, **2014**, (114), 6130–6178.

SYNTHESIS AND DEVELOPMENT OF CA-IONSELECTIVE FLUORESCENT DYES FOR NEUROSCIENCE

Zoltán Mucsi¹, Ervin Kovács², Anna Fülöp¹

¹Femtonics Kft., Tűzoltó u. 59., Budapest, Hungary

²Department of Organic Chemistry and Technology, Budapest University of Technology and Economics, 1521 Budapest, Hungary

The calcium ion has an essential role in numerous processes in the living organism, such as nervous system, cell signaling, muscle activity. In the central nervous system, the calcium ion transmits the neuronal activity as a secondary messenger. It was discovered earlier that the optical observation of the cellular Ca ion concentration change in a neuron shows direct information about the neuronal activities. This led to the two-photon microscope technology, which is more and more spreading around the world in the field of neuron science, leading unbelievable breakthroughs in this field.

The Ca imaging fluorescent dye molecules are able to sense the free Ca concentration in the intracellular space, following-up the time and space dependent changing of the activation potential.

The most frequently used Ca-ion chelating molecule is the 1,2-bis(o-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid (BAPTA), which rapidly and selectively bound Ca-ion e.g. against Mg-ion. It was revealed that a covalent binding between BAPTA and a fluorescent dye controls significantly the emission intensity of the fluorescent part, more Ca larger increase in intensity, so this concept proved to be an elegant and effective way to measure the relative concentration change in the cytoplasm. The emitted intensity is set by the so called photoinduced-electron-transfer (PET) phenomenon.

Our goal is to find a new and well tuned ion-sensitive fluorescent dye for human application with low and known toxicity profile, specifically developed for fix two-photon excitation and brightness detection. We aimed to increase the efficacy of PET effect, fine tune the dissociation constant of the BAPTA part and fluorescent brightness under two-photon excitation and lower the possible toxic effect.

References

- [1] M. Collot; C. Loukou; A. J. Yakovlev; C. D. Wilms; *Journal of the American Chemical Society*, **2012**, (134), 14923–14931.
- [2] J. Yao; M. Yang; Y. Duan; *Chemical Reviews*, **2014**, (114), 6130–6178.

ÚJ TÍPUSÚ FLUPRESZCENS NUKLEOTID SZENZOROK SZINTÉZISE ÉS SPEKTROSKÓPIAI VIZSGÁLATA

Janzsó Péter¹, Bojtár Márton¹, Hessz Dóra², Kubinyi Mikós², Bitter István¹

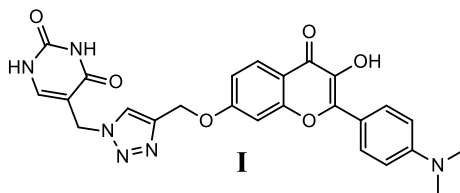
¹ Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék

² Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék

^{1,2} H-1111 Budapest, Budafoki út 8.

A 3-hidroxi-kromonok (3HC-k) a gerjesztett állapotú intermolekuláris protontranszfer (ESIPT) jelenségét mutatják, két emissziós svávot (N* és T*) eredményezve, ami potenciális alkalmazásokat tesz lehetővé a fluoreszcenciás érzékelésben és képalkotásban. Továbbá néhány származékuk jelentős fluoreszcenciás választ ad ATP (adenozin-5'-trifoszfát) jelenlétében.

Jelen kutatásunkban a nukleotid kemoszenzorok egy olyan új osztályát képeltük el, melyben a fluoreszcens hidroxikromon egységhez egy nukleinbázis kapcsolódik, kihasználva a komplementer bázisok közötti kölcsönhatást, így javítva a kialakuló komplex erősségét és szelektivitását. Az I uraciltartalmú kemoszenzort „click”-reakció segítségével szintetizáltuk.



1. ábra: Az előállított, uracilegységet tartalmazó 3-hidroxi-kromon vegyület

Spektroszkópiai vizsgálataink alapján mind I, mind a 3HC prekuzora turn-on (növekvő) fluoreszcenciás választ ad ATP, kisebb mértékben ADP (adenozin-5'-difoszfát) jelenlétében, míg GTP (guanozin-5'-trifoszfát), AMP (adenozin-5'-monofoszfát) és adenzin esetén nem észleltünk változást. Az uracilegység előnyös hatását az I vegyület ATP-vel szemben mutatott magasabb szelektivitása és komplexációs állandója támasztja alá.

További terveink között szerepel további modellek előállítása az ATP-ADP szelektivitás javítására.

SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC ANALYSIS OF A NEW TYPE OF
FLUORESCENT NUCLEOTIDE SENSORS

Péter Janzsó¹, Márton Bojtár¹, Dóra Hessz², Miklós Kubinyi², István Bitter¹

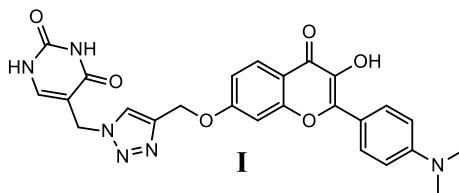
¹ Budapest University of Technology and Economics, Department of Organic Chemistry and Technology

² Budapest University of Technology and Economics, Department of Physical Chemistry and Materials Science

^{1,2} H-1111 Budapest, Budafoki út 8.

3-Hydroxychromones exhibit excited-state intramolecular proton transfer (ESIPT) reaction that generates two emission bands (N* and T*) which makes them useful for potential applications in fluorescent sensing and imaging. In addition, some derivatives give significant fluorescence response to ATP (adenosine-5'-triphosphate).

In our ongoing research we envisioned a new class of nucleotide chemosensors bearing a fluorescent hydroxychromone unit coupled with a nucleobase to exploit complementary base pairing to increase the selectivity and the strength of complexation. We synthesized uracil-containing chemosensor I by the 'click' reaction.



Scheme 1: The synthesized 3-hydroxychromon compound with uracile unit

According to our spectroscopic studies both I and its 3HC precursor show turn-on fluorescence with ATP and to a smaller extent ADP (adenosine-5'-diphosphate), while no response was detected with GTP (guanosine-5'-triphosphate), AMP (adenosine-5'-monophosphate) and adenosine. The beneficial effect of uracil unit is supported by the greater selectivity and higher complexation constant of I for ATP.

Our further plan is to synthesize other models in order to increase the ATP vs. ADP selectivity.

HIGH DOSE RATE BRACHYTERÁPIÁVAL KEZELT PROSZTATA TUMOROS BETEGEK KROMOSZÓMAABERRÁCIÓINAK VIZSGÁLATA

Kun Dóra^{1,2} Farkas Gyöngyi², Kocsis S. Zsuzsa², Székely Gábor², Jurányi Zsolt²

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyész-mérnöki és Biomérnöki Kar,
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

²Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Klinikai Sugárbiológiai és Onkocytogenetikai Osztály,
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.

A prosztaták a férfiaknál az egyik leggyakrabban előforduló daganatos betegség. Brachyterápia során, ami a sugárterápia egyik formája, a külső besugárással ellentétben közvetlenül a tumorba vagy annak közelébe helyezik el a sugárforrást, ezzel megóvva a környező szöveteket. A HDR brachyterápia során a szöveteket nagy dózis éri, az implantátumokat vékony katéter segítségével műtéti úton juttatják a prosztatába, azonban a dózis leadása után a sugárforrás eltávolításra kerül. A kezeléshez használt sugárforrás nagyrészt irídium-192 izotóp [1]. A HDR széleskörűen alkalmazható a prosztatatumoroknál, a beavatkozások rövid ideig tartanak, az akut mellékhatások időtartama viszonylag rövid, valamint a kezelés költséghatékony [2]. Munkánk során olyan prostata tumoros betegeket vizsgálunk, akik kis vagy közepes kockázati csoportba sorolhatóak. A nagy dózisteljesítményű brachyterápiával kezelt betegek limfocitáiból nyert metafázisos kromoszómákon végezzük a vizsgálatot. A fénymikroszkópos értékelés során a kromatid- és kromoszóma típusú elváltozások, valamint a számbeli eltérések feljegyzésével tudunk következtetni az adott beteg sugárérzékenységére. A sugárkezelésre a páciensek különbözően reagálnak, mely attól is függ, hogy mekkora a teljes dózis, valamint a frakciók alatt kapott dózis. A sugárérzékeny páciensek esetében a késői mellékhatások valószínűsége a kiszolgáltatott dózissal növekszik. A sugárérzékenység felismerésével előrejelezhető a sugárterápia utáni korai és késői mellékhatások kialakulásának kockázata [3].

Referenciák

- [1] BenG. L. Vanneste; Evert J. Van Limbergen; Emile N. van Lin; Joep G. H. van Roermond; and Philippe Lambin; *Prostate Cancer Radiation Therapy: What Do Clinicians Have to Know?*, **2016**, 5-6.
- [2] D. Jeffrey Demanes; Michel I. Ghilezan; *High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer*, **2014**, 529-541.
- [3] Kerstin Borgmann, Ph.D.; Ulrike Hoeller, M.D.; Sven Nowack; Michael Bernhard, M.D.; Barbara Röper, M.D.; Sophie Brackrock, M.D.; Cordula Petersen, M.D.; Silke Szymczak; Andreas Ziegler, Ph.D.; Petra Feyer, M.D.; Winfried Alberti, M.D.; and Ekkehard Dikomey, Ph.D; *Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may predict the risk of acute reaction after radiotherapy*, **2008**, (1), 256-264.

STUDY OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS OF PROSTATE CANCER PATIENTS TREATED WITH HIGH DOSE RATE (HDR) BRACHYTHERAPY

Dóra Kun^{1,2}, Gyöngyi Farkas², Zsuzsa S. Kocsis², Gábor Székely², Zsolt Jurányi²

¹*Budapest University of Technology and Economics, Faculty of Chemical Technology and Biotechnology, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.*

²*National Institute of Oncology, Centre of Radiotherapy, Department of Radiobiology and Diagnostic Oncocytogenetics, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.*

Prostate cancer is one of the most common tumour type in males. During brachytherapy, which is a form of cancer radiotherapy, the radiation source is placed directly into the tumor tissue thus preventing the surrounding, healthy tissue from ionizing radiation.

The HDR brachytherapy delivers high dose to the tissues through thin catheters implanted surgically into the prostate, however, after the release of calculated dose the radiation source is removed. The radiation source used for treatment nowadays is mainly iridium-192 isotope [1]. The HDR brachytherapy technique is widely applicable in the case of prostate tumours, the duration of acute side-effects is relatively short and the treatment is cost-effective [2]. Patients with prostate cancer (low and intermedier risk) treated with high dose rate brachytherapy were investigated in our work. Chromosomal aberrations were studied in lymphocytes arrested in metaphase of cell division. Chromosomal and chromatide type aberrations and numerical discrepancies found during light microscopic evaluation were recorded. They provide information on the individual patient's sensitivity to radiation. Patients respond differently to radiation therapy, that also depends on total dose and dose received during fractionations. In the case of radiation-sensitive patients, the possibility of late side effects increases with the dose received. The risk of early and late adverse reactions of radiation therapy can be predicted with the identification of radiosensitive patients [3].

References

- [1] BenG. L. Vanneste; Evert J. Van Limbergen; Emile N. van Lin; Joep G. H. van Roermund; and Philippe Lambin; *Prostate Cancer Radiation Therapy: What Do Clinicians Have to Know?*, **2016**, 5-6.
- [2] D. Jeffrey Demanes; Michel I. Ghilezan; *High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer*, **2014**, 529-541.
- [3] Kerstin Borgmann, Ph.D.; Ulrike Hoeller, M.D.; Sven Nowack; Michael Bernhard, M.D.; Barbara Röper, M.D.; Sophie Brackrock, M.D.; Cordula Petersen, M.D.; Silke Szymczak; Andreas Ziegler, Ph.D.; Petra Feyer, M.D.; Winfried Alberti, M.D.; and Ekkehard Dikomey, Ph.D; *Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may predict the risk of acute reaction after radiotherapy*, **2008**, (1), 256-264.

CITOKRÓM P450 GÉNEK KÓPIASZÁM-VÁLTOZÁSAINAK SZEREPE A NEUROBLASTOMA SEJTEK TERÁPIA-REZISZTENCIÁJÁBAN

Manqó Katalin¹, Toldi Fanni¹, Kiss Ádám², Monostory Katalin²

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Biomérnöki MSc, 1111 Budapest, Műegyetem rkp 3.

²Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpont, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

A gyógyszer-hatóanyagok metabolizmusában mutatkozó egyedi különbségek elsősorban genetikai eltérésekre vezethetők vissza, melyeknek ismerete személyre szabott terápiát tesz lehetővé. Az eltérő gyógyszer-lebontó képesség jelentős részben a citokróm P450 (CYP) gének polimorfizmusa miatt következik be. Farmakogenetikai vizsgálatokkal kimutathatók azok a polimorfizmusok, melyek az adott hatóanyag metabolizmusát befolyásolhatják. A megnövekedett mutációs gyakoriság következtében a genetikai kód megváltozása különösen jellemző a daganatos sejtekre. A tumorszövet sejteinek szaporodása felgyorsul, az osztódási folyamatok nem mennek végbe megfelelően, kromoszóma szerkezeti változások, valamint egyes gének kópiaszám-változása következhet be. A daganatos sejtek fokozott gyógyszer-elimináló képessége a kemoterápiás szereket metabolizáló CYP gének multiplikációjából adódhat, ezáltal a kezelés során szelektív előnyre tehetnek szert az egészséges testi sejtekhez képest. A fentiek miatt célul tűztük ki, hogy kidolgozzunk egy olyan módszert, mellyel a CYP3A4 gén kópiaszám-változásait meghatározhatjuk. A CYP3A4 enzim számos kemoterápiás hatóanyag metabolizmusáért felelős (vincristine, etoposide, irinotecan, cisplatin, doxorubicin). Munkám során neuroblastomás betegek tumor- és egészséges (vér) szövetében mutatom ki az esetleges CYP3A4 gén multiplikációt vagy deléciót kvantitatív PCR segítségével. Az eredményeink tükrében becsülhetővé válik a tumorszövet gyógyszer-lebontó képességének megváltozása, amely a kemoterápia kimenetelét befolyásolhatja.

**ROLE OF COPY NUMBER VARIATIONS OF CYTOCHROME P450 GENES
IN THE THERAPY-RESISTANCE OF NEUROBLASTOMA CELLS**

Katalin Mangó¹, Fanni Toldi¹, Ádám Kiss², Katalin Monostory²

¹ *Budapest University of Technology and Economics, Faculty of Chemical Technology and Biotechnology, MSc in Biomedical Engineering, 1111 Budapest, Műegyetem rkp 3*

² *Hungarian Academy of Sciences Research Centre for Natural Sciences, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.*

The inter-individual differences in drug metabolism is primarily the consequence of genetic variances, the knowledge of this variance facilitates the personalized therapy. The variation of drug-metabolizing capacity mostly occurs due to the polymorphism of the cytochrome P450 (CYP) genes. The CYP polymorphisms influencing drug metabolism can be identified by pharmacogenetic monitoring. In cancer cells, the genetic code is more mutable because of the increased mutation frequency. Structural chromosome abnormalities and copy number variations of some genes could frequently occur during the accelerated and inadequate proliferation events. The increased drug elimination from cancer cells, resulting in therapy resistance, may be caused by the multiplication of CYP genes which are involved in the metabolism of chemotherapeutic drugs, hereby such cancer cells may gain selective advantages compared to the healthy body cells. Our aim was to develop a method for the identification of copy number variations of CYP3A4 gene. CYP3A4 enzyme is responsible for the metabolism of several chemotherapeutic agents (vincristine, etoposide, irinotecan, cisplatin, doxorubicin). In our study, we use tumour- and healthy (blood) tissues from patients suffering from neuroblastoma and identify the occurrence of CYP3A4 gene multiplication or deletion by quantitative PCR. Our results will indicate the alteration of drug-metabolizing capacity of the cancer cells that can influence the outcome of chemotherapy.

A LEVÉLTRÁGYÁZÁS SZEREPE A NÖVÉNYI VASHIÁNY KIVÉDÉSÉBEN

Marosi Vanda Beáta¹, Fodor Ferenc¹, Solti Ádám¹, Kovács Krisztina²,

¹Eötvös Loránd Tudományegyetem, Növényélettani és Molekuláris Növénybiológiai Tanszék,
1117 Budapest, Pázmány Péter stny. 1/C.

²Eötvös Loránd Tudományegyetem, Analitikai Kémiai Tanszék, 1117 Budapest, Pázmány Péter stny. 1/A.

A levéltrágyázás napjaink egyik fontos lehetősége az olyan területek mezőgazdasági művelésére, ahol a hagyományos módszerekkel való tápanyagutánpótlás nem megoldott. Így például az esszenciális mikroelemek közül, a vas esetében is fontos megismernünk milyen mechanizmusok teszik lehetővé a levélen keresztüli felvételét.

Korábbi kutatások során bizonyították, hogy akár csak a gyökér-, a levélsejtek esetében is redukációs folyamat előzi meg a vas felvételét, de ennek részletei nem ismertek. Kutatásunk célja volt vashiányos tápoldatban nevelt káposztanövények levélkezelést követő regenerációjának mérése. A levélkezelések hatására végbemenő változásokat több szinten vizsgáltuk. Fiziológiai szinten a fotoszintetikus apparátus kettes fotokémiai rendszerének kvantumhatékonyságát, anyagcsere szinten pedig a gyökérben található vas-kelát-reduktáz enzim aktivitásának változását mértük. Molekuláris szinten Mössbauer-spektroszkópiával vizsgáltuk a beépült vasformák kémiai környezetét, és oxidációs állapotait.

Eddigi eredményeink szerint a levelek a Fe²⁺ és Fe³⁺ ionokat egyaránt képesek felvenni és hasznosítani, amiről az is árulkodik, hogy a vashiányos gyökérben mérhető fokozott enzimaktivitás lecsökkent. Ez a levél-gyökér irányú vasmobilizációs és/vagy szignáltranszdukciós folyamatra utalhat. A folyamatok háttérében álló molekuláris mechanizmusok megismerését célozzák további kísérleteink. A kutatásokat a NKFIH-OTKA PD 111979 és 112047 támogatta.

Referenciák

- [1] Kobayashi T.; Nishizawa N. K.: *Annual Review of Plant Biology*, **2012**, (63), 131-152.
- [2] Fernández V.; Del Río V.; Pumarino L.; Igartua E.; Abadía J.; Abadía A.: *Scientia Horticulturae*, **2008**, (117), 241-248.
- [3] Kalocsai R.; Schmidt R.; Szakál P.: *Agro Napló*, **2004**, (4), 31-33.

THE EFFECTS OF FOLIAR TREATMENT IN PLANT IRON DEFICIENCY

Beáta Vanda Marosi¹, Ferenc Fodor¹, Ádám Solti¹, Krisztina Kovács²,

¹Eötvös Loránd University, Department of Plant Physiology and Molecular Plant Biology, 1117 Budapest, Pázmány Péter st. 1/C.

²Eötvös Loránd University, Department of Analytical Chemistry, 1117 Budapest, Pázmány Péter st. 1/A.

Foliar treatment is one of the most important techniques to handle nutrient deficiencies in case when traditional fertilization methods are not efficient. For example, iron is an essential micronutrient, and there is a lack of understanding how it can be utilized by leaves.

Previous studies have shown that similarly to root cells, there is a reduction process before iron is taken up in leaf-cells. Our aim was to assess effects of iron foliar fertilization i.e. the re-greening of chlorotic cabbage leaves treated with various Fe compounds. We measured the photosynthetic activity of Photosystem-II in leaves and the enzyme activity of ferric-chelate-reductase (FCR) in roots. Additionally, we analysed the utilization of iron-complexes in leaves with Mössbauer-spectroscopy.

Up to the present, leaves can take up and utilize Fe²⁺ forms besides Fe³⁺ forms. With respect to the decreased FCR enzyme activity in root under iron-chlorotic conditions, a leaf-root pathway has been proposed for iron-mobilization or signal transduction. In order to identify the molecular mechanism of the process further experiments will be conducted. The study was supported by the NKFIH-OTKA PD 111979 and 112047.

References

- [1] Kobayashi T.; Nishizawa N. K.: *Annual Review of Plant Biology*, **2012**, (63), 131-152.
- [2] Fernández V.; Del Río V.; Pumarino L.; Igartua E.; Abadía J.; Abadía A.: *Scientia Horticulturae*, **2008**, (117), 241-248.
- [3] Kalocsai R.; Schmidt R.; Szakál P.: *Agro Napló*, **2004**, (4), 31-33.

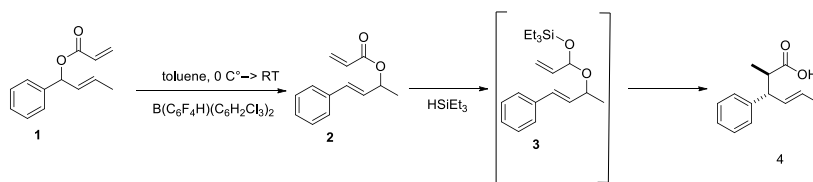
BORÁNKATALIZÁLT ÁTRENDEZŐDÉSEK VIZSGÁLATA

*Molnár Dániel¹, Fegyverneki Dániel¹, Soós Tibor¹*¹Magyar Tudományos Akadémia, Természettudományos Kutatóközpont, Budapest, 1117, Magyar Tudósok Körútja 2.

A hidroszililezések egyre jelentősebb szerephez jutnak a szerves szintézisek széles palettáján. A szililsoportok szelektív beépítésével előállított termékek számos reakcióban továbbalakíthatóak. Külön kiemelt szerepe van ezen anyagok közt a szilil-enol-étereknek, illetve a szilil-ketén acetáloknak. A többi alternatívához képest a hidroszililezéssel történő előállításuk előnye az enyhe reakciókörülményekben rejlik. A hidroszililezések katalizátoraként legtöbbször átmenetifém alapú komplexeket használnak. Azonban a kutatások ezen anyagok fenntarthatósági problémái miatt organokatalizátorok fejlesztését célozzák meg.

A lehetséges „egy üst” átalakítások közül kiemelt fontossággal bír az Ireland-Claisen átrendező, mely segítségével karbonsavak allilésztereiből állíthatunk elő királis karbonsavakat diasztereoszelektív módon [1].

Kutatómunkánk során az volt a célunk, hogy megismerjük a csoportunkban kifejlesztett boránkatalizátorok alkalmazhatóságát tandem hidroszililezés/Ireland-Claisen reakciókban inert körülmények alkalmazása nélkül. Az átalakítások során egyes esetekben megfigyeltünk egy a katalizátor által kiváltott átrendeződéset. Ekkor fennáll a lehetőség a három egymás utáni reakciónak egy üstben.



1. ábra: Három kaszkád reakciólépés egy üstben

Referenciák

[1] Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; *Journal of American Chemical Society*, **1972**, (94), 5897-5898.

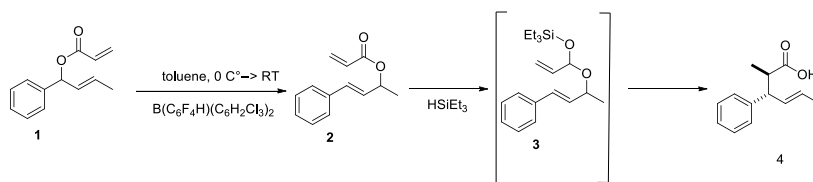
BORANE CATALYSED REARRANGEMENTS

*Dániel Molnár¹, Dániel Fegyverneki¹, Tibor Soós¹*¹Research Centre for Natural Sciences Hungarian Academy of Science, Budapest, 1117, Magyar Tudósok Körútja 2.

Hydrosilylation reactions have an emerging role in synthetic organic chemistry. Products formed by building in silyl groups selectively can be used in various ways in further reactions. Silyl enol ethers, and silyl ketene acetals have an outstanding importance. Applying hydrosilylation to form these stable enolates is advantageous, due to the mild-air reaction conditions. Numerous methods have been published, but usually with transition metal complexes as catalysts. Based on sustainable chemistry considerations, researchers are aiming to explore organocatalysts as metal free alternatives.

From the possible “one-pot” transformations, we examined the Ireland-Claisen rearrangement. This reaction is a very essential way to form chiral carboxylic acids from allylic esters in a diastereoselective way. [1]

During our research, our aim was to discover the reactivity of the organocatalysts developed in our research group, in tandem hydrosilylation/Ireland-Claisen rearrangements, without inert conditions. In certain cases, we observed a rearrangement of the starting material caused by the borane catalysts, shown on scheme 1. In these cases, there is the possibility for three cascade reaction steps in one pot.



Scheme 1. Three cascade reaction steps in one pot.

References

[1] Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; *Journal of American Chemical Society*, **1972**, (94), 5897-5898.

HIPOXIA-AKTIVÁLT KOBALTKOMPLEXEK OLDATKÉMIAI VIZSGÁLATA

Pósa Vivien¹, Dr. Dömötör Orsolya^{1,2}, Dr. Enyedy Éva Anna¹

¹Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, Szegedi Tudományegyetem, Dóm tér 7., 6720 Szeged, Magyarország

²MTA-SZTE Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport, Dóm tér 7., 6720 Szeged, Magyarország

A sejtek azáltal szabályozzák a bennük és környezetükben zajló folyamatok működését, hogy olyan jelátvivő molekulákat termelnek, amelyeket más sejtek receptorai érzékelni tudnak. Az epidermális növekedési faktor és receptorának (EGFR) kapcsolódásakor a továbbított üzenet fokozott sejtosztódást eredményez. Az EGFR a rákos sejtek felszínén fokozott mértékben van jelen és számos EGFR inhibitor gyógszermolekula van már klinikai alkalmazásban.

Az általam vizsgált $[\text{Co(III)(N,N)(acac')}_2]\text{Cl}$ komplexek (N,N) donoratomokat tartalmazó ligandumai ilyen EGFR-inhibitor származékok (acac' = (metil-) acetilaceton). Ezek a kinetikailag inert Co(III)-komplexek a rákos szövetek oxigénhiányos (hipoxiás) környezetében feltételezhetően redukálódnak. Az így képződő labilis Co(II)-komplexek kisebb stabilitásúak, így valószínű a fémkomplexek disszociációja és a szabad EGFR-inhibitor ligandum kifejtheti hatását [1]. Munkám során vizsgáltam ezen Co(III)-komplexek lipofilitását, redoxi viselkedését ciklikus voltammetria, valamint UV-látható spektrofotometria segítségével fiziológiás redukálószerrel (aszorbinsav, glutation) jelenlétében.

További alapvető kérdés a redukció során képződő Co(II)-komplexek vizes oldatbeli stabilitása. Ezen kérdés megválaszolására három Co(II) – acac – (N,N) vegyes ligandumú rendszert vizsgáltam pH-potenciometriás módszerrel ((N,N) = egy EGFR-inhibitor vagy N-metil-etiléndiamin, N-fenil-etiléndiamin modell ligandum).

Munkám során egy kiválasztott komplexnek, és EGFR-inhibitor ligandumának humán szérum albuminnal, mely a vérben legnagyobb koncentrációban lévő szállító fehérje, való kölcsönhatását is vizsgáltam. A kölcsönhatás vizsgálatára spektrofotometriás módszereket alkalmaztam: közvetlen-, ill. kötőhely-marker kiszorításos méréseket végeztem.

Referenciák

[1] C. Karnthaler-Benbakka; D. Groza; K. Kryeziu; V. Pichler; A. Roller; W. Berger; P. Heffeter; C. R. Kowol;

Angewandte Chemie International Edition, **2014**, (53), 12930-12935.

SOLUTION STUDIES OF HYPOXIA-ACTIVATED COBALT COMPLEXES

Vivien Pósa¹, Orsolya Dömötör^{1,2}, Éva Anna Enyedy¹

¹*Department of Inorganic and Analytical Chemistry, University of Szeged, Dóm tér 7., H-6720 Szeged, Hungary*

²*MTA-SZTE, Bioinorganic Chemistry Research Group, Dóm tér 7., H-6720 Szeged, Hungary*

The cells regulate the processes inside of them and in the microenvironment with different type of signaling molecules which can be sensed by the receptors of other cells. The forwarded message what makes the connection of epidermal growth factor and receptor (EGFR) can induce enhanced cell division. EGFR on the surface of cancer cells are overexpressed, and there are multiple EGRF inhibitor drug molecules in the clinics.

The [Co(III)(N,N)(acac')₂]Cl complexes investigated in this work contain a ligand with (N,N) donor atoms which is an EGFR inhibitor derivative and two (O,O) donor ligands (acac' = (methyl-) acetylacetonate). These kinetically inert Co(III) complexes in the hypoxic environment of cancer cells probably are reduced and the forming labile Co(II) complexes are less stable, therefore it is probable that the reduction of the metal centre leads to the liberation to the free EGFR-inhibitor ligand which can exert its effect [1]. In my work we have examined the lipophilicity of the Co(III) complexes, their redox behavior by the means of cyclic voltammetry, and their reaction with physiological reducing agents (ascorbic acid, glutathione) was studied by UV-VIS spectrophotometry.

In order to characterize the solution stability of the mixed ligand Co(II) complexes formed by the reduction in the hypoxic environment three Co(II)-acac-(N,N) ternary systems were studied by pH-potentiometry, where (N,N) is an EGFR inhibitor or the N-methylethylenediamine or N-phenylethylenediamine model ligand). We have studied the interaction of a chosen representative Co(III) complex and its EGFR inhibitor ligand with human serum albumin. The interaction was characterized by the use of spectrofluorometric direct and indirect approaches. In the latter case site-marker probes were used for displacement studies.

References

[1] C. Karnthaler-Benbakka; D. Groza; K. Kryeziu; V. Pichler; A. Roller; W. Berger; P. Heffeter; C. R. Kowol; *Angewandte Chemie International Edition*, **2014**, (53), 12930-12935.

SPLICEOSZÓMÁLIS IKER-INTRONOK (STWINTRONOK) DETEKTÁLÁSA ÉS VIZSGÁLATA ASPERGILLUS NIDULANS FONALAS GOMBÁBAN

Rimaszombati Fruzsina¹, Kavalecz Napsugár¹, Fekete Erzsébet¹

¹Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Biomérnöki Tanszék

A gének nukleotid szekvenciája és a fehérjék aminosav sorrendje közti lineáris kapcsolat leírása óta az intronok felfedezése volt a legjelentősebb hozzájárulás a gén koncepciójának megalkotásához [1]. Az intronok egyik, elterjedt típusa a spliceoszómális intronok, melyek eukarióták sejtmagjában lokalizáltak. Kivágódásuk nem önhasítással történik; katalitikus aktivitásuk hiányában spliceoszómát igényelnek.

Tanszékünk munkatársai nemrégiben speciális struktúrájú, egymásba ágyazódott intronokat írtak le fonalas gomba genomokban, melyeket spliceoszómális iker-intronoknak (stwintron) neveztek el [2] [3]. Ezen megszakító szekvenciák különlegessége, hogy egy belső intron kivágása elengedhetetlen a külső intron splicing reakciójának végbemeneteléhez.

Munkacsoportunk jelenleg az Ascomycota modellszervezet, *Aspergillus nidulans* genomjában végez vizsgálatokat. Bioinformatikai módszerek segítségével sikerült felfedeznünk egy putatív, [D1,2] típusú stwintront az említett mikroorganizmus egy génjében, ahol a belső intron a külső intron donor szekvenciáját szakítja meg. Ezen génben található stwintron kivágódási mechanizmusát, kivágódási köztéseit vizsgáljuk.

A stwintronok funkcionális szerepének megismerésével szeretnénk minél több információt nyerni az intronok evolúciójáról, illetve az alternatív splicing (AS) jelentőségéről, mely mechanizmus a posztranzkripcionális génszabályozás egyik uralkodó formája. Az AS mechanizmushoz köthető, aberráns splicing továbbá szerepet játszhat rákos megbetegedések kialakulásában is [4].

Referenciák

- [1] Berget, S. M.; Moore, C.; Sharp, P. A.; *Proceedings of the National Academy of Science*, **1977**, (74), 3171-3175.
- [2] Flippi, M.; Fekete, E.; Ág, N.; Scazzocchio, C.; Karaffa, L.; *Fungal Genetics and Biology*, **2013**, (57), 48-57.
- [3] Ág, N.; Flippi, M.; Karaffa, L.; Scazzocchio, C.; Fekete, E.; *Fungal Genetics and Biology*, **2015**, (85), 7-13
- [4] Ghigna, C.; Valacca, C.; Biamonti, G.; *Current Genomics*, **2008**, (9), 556-570

DETECTION AND EXAMINATION OF SPLICEOSOMAL TWIN-INTRONS (STWINTRONS) IN ASPERGILLUS NIDULANS FILAMENTOUS FUNGI

Fruzsina Rimaszombati¹, Napsugár Kavalecz¹, Erzsébet Fekete¹

¹University of Debrecen, Faculty of Science and Technology, Department of Biochemical Engineering

The discovery of introns has been arguably the major shift in the conceptualization of the gene since the demonstration of the collinearity of the genetic message with the amino acid sequence of a given protein [1]. One of the most common intron types are the spliceosomal introns, localized in the nucleus of eukaryotes. The splicing of these introns is not occurring through self cleavage, thus – in absence of catalytic activity – they necessitate a complex excision apparatus, called spliceosome.

Recently, our lab has described specially structured, mutually nested introns in the genome of some filamentous fungi which were named spliceosomal twin-introns (stwintrons) [2] [3]. The peculiarity of these intervening sequences is that excision of the internal intron is obligatory for the subsequent splicing of the external intron.

Currently, our group is working on the examination of the genome of the Ascomycota model organism, *Aspergillus nidulans*. By the help of bioinformatics we have discovered a putative [D1,2] type stwintron in a gene of the above mentioned microbe in which the internal intron intermit the donor sequence of the external one. We are analyzing the splicing mechanisms and the splicing intermediates of the stwintron located in this gene.

With the recognition of the functional role of stwintrons we could gain more information about the evolution of introns and the importance of alternative splicing (AS), which is one of the most dominant types of posttranscriptional gene regulation. The aberrant splicing mechanisms - connected to AS - can play a role in the evolvement of cancer [4].

References

- [1] Berget, S. M.; Moore, C.; Sharp, P. A.; *Proceedings of the National Academy of Science*, **1977**, (74), 3171-3175.
- [2] Flipphi, M.; Fekete, E.; Ág, N.; Scazzocchio, C.; Karaffa, L.; *Fungal Genetics and Biology*, **2013**, (57), 48-57.
- [3] Ág, N.; Flipphi, M.; Karaffa, L.; Scazzocchio, C.; Fekete, E.; *Fungal Genetics and Biology*, **2015**, (85), 7-13
- [4] Ghigna, C.; Valacca, C.; Biamonti, G.; *Current Genomics*, **2008**, (9), 556-570

A PORFIRINEK HATÁSA A DNS-MOLEKULA NANOMECHANIKAI TULAJDONSÁGAIRA

Supala Eszter¹, Pongor Csaba², Tordai Hedvig², Kellermayer Miklós²

¹ *Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar;
1111 Budapest, Műegyetem rakpart 3.*

² *Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet; 1094 Budapest, Tűzoltó utca 37-47.*

A porfirinek fényérzékenyítő szerként a fotodinamikus terápiák részét képezik. A terápia során a szervezetben juttatják a vegyületet, majd megfelelő hullámhosszúságú fényvel világítják meg a kezelni kívánt területet. Ekkor a porfirin molekulák gerjesztett állapotba kerülnek, ahonnan energia vagy elektronok leadásával jutnak vissza alapállapotba. A reakciók során reaktív oxigénszármazékok (pl. szinglet oxigén) jönnek létre, amelyek oxidálják a környező sejtek makromolekuláit, és ezáltal apoptózist vagy nekrozist válthatnak ki [1].

A kísérleteim során modellmolekulaként alkalmazott mezo-tetrakis(4-N-metilpiridil)porfirin (TmPyP) a reaktív oxigénszármazékok képzésén kívül vélhetően egy másik, kevésbé ismert módon is hatással van a DNS-re, mivel interkalálódik a bázispárok közé, és kötődik a kisárokba. Ezek a folyamatok a nukleinsav globális nanomechanikai tulajdonságainak, a kontúrhossznak és a perzisztencia hosszának a változását okozhatják [2].

Munkám célja a TmPyP DNS lánc globális nanomechanikai tulajdonságaira való hatásának vizsgálata volt. Öt különböző hosszúságú molekulát vizsgáltam, amelyek közül a négy rövidebbet a leghosszabb lánc restriktív endonukleázokkal való emésztésével állítottam elő. A mérések során a porfirint nem tartalmazó kontroll és a porfirint telítési koncentrációban tartalmazó, kezelt mintákról készítettem nagy felbontású felvételeket atomi erő mikroszkóppal. Minden mintából 1000-1000 molekula kontúrhosszát és a vég-vég távolságát métem le, majd ezekből az adatokból kiszámítottam a molekulák hajlékonyságát jellemző perzisztencia hossz értékeit. A statisztikai elemzéshez Mann-Whitney-próbát használtam. Vizsgálataim során arra az eredményre jutottam, hogy leghosszabb DNS molekula átlagos kontúrhossza nőtt, míg a rövidebb láncoké csökkent a porfirines kezelés hatására. Emellett a láncok perzisztencia hossza is csökkent.

Referenciák

- [1] Costa, L.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Cunha, Â.; Almeida, A.; *Viruses*, **2012**, (4), 1034-1074.
[2] Zupán, K.; Herényi, L.; Tóth, K.; Majer, Zs.; Csik, G.; *Biochemistry*, **2004**, (43), 9151-9159.

THE EFFECT OF PORPHYRINS ON DNA GLOBAL NANOMECHANICAL PROPERTIES

Eszter Supala¹, Csaba Pongor², Hedvig Tordai², Miklós Kellermayer²

*¹Faculty of Chemical Technology and Biotechnology, Budapest University of Technology and Economics;
Műegyetem rkp. 3., Budapest, H-1111 Hungary*

²Department of Biophysics and Radiation Biology, Semmelweis University; Tűzoltó u. 37-47, Budapest, H-1094 Hungary

Porphyrins are widely used in photodynamic therapy (PDT). In this therapeutic procedure the photosensitizer is ingested, then the target area is irradiated with light of appropriate wavelength. The molecule is excited and then returns to the ground state while passing its energy to oxygen or oxygen derivatives. Radicals and singlet oxygen, which are produced, oxidize macromolecules of nearby cells, causing apoptosis or necrosis[1].

Meso-tetrakis(4-N-methylpyridyl)porphyrin (TmPyP), which we used as a model porphyrin, is suspected to exert its effect with yet another, not well known mechanism. Because it intercalates into DNA and binds into minor groove, it may lead to changes in its global nanomechanical properties: contour length and persistence length [2].

Therefore the purpose of our work was to examine if TmPyP changes the global nanomechanical properties of DNA. Five sequences with different lengths were tested, four of which were produced by digesting the longest one with restriction enzymes. TmPyP was added to these control samples in saturation concentration. High-resolution images of the samples were recorded with atomic force microscope. 1000-1000 molecules from every sample were chosen, and the contour lengths and end-to-end distances were measured. From these data the persistence length of DNA was calculated, which is a measure of its flexural rigidity. The changes of parameters were analyzed by using the Mann-Whitney test. As a result of our investigation, it turned out that the average contour length of the longest DNA fragments increased, while the shorter molecules' decreased by the effect of porphyrin. Besides, the molecules persistence length decreased.

References

- [1] Costa, L.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Cunha, Â.; Almeida, A.; *Viruses*, **2012**, (4), 1034-1074.
[2] Zupán, K.; Herényi, L.; Tóth, K.; Majer, Zs.; Csik, G.; *Biochemistry*, **2004**, (43), 9151-9159.

FOSZFINSAVAK ÉSZTERESÍTÉSI ÉS AMIDÁLÁSI LEHETŐSÉGEI

Szabó Tímea, Kiss Nóra Zsuzsa, Rádai Zita, György Keglevich

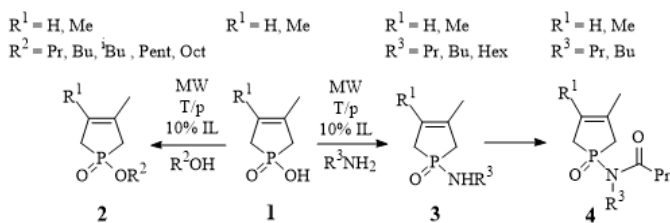
*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
H-1111 Budapest, Budafoki út 8.*

A környezettudatosság jegyében célunk különböző foszfinsavak (1) észterezésének és amidálásának megvalósítása. Zöldkémiai szempontokat figyelembe véve, munkánk célja a reakciók hatékonyságának növelése, melyet a hagyományos reakcióutak mellett, modern mikrohullámú (MW) technika alkalmazásával is törekszünk megvalósítani.

A foszfinátok (2) mint a szerves vegyiparban jelentős vegyületek előállítására nem valósítható meg a karbonsav-észterek előállításának analógiájára, a foszfinsavak és alkoholok reakciójával. A MW technika és katalitikus mennyiségű ionos folyadék (IF) alkalmazása mégis lehetővé teszi a foszfinsavak hatékony direkt észterezését [1]. Munkánk során a foszfolén-oxid (1) modellvegyület reakcióját optimalizáltuk alkoholok feleslegével, katalitikus mennyiségű IF jelenlétében MW körülmények között. Vizsgálatokat végeztünk különböző IF-ok és a MW technika reakcióra gyakorolt hatásának felderítésére.

A direkt észterezési reakciók mintájára megkíséreltük egy foszfolén-oxid (1) direkt amidálását is primer aminokkal, látva a MW technikában rejlő potenciális lehetőségeket.

Munkánk részeként foszfinsav-kloridokból kiindulva állítottunk elő foszfinsav-amidokat (3), majd ezeket karbonsav-kloridokkal acileztük. Egy másik megközelítést alkalmazva karbonsav-amidok foszforilezési reakcióit tanulmányoztuk foszfinsav-kloridokkal. Ezzel a két módszerrel az irodalomban még nem ismert vegyületek előállítására tettünk kísérletet.



1. ábra: A foszfinsavból származtatott célvegyületek

Referenciák

- [1] Kiss, N. Zs.; Keglevich, Gy.; *Tetrahedron Letters*; **2016**, (57), 971-974.

POSSIBLE SYNTHESIS METHODS FOR THE PREPARATION OF PHOSPHINATES AND PHOSPHINIC AMIDES

Tímea Szabó, Nóra Zsuzsa Kiss, Zita Rádai, György Keglevich

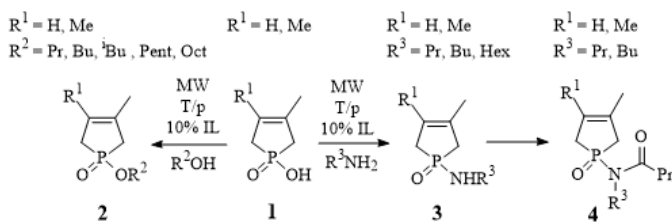
*Budapest University of Technology and Economics, Department of Organic Chemistry and Technology,
H-1111 Budapest, Budafoki út 8.*

In the spirit of environmental awareness our aim is to find new synthesis methods for the preparation of phosphinic esters and amides, as well as increasing the efficiency of these reactions. In addition to traditional methods, we also use modern microwave (MW) - assisted syntheses.

Phosphinic esters (2) play important role in the organochemical industry as ligands in catalytic reactions. However, the synthesis of phosphinates is not possible through the reaction of alcohols and acids, as the carboxylic esters are usually prepared. The MW-assisted esterification of phosphinic acids (1) and different alcohols is possible with high efficiency in the presence of a catalytic amount of ionic liquids (IL) [1]. During our research the MW-assisted reaction of a 1-hydroxy-phospholene-1-oxide (1) and different alcohols in the presence of IL was examined and optimized. Our investigations were carried out to prove the synergic effect of ILs and MW technique on the reaction.

Along the lines of direct esterification reactions, we attempted the amidation of phospholene-oxid (1) with primary amines noticing the potential in MW technique.

As a part of our research, phosphinic amides (3) were prepared from the corresponding phosphinic chlorides, then they were reacted with carboxylic chlorides. Applying another approach, the phosphorylation of carboxyl amides with phosphinic chlorides was also investigated.



Scheme 1.: The target molecules derived from phosphinic acid

References:

- [1] Kiss, N. Zs.; Keglevich, Gy.; *Tetrahedron Letters*; **2016**, (57), 971-974.

GYENGE SAVAK ÉS GYENGE BÁZISOK SZOKATLAN SZTÖCHIOMETRIÁJÚ KOMPLEXEI

Szokolczai Anett¹, Dorkó Zsanett^{1,2}, Dr. Horvai György^{1,2}, Dr. Nyulászi László¹

¹Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, H-1111, Budapest, Szent Gellért tér 4.

²MTA-BME Műszaki Analitikai Kémiai Kutatócsoport, H-1111, Budapest, Szent Gellért tér 4.

Konduktometriás méréseink során megfigyeltük, hogy a gyenge savak és gyenge bázisok reakciója más aprotikus közegben, mint vízben, hiszen a várt 1:1 arány helyett más sztöchiometriai arányokban képeznek komplexet. Valószínűleg több sav képez komplexet egy bázissal, amely komplex lehet hidrogénhidas komplex vagy ionpár.

Tanszékünk kvantumkémiai csoportjában elvégzett számítások azt mutatják, hogy ha több molekula savat adunk egy molekula bázishoz, akkor stabilabb komplex keletkezik, mint egyetlen savmolekulával. Ezen komplex inkább ionpár, mint hidrogénhidas komplex. Ez okozhatja a disszociációt, aminek köszönhetően vezet az elegy. Valószínű, hogy ez az ionpár képződés áll az imprintelés hátterében is.

Az említett jelenség több fontos területen megjelenik. A molekuláris lenyomatú polimerek, röviden MIP-ek készítése során sok esetben gyengén savas jellegű a funkcionális monomer, a célmolekula pedig gyengén bázikus, vagy pedig fordítva. A polimerizáció során aprotikus közegben köztük kialakult kölcsönhatás felelős elsősorban a célmolekula megkötéséért a későbbiekben. A MIP-ek felhasználása széleskörű. Többek közt alkalmazhatóak pl. szenzorokban, kromatográfias állófázisként. [1] A MIP-ek irodalmában számos példát találunk arra, hogy azok a MIP-ek rendelkeznek a legjobb tulajdonságokkal, melyek a savas funkcionális monomert és a bázikus templátot 4:1 arányban tartalmazzák. [2]

A MIP-ek mellett meg lehet említeni még például az iparilag fontos reaktív extrakciót, ami szintén gyenge sav-gyenge bázis kölcsönhatáson alapul. [3]

Köszönetnyilvánítás: OTKA K120075 és NTPHHTDK-16-0016 pályázat anyagi forrást biztosított.

Referenciák

- [1] Sellergren, B.; *Elsevier Science*, **2001**.
- [2] Andersson, H. S.; *Journal of Chromatography A*, **1999**, 848(1-2), 39–49.
- [3] Janet, A.; Tamada, C.; King J.; *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **1990**, 29 (7), 1333–1338.

THE UNUSUAL STOICHIOMETRY OF WEAK ACID-WEAK BASE COMPLEXES

Anett Szakolczai¹, Zsanett Dorkó¹, George Horvai^{1,2}, László Nyulászi¹

¹*Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Budapest University of Technology and Economics, Szent Gellert ter 4., H-1111 Budapest, Hungary*

²*MTA-BME Research Group of Technical Analytical Chemistry, Szent Gellert ter 4., H-1111 Budapest, Hungary*

We noticed from our conductometric measurements that there is a difference between aprotic media and water considering the reaction of weak acids and weak bases, because complex formation occurs at other stoichiometric ratios than the expected 1:1 ratio. Likely, more than one acid forms complex with one base molecule, which complex can be either hydrogen bonded or ionpair.

The computations which were done in the quantum chemical group of our department show that if more than one acid molecule is given to one base molecule then more stable complexes are produced than by adding only one acid molecule. This complex is an ion pair rather than a hydrogen bonded complex. This can cause the dissociation, which enables the mixture to conduct. Likely, this ion pair formation can affect the imprinting mechanism.

The mentioned phenomenon appears in various fields. For example during molecularly imprinted polymer (MIP) preparation, a weakly acidic molecule interacts with a weakly basic molecule in aprotic media. One of these two components, for example the acid, is a monomer. During the polymerization of the monomer, the interaction between the two components becomes fixed. Besides others, this is one reason why the resulting polymer has the molecular imprint of the base. The MIPs are usually used for stationary phase in chromatography, solid phase extraction, sensors (etc.). [1] In the literature many examples can be found for the interesting observation that MIPs which contain the weakly acidic monomer and the weakly basic reaction partner in 4:1 ratio, are proven to have the best qualities. [2]

Another industrially important example is the reactive extraction, which is also based on weak acid-weak base interaction. [3]

Acknowledgement: OTKA K120075 and NTPHHTDK-16-0016 grants provided financial support.

References

- [1] Sellergren, B.; *Elsevier Science*, **2001**.
- [2] Andersson, H. S.; *Journal of Chromatography A*, **1999**, 848(1-2), 39–49.
- [3] Janet, A.; Tamada, C.; King J.; *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **1990**, 29 (7), 1333–1338.

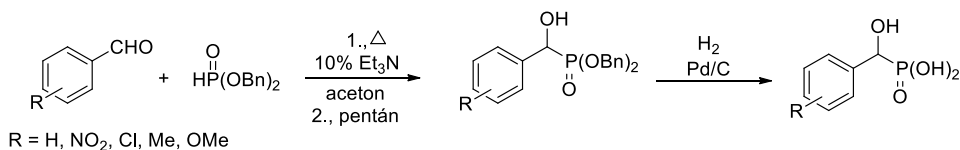
α -HIDROXIFOSZFONÁTOK ELŐÁLLÍTÁSÁNAK VIZSGÁLATA*Szeles Petra, Kiss Nóra Zsuzsa, Rádai Zita, Keglevich György**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék
1111 Budapest, Budafoki út 8.*

Kutatócsoportunkban régóta foglalkoznak α -hidroxifoszfónátok előállításával[1]. Munkám előzménye egy új, egyszerű, környezetbarát módszer kidolgozása ezeknek a biológiailag aktív vegyületeknek az előállítására[2]. A módszer szerint a kiindulási benzaldehidet és dialkil-foszfítot acetonban forraljuk, majd pentán hozzáadására megindul a termék kikristályosodása a reakcióelegyből[2]. Az irodalmi módszerekkel ellentétben nincsen szükség a termék utólagos tisztítására, így az oldószer-felhasználás minimális.

Munkám során a csoport által kidolgozott módszerrel kilenc dibenzil-foszfónátot állítottam elő, melyben helyet kaptak új vegyületek is.

Néhány származékból egykristályokat is előállítottam, melyeket egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel vizsgálunk.

Az előállított benzil-észtereket katalitikus hidrogénezéssel tovább alakítjuk a megfelelő hidroxifoszfonsavakká, melyek szintén biológiailag aktív vegyületek[3].



1. ábra: Szubsztituált α -hidroxifoszfónátok előállítása és katalitikus hidrogénezése

Referenciák

- [1] Keglevich, G; Tóth, V. R.; Drahos, L.; *Heteroatom Chem.*, **2011**, (22), 15-17.
 [2] Keglevich, G; Rádai, Z; Kiss, N. Zs.; *Green Processing and Synthesis*, **2016**, közlésre elfogadva
 [3] Frechette, R. F.; Ackerman, C.; Beers, S.; Look, R.; Moor, J.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1997**, (7), 2169-2172.

SYNTHESIS OF α -HYDROXYPHOSPHONATES FROM SUBSTITUTED BENZALDEHIDES AND DIBENZYL PHOSPHITE

Petra Szeles, Nóra Zsuzsa Kiss, Zita Rádai, György Keglevich

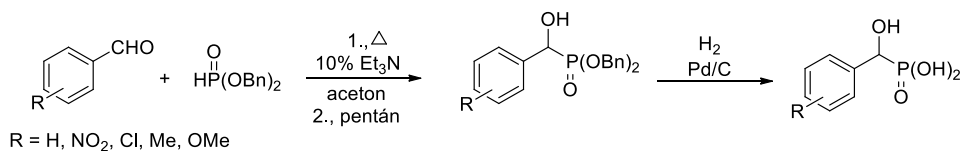
*Budapest University of Technology and Economics, Department of Organic Chemistry and Technology
1111 Budapest, Budafoki út 8.*

The investigation of α -hydroxyphosphonates draws back to several years in our research group[1]. Recently, a new, simple and “green” method has been developed for the synthesis of these biologically active compounds[2]. After stirring the starting benzaldehyde and dialkyl phosphite in the presence of Et₃N as the catalyst in acetone at reflux, followed by the addition of pentane, the desired product crystallized from the reaction mixture in excellent (>90%) yield[2]. This way there is no need for the further purification of the product compared to the methods known from the literature.

With this method nine dibenzyl phosphonates have been synthesized and characterized with spectral parameters (¹H, ¹³C, ³¹P NMR) and melting point.

From some of the derivatives single crystals have been prepared and studied with single crystal X-ray diffraction measurements.

The benzyl groups can be removed easily by catalytic hydrogenation affording α -hydroxy phosphinic acids, which may be used as enzyme inhibitors[3].



Scheme 1: The synthesis of substituted α -hydroxyphosphonates and α -hydroxy phosphinic acids

References:

- [1] Keglevich, G; Tóth, V. R.; Drahos, L.; *Heteroatom Chem.*, **2011**, (22), 15-17.
- [2] Keglevich, G; Rádai, Z; Kiss, N. Zs.; *Green Processing and Synthesis*, **2016**, in press
- [3] Frechette, R. F.; Ackerman, C.; Beers, S.; Look, R.; Moor, J.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1997**, (7), 2169-2172.

Y KROMOSZÓMA MIKRODELÉCIÓK VIZSGÁLATA INFERTILITÁSBAN

Takáts Amanda

PTE Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet

Az Y kromoszóma hosszú karján található, AZF-a, -b, -c régiókat érintő mikrodeléciók felelősek a beteg populáció egy részében az oligozoospermiához és azoospermiához köthető infertilitás kialakulásáért férfiakban. Terméketlen betegek esetében ezen régiók vizsgálata elengedhetetlen a diagnosztikában.

Kísérleteink célja az ilyen típusú terméketlenség lehetséges okának feltárása volt. Vérmintából izolált DNS-sel dolgoztunk. Az AZF régiókat multiplex PCR módszer és agaróz gélelektroforézis használatával elemeztük. Kísérleteinkben kilenc különböző primer pár segítségével amplifikáltuk az AZF régiók mikrodelécióiban érintett részeit. Az adott régió épségét vagy mikrodelécióját az amplifikáció sikeressége, illetve sikertelensége egyértelműen jelezte. A 934 elemszámú teljes mintapopulációból 10 főnél kaptunk pozitív eredményt, 6 esetben egy, további 4 esetben pedig több AZF régió mikrodelécióját bizonyítottuk. Ezt a módszert sikeresen alkalmaztuk bizonytalan külső genitáliákkal született gyermekek vizsgálatában is a genotípus megállapítására. A genotípus 4 gyermeknél nem felelt meg a hozzá tartozó fenotípusnak.

Tapasztalataink alapján módszerünk kiválóan alkalmas az infertilitás diagnosztikájára, és a genotípus megállapítására.

EXAMINATION OF Y-CHROMOSOMAL MICRODELETIONS IN MALE INFERTILITY

Amanda Takáts

PTE Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet

The long arm of Y chromosome contains the AZF-a, -b, -c regions. Microdeletions related to these regions are responsible for the formation of azoospermia and oligozoospermia in some infertile men. The investigation of the AZF regions is essential for infertile patients during the diagnostic process.

The purpose of our research was to explore the possible cause of infertility linked to specific located microdeletions.

DNAs were isolated from blood samples. We analyzed the AZF regions by the use of multiplex PCR reaction and agarose gel electrophoresis. In our experimental setup we applied nine different primer pairs to amplify the known sequenced parts of the AZF regions. An exact region's integrity or deletion was clearly indicated by the success or failure of the amplification. We got positive result in 10 cases from our 934 total numbers of examined sample population. In 6 cases we proved the microdeletion of one AZF region and certified multiple regions parallel deletion in 4 additional cases. Furthermore we successfully applied this method to diagnose children's genotype who were born with ambiguous external genitalia. The genotype did not comply with the corresponding phenotype in 4 children.

Based on our experience, our method is highly suitable for the diagnosis of infertility and genotype determination.

FOSZFOPEPTID DÚSÍTÁS – MÓDSZEREK, NEHÉZSÉGEK, BIOLÓGIAI ALKALMAZÁSOK

*Tóth Gábor, Borsos Katalin, Tóth Eszter, Ozohanics Oliver,
Vékey Károly, Drahos László*

*Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpont, MS Proteomika Kutatócsoport,
1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.*

A foszforiláció a fehérjék egyik leggyakoribb poszt-transzlációs módosulása, amelynek jelentős biokémiai és élettani szerepe van: segítségével lehetséges a fehérjék/enzimek funkciójának gyors ki- és bekapcsolása, ezért egyes betegségek biomarkere lehet, ill. a szinapszisok jelátvitelének szabályozásában is fontos szerepet tölt be.

A foszfopeptidek kvalitatív és kvantitatív meghatározása bonyolult analitikai feladat, hiszen nagymértékű változatossággal, de kis koncentrációval rendelkeznek a foszforilálatlan peptidekhez képest, ezért speciális dúsítási eljárások nélkül nem vizsgálhatók.

A biológiai minták előkészítésének első lépése C₁₈-as fordított fázisú SPE oszlopon történő tisztítás, amely a mintában levő fémionok és szennyezők eltávolítása miatt elengedhetetlen. Ezért széleskörű vizsgálatokat végeztünk az alkalmazott C₁₈ SPE oszlop terhelhetőségét illetően. Megállapítottuk, hogy a gyártó protokolljában leírt mennyiség századrésze az oszlop maximális terhelhetősége.

Ezt követően modellfehérjék segítségével vizsgáltuk a TiO₂ és Fe IMAC töltetek foszfopeptid dúsítási hatékonyságát és optimaltunk a kísérleti körülményeket. Megállapítottuk, hogy a TiO₂ töltetű kolonna esetén savasabb mintafelviteli és mosási pufferek használata előnyösebb. A foszfopeptidek koncentrációjának elérhető maximális dúsítása az egyes peptidek esecén igen különböző, általánosan kétszázszoros dúsítás érhető el.

Az optimalizált TiO₂ foszfopeptid dúsítási módszert ezután felhasználtuk alvás deprivációs kísérleteken átesett rattus norvegicus egyedek szinaptoszóma vizsgálatában. Négy kontrollcsoportot vizsgáltunk, amik az alvás depriváció és a regeneráló alvás hatásait modellezik. Az eredmények jelentős különbségeket mutatnak a szinapszisok jelátvitelük és metabolikus folyamatait illetően.

Referenciák

- [1] M. Mann, S. Ong, Gr. Mads, H. Steen, O. Jensen, A. Pandey, *Trends Biotechnol*, **2002**, (20), 261.
- [2] A. Silva, R. Vitorino, R. Domingues, C. Spickett, P. Domingues, *Free Radical Biol. Med*, **2013**, (65), 925.

PHOSPHOPEPTIDE ENRICHMENT – METHODS, DIFFICULTIES, BIOLOGICAL USE

*Gábor Tóth, Katalin Borsos, Eszter Tóth, Oliver Ozohanics,
Károly Vékey, László Drahos*

*Research Center for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, MS Proteomics Group,
H-1117, Budapest, Magyar tudósok körútja 2.*

Phosphorylation is one of the most common post-translational modifications of proteins, and has important biochemical roles. It takes part in the fast on/off switch of enzymes and plays a role in the regulation of synaptic signal transmission.

Due to the large variety and low concentration in comparison with the unphosphorylated peptides, the qualitative determination and quantification of phosphopeptides is a difficult analytical task that is why they cannot be quantified without additional phosphopeptide enrichment.

In addition to shotgun proteomic experiments, sample preparation for phosphorylation analysis must be started with a C₁₈ SPE sample cleanup of the digested samples. This is inevitable for the elimination of impurities and metal ions from the sample. Therefore, first we performed a detailed examination for the loading capacity of C₁₈ SPE columns.

Using a set of model proteins and a phosphopeptide standard mix, we determined the maximum enrichment efficiency for TiO₂ and Fe-IMAC SPE columns. During the optimization of experimental conditions, it was found that the use of more acidic loading and washing puffer solutions was more advantageous. The enrichment efficiency is different for the different peptides, generally it is around 200-fold enrichment.

We applied the optimized TiO₂ enrichment protocol to study the effects of sleep deprivation on the *rattus norvegicus* synaptosome. Four sample groups were analyzed modelling sleep deprivation and recovery sleep. The results show extensive changes pertaining the trafficking of synaptic vesicles and synaptic metabolism.

References

- [1] M. Mann, S. Ong, Gr. Mads, H. Steen, O. Jensen, A. Pandey, *Trends Biotechnol*, **2002**, (20), 261.
- [2] A. Silva, R. Vitorino, R. Domingues, C. Spickett, P. Domingues, *Free Radical Biol. Med*, **2013**, (65), 925.

MODERN, MAGYAR BÚZAFAJTÁK JELLEMZÉSE KOMPLEX REOLÓGIAI MÓDSZERREL

Turóczi Fanni¹, Németh Renáta¹, Tömösközi Sándor¹

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

A Bánkúti (búza) egy régi magyar tájfajta, ami világszerte is jól ismert, a jó sütőipari tulajdonságainak köszönhetően, aminek megfelelően a búzanesemítés gyakorlatában jelenleg is megjelenik szülőként. A modern minősítés célja nem csak az összetétel meghatározása, hanem a búzalisztből készült tészta reológiai jellemzése is, mint a gluténtartalomtól függő dagasztási, valamint a keményítő és más szénhidrátok által meghatározott viszkózus tulajdonságok vizsgálata.

Munkám során, 32 Bánkúti utódnak számító modern martonvásári (Magyar Tudományos Akadémia Agrártudományi Kutatóközpont Mezőgazdasági Intézet) búzafajtát vizsgáltam meg Mixolab készülékkel. A minták azonos termőhelyről, két különböző évjáratból származtak, ezért lehetőségem volt a genetikai és a környezeti változékonyság együttes vizsgálatára.

Eredményeim alapján megállapítható, hogy a Bánkúti utódok viszonylag jó dagasztási tulajdonságokkal, általában gyors tészta kialakulási idővel és jó stabilitással jellemezhetőek. Ezen paramétereknél az évjáratthatás sem volt túl jelentős. Lényegesen nagyobb eltérés azonosítható azonban a viszkózus tulajdonságok esetében, ahol az évjárat változékonyság is nagyobb mértékű. A mért paraméterek közti eltérés statisztikai vizsgálata valamint a két évjárat kapott értékeinek összehasonlítása alapján kiválaszthatóak a mindkét szempontból stabil technológiai tulajdonságú fajták.

A vizsgálataink hozzájárulnak a régi búzafajták jelenkor követelményeihez jól illeszkedő nemesítési programjának fejlesztéséhez.

A kutatómunka a „Régi búza genotípusok minőségének jellemzése és felhasználása a piacorientált nemesítésben” projekt keretein belül készült (AGR_Piac-13-2013-0074).

Referenciák

[1] Tömösközi S.; Békés F.; *The Encyclopedia of Food and Health*; **2016**, (1), 490-499

[2] A. Juhász., O.R. Lrroque, L. Tamás, S.L.K.Hsam, F.J.Zeller, F. Békés, Z. Bedő.; *Theor. Appl. Genet.*; **2003**, (107), 697-704.

CHARACTERISATION OF MODERN HUNGARIAN WHEAT VARIETIES WITH COMPLEX RHEOLOGICAL METHOD

Fanni Turóczy¹, Renáta Németh¹, Sándor Tömösközi¹

*¹ Department of Applied Biotechnology and Food Science, Budapest University of Technology and Economics, 1521
Budapest, Hungary*

The Bánkúti is an old Hungarian landrace, which is also well-known worldwide, thanking to its outstanding baking properties. According to that, their lines currently appear in modern wheat breeding programs, too.

The purpose of the modern qualification is not just the determination of the composition, gluten content or nutrition value, but also the rheological characterization of dough made from wheat flour, like gluten-dependent mixing properties and starch- and other carbohydrate-dependent viscosity. Mixolab is a relatively new method which is suitable to determine both properties.

In my work, 32 modern wheat varieties from Martonvásár (Agricultural Institute, Centre for Agricultural Research, Hungarian Academy of Sciences) were investigated with Mixolab method. The samples were harvested in two different years, therefore I had possibility for the complex investigation of the genetic and environmental variability (GxE).

According to the results, the samples showed a relatively good mixing properties with quick dough formation and good stability in both harvest years. Significantly higher variation was observed in the viscous properties among varieties and even between the two harvest years. Based on the comparison and statistical evaluation of results, some varieties can be identified, which has stable technological properties. Our investigations can support the breeding programs focusing on the improvement of wheat quality with the reutilization of old wheat varieties.

This research work was supported by the project titled “Quality characterization and applicability study in market-oriented breeding of the old wheat genotypes” (AGR_P IAC-13-2013-0074).

References

[1] Tömösközi S.; Békés F.; *The Encyclopedia of Food and Health*; **2016**, (1), 490-499

[2] A. Juhász., O.R. Lrroque, L. Tamás, S.L.K.Hsam, F.J.Zeller, F. Békés, Z. Bedő.; *Theor. Appl. Genet.*; **2003**, (107), 697-704.

**INDUKÁLT KROMOSZÓMA FRAGILITÁS VIZSGÁLATA
CSONTVELŐELÉGTELENSÉGI SZINDRÓMÁK
DIFFERENCIÁLDIAGNÓZISÁBAN**

Váradi Melinda^{1,2}, Székely Gábor², Farkas Gyöngyi², Kocsis S. Zsuzsa², Jurányi Zsolt²

¹*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyész-mérnöki és Biomérnöki Kar,
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.*

²*Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Klinikai Sugárbiológiai és Onkocytogenetikai Osztály, 1122
Budapest, Ráth György u. 7-9.*

A csontvelői rendellenesség következtében kialakuló aplasztikus anémia (AA) súlyos vérszegénységgel párosuló betegség. A szerzett és az öröklött formák gyógyítása egyaránt csontvelő transzplantációval történik. A Fanconi anémia (FA) az AA recesszíven öröklődő, malignitásra különösen hajlamosító típusa. Gyakran társul növekedési elmaradással és egyéb fejlődési rendellenességekkel, melyek a csontozatot, az urogenitális rendszert vagy a bőrt érinthetik. A FA betegeknél a beteg csontvelő kiölése nagy körültekintést igényel a veleszületett repair-deficiencia miatt. A hirtelen nagy dózisban alkalmazott terápiás szerek az egészséges sejteket is gyorsan és tömegesen pusztítják, ami letális következményekkel járhat.

A differenciáldiagnózis jelenlegi legelfogadottabb módszere részben a spontán kromoszómaaberrációk analízise, részben pedig az in vitro alkalmazott mitomycin-C (MMC) kezelés, ami a limfociták DNS-ében az indukált keresztkötések következtében számos kromatid-típusú aberráció kialakulásához vezet a sejtciklus metafázisában. Az MMC-teszt azonban sajnos nem 100%-osan hatékony, például Nijmegen-törés szindróma is adhat (ál)pozitív eredményt [1]. Mivel a súlyos örökletes kórképek (Fanconi anémia (FA), Nijmegen Breakage Syndrome (NBS), Ataxia-telangiectasia (AT), Seckel syndrome (SCKL1) elkülönítése igen fontos, ezért az MMC-teszt mellett a gyanús esetekben bevezettük a limfociták besugárzásán alapuló sugárérzékenységi tesztet is [2]. A diagnózis felállításakor figyelembe vett néhány paraméter látható a következő táblázatban.

Fenotípus	AT	FA	NBS	SCKL1
Immundeficiencia	++	-	++	-
Hematológiai tumorok				
Lymphoid tumorok	+	-	+	-
Myeloid tumorok	-	+	-	+
Kromoszóma rendellenesség				
Sugárérzékenység	++	±	++	-
MMC érzékenység	-	++	+	+

Adatbázisunk segítségével retrospektív elemzést végeztünk, hogy a veleszületett posztreplikációs repair-kapacitás és az AA általános repair-deficiencia között kapcsolatot keressünk, valamint hogy további genotoxicitási modelleket keressünk.

Referenciák

- [1] Gennery, A.R.; Slatter, M.A.; Bhattacharya, A.; Barge, D., Haigh, S.; O'Driscoll, M.; Coleman, R.; Abinun, M.; Flood, T.J., Cant, A.J., Jeggo, P.A.; *Clinical Immunology*, **2004**, (113), 214-219.
- [2] Rego, M. A.; Kolling, F. W. 4th.; Howlett, N. G.; *Mutation Research*, **2009**, (668), 27-41.

STUDY OF INDUCED CHROMOSOMAL FRAGILITY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BONE MARROW FAILURES

Melinda Váradí^{1,2}, Gyöngyi Farkas², Zsuzsa S. Kocsis², Gábor Székely², Zsolt Jurányi²

¹*Budapest University of Technology and Economics, Faculty of Chemical Technology and Biotechnology, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.*

²*National Institute of Oncology, Centre of Radiotherapy, Department of Radiobiology and Diagnostic Oncology, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.*

Aplastic anemia (AA) is a rare disease in which the bone marrow and the hematopoietic stem cells damaged resulting severe anemia. Its both acquired and inherited forms can be treated with bone marrow transplantation. Fanconi anemia, a specific recessive form of aplastic anemia, especially predisposes to malignancies. It is often associated with growth and other developmental retardations, especially affecting bones, the urogenital system and skin. Treatment of acquired and inherited aplastic anemia is primarily bone marrow transplantation. However, conditioning treatment of patients with Fanconi anemia requires great caution, because they may respond to high doses of alkylating chemotherapy or whole body radiation with hypersensitivity due to congenital repair deficiency. Therapeutic agents used in high doses cause massive cell death that may induce lethal consequences. The most widely accepted method for AA differential diagnosis is the analysis of spontaneous and mitomycin-C (MMC) induced chromosomal aberrations. The MMC treatment induces cross-linking in the DNA during metaphase of cell division that leads to the formation of several chromatid type aberrations. However, the MMC test is not 100% reliable, such as Nijmegen breakage syndrome can give a (false) positive result [1]. Differential diagnosis of the distinct serious hereditary diseases (Fanconi anemia (FA), Nijmegen Breakage Syndrome (NBS), Ataxia-telangiectasia (AT), Seckel syndrome (SCKL1)) is very important, so in addition to the above mentioned MMC test the investigation of lymphocyte radiosensitivity was introduced in suspect cases in our laboratory [2]. Some of the considered parameters are shown in the following table.

Phenotype	AT	FA	NBS	SCKL1
<i>Immunodeficiency</i>	++	-	++	-
<i>Hematological tumors</i>				
Lymphoid tumors	+	-	+	-
Myeloid tumors	-	+	-	+
<i>Chromosomal abnormalities</i>				
Radiosensitivity	++	±	++	-
MMC sensitivity	-	++	+	+

Based on our database a retrospective analysis was performed to look for a link between innate postreplication repair capacity and AA general repair deficiency, as well as to find additional genotoxicity models.

References

- [1] Gennery, A.R.; Slatter, M.A.; Bhattacharya, A.; Barge, D., Haigh, S.; O'Driscoll, M.; Coleman, R.; Abinun, M.; Flood, T.J., Cant, A.J., Jeggo, P.A.; *Clinical Immunology*, **2004**, (113), 214-219.
- [2] Rego, M. A.; Kolling, F. W. 4th.; Howlett, N. G.; *Mutation Research*, **2009**, (668), 27-41.

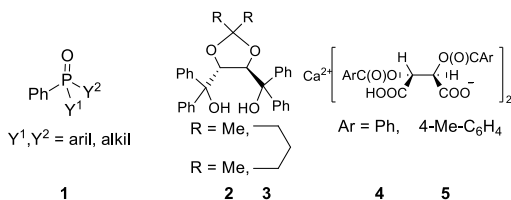
REZOLVÁLÁSI MÓDSZEREK KIDOLGOZÁSA OPTIKAILAG AKTÍV P-KIRÁLIS FOSZFIN-OXIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁHOZ

*Varqa Bence*¹, *Bagi Péter*,¹ *Fogassy Elemér*,¹ *Keglevich György*¹

¹ Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3

Az enantiomertiszta P-királis vegyületek egyik legfontosabb felhasználási területe, hogy a P(III)-vegyületek átmenetifém-komplexeit homogén katalitikus reakciók katalizátoraként alkalmazzák. Kutatócsoportunk az elmúlt években eredményes eljárást dolgozott ki heterociklusos P-királis foszfin-oxidok rezolválásra, TADDOL-származékok és borkősav-származékok Ca²⁺-sóinak (2-5) alkalmazásával.

Munkánk során célul tűztük, hogy a korábban kidolgozott enantiomerelválasztási módszereket aciklusos származékokra is kiterjesszük. Vizsgálatainkat jellemzően dialkil-aril- és diaril-alkil-foszfin-oxidok (1) körében végeztük. Először a racém vegyületek szintézisét dolgoztuk ki, majd a TADDOL-származékokkal és borkősav-származékok Ca²⁺-sóival (2-5) végeztük el a foszfin-oxidok rezolválását. Vizsgáltuk az alkalmazott rezolválóagens mennyiségének, az oldószernek és a kristályosítási időnek hatását is. Egy származék esetén az enantiomerkeverékek átkristályosításon alapuló tisztítását is kidolgoztuk.



I. ábra: A vizsgált racém foszfin-oxidok (1) és az alkalmazott rezolválóagens (2-5).

Referenciák

[1] Kollár, L.; Keglevich, G.; *Chemical Reviews*, **2010**, (110), 4257-4302.

[2] Bagi, P.; Ujj, V.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G.; *Dalton Transactions*, **2016**, (45), 1823-1842.

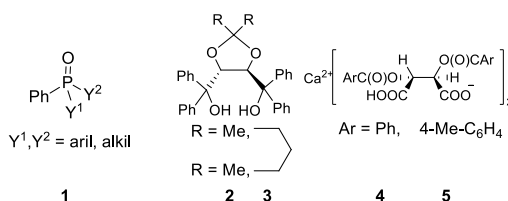
DEVELOPMENT OF RESOLUTION METHODS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE P-CHIRAL PHOSPHINE OXIDES

Bence Varga¹, Péter Bagi¹, Elemér Fogassy¹, György Keglevich¹

¹Department of Organic Chemistry and Technology, Budapest University of Technology and Economics, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3

One of the main applications of enantiopure P-chiral phosphines involves their utilization as ligands in transition metal complexes which can be used as enantioselective catalysts in homogeneous catalytic reactions.¹ Previously, our research group developed an efficient resolution method for heterocyclic P-chiral phosphine oxides applying TADDOL-derivatives and the Ca²⁺-salt of tartaric derivatives as resolving agents.²

The main objective of this work was the extension of these resolution methods to acyclic racemic phosphine-oxides. Our investigations were conducted within the scope of diaryl-alkyl- and dialkyl-aryl-phosphine oxides. First, the synthesis of the racemic phosphine oxides was elaborated, then the resolutions were carried out applying TADDOL-derivatives (2 and 3), as well as the acidic Ca²⁺-salts of the O,O'-dibenzoyl- and O,O'-di-p-toluoyl-tartaric acid (3 - 5) as the resolving agents. We investigated the effect of the amount of the resolving agents, the amount of solvents, and the effect of the crystallization time. The purification of the enantiomeric mixtures of one phosphine oxide derivative was also investigated.



Scheme 1.: The investigated racemic phosphine oxides (1) and the resolving agents (2-5).

References

- [1] Kollár, L.; Keglevich, G.; *Chemical Reviews*, **2010**, (110), 4257-4302.
- [2] Bagi, P.; Ujj, V.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G.; *Dalton Transactions*, **2016**, (45), 1823-1842.

CINKONA ALKALOIDOKKAL KATALIZÁLT ENANTIOSZELEKTÍV MICHAEL-ADDÍCIÓK

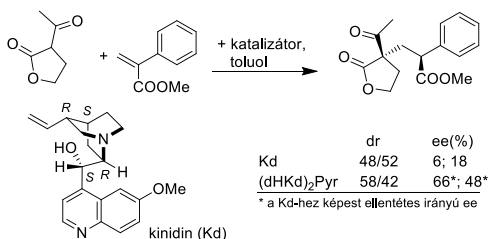
Vlocskó Rita Bernadett¹, Szöllősi György²

¹SZTE TTIK Szerves Kémiai Tanszék, H-6720 Szeged, Dóm tér 8.

²MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport, H-6720 Szeged, Dóm tér 8.

Környezetünkben fellelhető szerves vegyületek körében gyakori az optikai aktivitás. Biológiai rendszerekben adott vegyület egyik konfigurációjának van jelentősége. Ehhez igazodva, a biológiai rendszerbe való beavatkozás maga után vonja adott vegyületek enantioszelektív előállításának igényét. Ennek megvalósításának egyik módja királis szerves katalizátorok, úgynevezett organokatalizátorok alkalmazása.

Munkánk során célul tűztük ki eddig nem vizsgált aszimmetrikus Michael-addíciók vizsgálatát, amelyek során gyakorlati jelentőségű királis termékek keletkeznek. Tanulmányoztuk a-acetilbutirolakton enantioszelektív 1,4-addícióját általunk előállított atropasav metil észterre, majd összehasonlításképpen más aktivált olefinre is. Organokatalizátorként természetes, könnyen hozzáférhető cinkona alkaloidokat és ezek néhány származékát használtuk, amelyek gyakran használt és hatékony katalizátorai az aszimmetrikus Michael-addícióknak [1]. A reakciókörülmények vizsgálatát követően egy kinidin dimer származékkal sikerült elérni a legjobb enantioszelektivitásokat, amint az alábbi ábrán látható, de számos más érdekes jelenség is tapasztalható volt.



1. ábra: Atropasav metil észter és α -acetilbutirolakton reakciója

Referenciák

[1] Song, C. E. (szerk.); *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis, Ligands, Immobilization and Organocatalysis.*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.

Köszönetnyilvánítás: Köszönet illeti az Emberi Erőforrások Minisztériumát az ÚNKP-16-2-II., Új Nemzeti Kiválóság Program által nyújtott anyagi támogatásáért.

ENANTIOSELECTIVE MICHAEL-ADDITIONS WITH CINCHONA ALKALOID ORGANOCATALYSTS

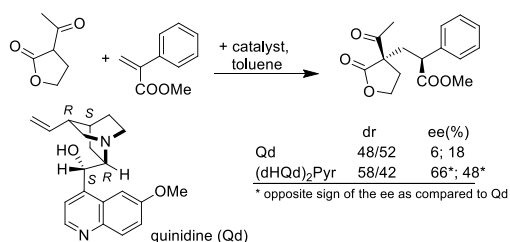
Rita Bernadett Vlocskó¹, György Szöllösi²

¹ Department of Organic Chemistry, University of Szeged, H-6720 Szeged, Dóm tér 8, Hungary

² MTA-SZTE Stereochemistry Research Group, University of Szeged, H-6720 Szeged, Dóm tér 8, Hungary

Most of the organic compounds show optical activity in our environment. Usually one configuration of these compounds in biological systems is relevant. Consequently, intervention in biological systems requires the enantioselective production of these compounds. This is possible using chiral organic catalysts known as organocatalysts, which do not contain metal atoms and are not macromolecular.

During our experimental work we aimed to investigate an asymmetric Michael additions which has not yet examined and has practical importance. We studied the enantioselective 1,4-addition of α -acetylbutyrolactone to atropic acid methyl ester prepared by us and for comparison to other activated olefins. We used natural, easily available cinchona alkaloids and its derivatives as organocatalysts, compounds that are frequently used effective catalysts for the asymmetric Michael additions [1]. After examining the reaction conditions we managed to achieve the best enantioselectivity with a dimer quinidine derivative, as shown in the figure below. In addition we detected many other interesting phenomena.



1. figure: The reaction of atropic acid methyl ester with α -acetylbutyrolactone

References

- [1] Song, C. E. (szerk.); *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis, Ligands, Immobilization and Organocatalysis.*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.

Acknowledgements: Financial support by the ÚNKP-16-2-II. New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities is appreciated

JEGYZETEK

Szerkesztők: Kozák Dóra, Tóth Gábor, Molnár Dániel

Kiadó: Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szent-Györgyi Albert
Szakkollégium

XI. Szent-Györgyi Albert Konferencia

ISBN 978-963-313-252-4