



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI KONFERENCIA



2023

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI KONFERENCIA

BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

A szekcióülések kezdete: 2023. november 16. 8:30

Eredményhirdetés: 2023. november 16. 18:00

A BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Karán rendezett
2023. évi Tudományos Diákköri Konferenciát
támogatták:

BME Rektori Hivatal
BME VBK Dékáni Hivatal
BME Egyetemi Hallgatói Képviselő
Pro Progressio Alapítvány
Varga József Alapítvány
Dr. Pungor Ernő családja
eurofins WESSLING Hungary Kft.
Richter Gedeon Nyrt.
Egis Gyógyszergyár Zrt.
EUROAPI Hungary Kft.
MOL Nyrt.
LabCup Ltd.
Magyar Kémikusok Egyesülete
BME VEGY-ÉRTÉK Tehetségpont



Az NTP-HHTDK-23-0048 számú pályázat támogatásával megvalósuló program.

Időpont	Análitikai Kémia és Anyag- vizsgálati Módszerek Szekció Ch. 308.	Anyagtudomány és Számítási Kémia Szekció K. I. 34	Biokémia, Biotechnológia és Élelmiszer-tudományi Szekció Ch. 201.	Kémiai Technológia Szekció Ch. A. 10.	Szerves Kémia Szekció Ch. C. 14.	Időpont
8:30–8:45	Áder Liza Lídia	Horváth Ádám	Erdélyi Viktor	Gyöngyössi Ádám	Németh Csongor Gergely	8:30–8:45
8:45–9:00	Szász Adrienn	Haffner Ádám Balázs	Huszár Helga	Tóth Bence	Batizi Benedek	8:45–9:00
9:00–9:15	Szabó Bence	Németh Miklós Ákos	Angyal Kyra	Kanizsai Léna	Bognér Marcell Márk	9:00–9:15
9:15–9:30	Jávor Bálint	Gyökeres Csongor	Fülöp Sára	Németh Áron Soma	Debrei Márton	9:15–9:30
9:30–9:45	Szin Dorina	Pilster Lilla	Hegedűs Márk	Lőrincz Zsolt	Horváth Zsófia	9:30–9:45
9:45–10:00	SZÜNET					9:45–10:00
10:00–10:15	Petrilla Brigitta	Kamondy Vincent	Sznopka Liliána Kata és Orosz Csenge	Mohácsi Zsombor Márton	Hornyánszky Ágnes	10:00–10:15
10:15–10:30	Lestyan-Goda Katalin	Barhács Balázs Marcell	Tóth Péter	Bánrévi Zoltán	Györfi Sára	10:15–10:30
10:30–10:45	Varga Krisztián	Fekete Csilla	Emődi Nikolett	Steinsits Dániel	Szeip Judit	10:30–10:45
10:45–11:00		Antal Balázs	Golyán András Péter	Yusifov Ziya	Halmi Mónika	10:45–11:00
11:00–11:15		Demény Petra	Tar Andrea-Viktória	Ecaterina Revenco	Csillag Balázs	11:00–11:15
11:15–11:30	SZÜNET					11:15–11:30
11:30–11:45			Szabados Larina Mária	Díószei Anna	Garami Kristóf Noel	11:30–11:45
11:45–12:00			Jenőfalvi Ádám	Zrinyi Anna	Tóth Szigfrid Boldizsár	11:45–12:00
12:00–12:15			Dombovári Dániel		John Tamás Miklós	12:00–12:15
12:30–12:45			Mócsa Levente András			12:15–12:30

Elnök: **Dr. Horváth Viola** egyetemi docens
Titkár: **László Szabolcs** PhD-hallgató
Koordinátorok: **Dr. Papp Soma** egyetemi adjunktus
Dr. Szilágyi Imre Miklós habil. egyetemi docens
Külső tag: **Dr. Kapui Imre** főosztályvezető, Egis Gyógyszergyár Zrt.

Helyszín: **Ch. 308.**

8:30 Áder Liza Lidia

Anionos tenziddel társított kitozánbevonatok felületi és tömbi tulajdonságainak vizsgálata

Témavezető: Dr. Hórvölgyi Zoltán egyetemi tanár
BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék

8:45 Szász Adrienn

Kristályos hányad meghatározásának jelentősége nagy hatóanyag-tartalmú szálak fejlesztésénél

Témavezetők: Dr. Szabó Edina tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Dr. Nagy Zsombor Kristóf egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

9:00 Szabó Bence

Filmtabletták minőségellenőrzése közeli infravörös és Raman-spektroszkópia segítségével

Témavezető: Dr. Galata Dorián László tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

9:15 Jávör Bálint

Mikrotálca rendszeren alapuló, nagy áteresztőképességű enantiomerszeparációs eljárás kidolgozása

Témavezetők: Dr. Tóth Tünde habil. egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Dr. Golcs Ádám egyetemi adjunktus
SE Gyógyszerészeti Kémiai Intézet

9:30 Szin Dorina

A glikokális sejthézióban betöltött szerepének kísérleti és elméleti vizsgálata

Témavezető: Dr. Kovács Boglárka tudományos munkatárs
HUN-REN EK MFA Nanobioszenzorika Laboratórium

9:45 Szünet

10:00 Petrilla Brigitta

N–B–OH-egységet tartalmazó fluoreszcens policiklusos azaborin kromofórok előállítása és spektroszkópiai vizsgálata

Témavezetők: Csomos Attila PhD-hallgató

Femtonics Kft.

Dr. Mucsi Zoltán vezető kutató

Femtonics Kft.

10:15 Lestyan-Goda Katalin

Fluidizált granulátumok szemcseméretének meghatározása konvolúciós neurális hálózatok alkalmazásával

Témavezető: Dr. Galata Dorián László tudományos munkatárs

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

10:30 Varga Krisztián

Nitrit, mint nitrozamin prekursor, vizsgálata formulálási segédanyagokban

Témavezető: Dávid Barnabás csoportvezető

Richter Gedeon Nyrt. Fejlesztési Analitikai Osztály

Elnök: **Dr. Kubinyi Miklós** Professor Emeritus
Titkár: **Ferdinánd Milán** PhD-hallgató
Koordinátorok: **Dr. Farkas Attila** tudományos munkatárs
Dr. Makkos Eszter tudományos munkatárs
Külső tag: **Dr. Bakó Imre** tudományos tanácsadó HUN-REN TTK SZKI Elméleti
Kémiai Kutatócsoport

Helyszín: **K. I. 34.**

8:30 Horváth Ádám

Diels–Alder-cikloaddíciók számításos kémiai vizsgálata: Hogyan lehet egy lépésből több lépés?

Témavezető: Dr. Benkő Zoltán egyetemi docens
BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

8:45 Haffner Ádám Balázs

Fémklaszter-katalizált szén-dioxid elektroredukciós folyamatok szimulációja

Témavezető: Dr. Höltzl Tibor c. egyetemi docens, tudományos főmunkatárs
BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék
HUN-REN–BME Számítógépvezérelt Kémia Kutatócsoport

9:00 Németh Miklós Ákos

transz-Rezveratrol természetes antioxidáns stabilizáló hatásának vizsgálata polietilénben

Témavezető: Dr. Renkeczné Dr. Tátraaljai Dóra tudományos munkatárs
BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék

9:15 Gyökeres Csongor

Aggregáció indukált emisszió B-szubsztituált karboránok esetében – Valóban létezik?

Témavezető: Dr. Kelemen Zsolt egyetemi docens
BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

9:30 Pilter Lilla

A gócképző hatás szerkezeti magyarázatának modellezése

Témavezető: Dr. Kállay-Menyhárd Alfréd egyetemi docens
BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék

9:45 Szünet

10:00 Kamondy Vincent

Hatóanyag-kioldódás növelése elektrohidrodinamikai módszerek alkalmazásával

Témavezetők: Dr. Szabó Edina tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológiai tanszék
Dr. Nagy Zsombor Kristóf egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológiai tanszék

10:15 Barhács Balázs Marcell

Kisméretű rézklaszterek által katalizált szén-dioxid elektroredukció modellezése:
a klaszterméret hatása a termékeloszlásra

Témavezető: Dr. Höltzl Tibor c. egyetemi docens, tudományos főmunkatárs
BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék
HUN-REN–BME Számítógépvezérelt Kémia Kutatócsoport

10:30 Fekete Csilla

Másodrendű kölcsönhatások vizsgálata organokatalizált *foszfa*-Michael-
addícióban

Témavezető: Dr. Benkő Zoltán egyetemi docens
BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

10:45 Antal Balázs

Gallium-nikkel ötvözetklaszterek CO₂-redukcióhoz: elektronszerkezet és reaktivitás

Témavezető: Dr. Höltzl Tibor c. egyetemi docens, tudományos főmunkatárs
BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék
HUN-REN–BME Számítógépvezérelt Kémia Kutatócsoport

11:00 Demény Petra

Cu- és Cu₂O-nanorészecskékkel adalékolt TiO₂ szol-gél bevonatok előállítása és
fotoaktivitásuk vizsgálata

Témavezető: Dr. Hórvölgyi Zoltán egyetemi tanár
BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék

Elnök: **Dr. Salgó András** Professor Emeritus
Titkár: **Muskovics Gabriella** PhD-hallgató
Koordinátorok: **Kelemenné Dr. Nagy Kinga** egyetemi adjunktus
Dr. Németh Áron egyetemi docens
Dr. Tóth Judit tudományos munkatárs
Külső tag: **Dr. Tasnádi Gábor** tudományos főmunkatárs, c. egyetemi docens
Servier Gyógyászati Vegytani Kutatóintézet Zrt.

Helyszín: **Ch. 201.**

8:30 Erdélyi Viktor

A HSF1 transzkripció faktor és az ER-stressz kapcsolatának vizsgálata emlős sejtvonalakban

Témavezető: Dr. Deák Veronika egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológiai és Élelmiszertudományi Tanszék

8:45 Huszár Helga

Tönköly nemesítési vonalak komplex jellemzése

Témavezető: Dr. Tömösközi Sándor egyetemi docens, tanszékvezető
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

9:00 Angyal Kyra

Természetes ölüsejt alpopulációk változása a tripla negatív emlőrák komplex kezelése során

Témavezetők: Dr. Kocsis Zsuzsa sugárbiológus
Országos Onkológiai Intézet, Klinikai Sugárbiológiai és
Onkocitogenetikai Osztály
Dr. Jurányi Zsolt osztályvezető főorvos
Országos Onkológiai Intézet, Klinikai Sugárbiológiai és
Onkocitogenetikai Osztály

9:15 Fülöp Sára

Antiparazita pentamidin analógok transzporter kölcsönhatásainak jellemzése

Témavezető: Dr. Laczka Csilla tudományos tanácsadó
HUN-REN TTK EI Gyógyszerrezerizstencia Kutatócsoport

9:30 Hegedűs Márk

A malária korokozó, *Plasmodium falciparum*, genomi uracil jelenlétének, és eredetének molekuláris vizsgálata

Témavezető: Izrael Richárd tudományos segédmunkatárs
HUN-REN TTK EI Genom Metabolizmus Kutatócsoport, SzTE

9:45 Szünet

10:00 Sznopka Liliána Kata és Orosz Csenge

Élelmirost-összetevők szerkezetalkító szerepének vizsgálata hajdina- és köles-alapú élelmiszer-mátrixokban

Témavezető: Dr. Németh Renáta egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

10:15 Tóth Péter

Homológ rekombinációval géneditált sejtek azonosítására szolgáló marker fejlesztése

Témavezetők: Dr. Welker Ervin tudományos tanácsadó
HUN-REN TTK EI Génreguláció Kutatócsoport
Dr. Hajdinák Péter egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

10:30 Emődi Nikolett

Az onkogén KRas fehérjék kölcsönhatásainak vizsgálata

Témavezető: Dr. Nyíri Kinga egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

10:45 Golyán András Péter

A biofilm növekedése ivóvízzel keringtetett HDPE zárt csőrendszerben és ennek műszeres monitorozása

Témavezető: Dr. Hős Csaba egyetemi tanár
BME Hidrodinamikai Rendszerek Tanszék

11:00 Tar Andrea-Viktória

Sugárérzékenység mérése cervix tumoros betegeknél, a RILA-módszer finomhangolása

Témavezetők: Dr. Sándor Gyöngyvér Orsolya sugárbiológus
Országos Onkológiai Intézet, Klinikai Sugárbiológiai és
Onkocitogenetikai Osztály
Dr. Jurányi Zsolt osztályvezető főorvos
Országos Onkológiai Intézet, Klinikai Sugárbiológiai és
Onkocitogenetikai Osztály

11:15 Szünet

11:30 Szabados Larina Mária

A farmakológiai aszkorbát és a klorokin együttes hatásának vizsgálata

Témavezető: Dr. Hajdinák Péter egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

11:45 Jenőfalvi Ádám

Engineering a recombinant live biotherapeutic product to treat inflammatory bowel disease

Témavezető: Dr. Hornyák Péter szenior kutató
VRG Therapeutics Kft.

12:00 Dombovári Dániel

Zebrahal dUTPáz fehérje szerkezetének, fejlődésbiológiai szerepének és kölcsönhatásainak vizsgálata

Témavezető: Dr. Nyíri Kinga egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

12:15 Mócza Levente András

Kemoterápiás szerekkel indukált mutagenézis kimutatása 3D-PCR-rel

Témavezető: Dr. Békési Angéla egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék
HUN-REN TTK EI Genom Metabolizmus Kutatócsoport

Elnök: **Dr. Hegedűs László** habil. egyetemi docens, tanszékvezető
Titkár: **Dargó Gyula** PhD-hallgató
Koordinátorok: **Dr. Csontos István** egyetemi adjunktus
Dr. Keglevich Péter egyetemi adjunktus
Külső tag: **Dr. Finta Zoltán** Ipari Működésért felelős Nemzetközi Igazgató,
Euroapi Kft.

Helyszín: **Ch. A. 10.**

8:30 Gyöngyössy Ádám

Heterociklusos kapszaicinoidok előállítása áramlásos kémiai rendszerekben

Témavezető: Dr. Bálint Erika egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

8:45 Tóth Bence

Szilíciumtartalmú, poliuretánnal mikrokapszuláuott ammónium-polifoszfát
égésgátló komponens szintézise és vizsgálata

Témavezető: Dr. Szolnoki Beáta egyetemi adjunktus
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

9:00 Kanizsai Léna

Gyógyszergranulátum fluid szárításának szimulációja matematikai modell
fejlesztésével

Témavezetők: Dr. Nagy Brigitta tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Gyürkés Martin Zoltán fejlesztő analitikus
Egis Gyógyszergyár Zrt.

9:15 Németh Áron Soma

Spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok és analogonjainak előállítása

Témavezető: Dr. Bálint Erika egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

9:30 Lőrincz Zsolt

Folyamatos heterogén kristályosítás fejlesztése hatóanyagmorfológia javítására

Témavezető: Dr. Pataki Hajnalka egyetemi adjunktus
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

9:45 Szünet

10:00 Mohácsi Zsombor Márton

Dihidropiridin-származékok biomimetikus oxidatív átalakulásainak vizsgálata

Témavezető: Dr. Balogh György Tibor egyetemi tanár
BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

10:15 Bánrévi Zoltán

Tabletták hatóanyag-tartalmának vizsgálata gépi látási rendszerrel

Témavezető: Dr. Nagy Zsombor Kristóf egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

10:30 Steinsits Dániel

3,3-Diszubsztituált oxindolok előállítása és a termékek felhasználhatóságának vizsgálata

Témavezető: Dr. Bálint Erika egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

10:45 Yusifov Ziya

Microencapsulated ammonium-polyphosphate with polyurethane in polypropylene matrix

Témavezető: Dr. Szolnoki Beáta egyetemi adjunktus
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

11:00 Ecaterina Revenco

The scale-up synthesis of nonivamide and the complexation study of different capsaicinoids with various cyclodextrins

Témavezető: Dr. Bálint Erika egyetemi adjunktus
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

11:15 Szünet

11:30 Diószegi Anna

Tabletták felületi hibáinak felismerése és mechanikai tulajdonságainak becslése mesterséges intelligenciával

Témavezető: Dr. Galata Dorián László tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

11:45 Zrinyi Anna

Hisztidinjelölt enzimek szelektív rögzítési lehetőségeinek vizsgálata és optimalizálása

Témavezetők: Dr. Bell Evelin egyetemi adjunktus
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Alács Bálint PhD-hallgató
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

SZERVES KÉMIA SEKCIÓ

Elnök: **Dr. Hell Zoltán** egyetemi tanár
Titkár: **Orbán István** PhD-hallgató
Koordinátor: **Dr. Bálint Erika** egyetemi docens
Dr. Golcs Ádám tudományos munkatárs
Külső tag: **Dr. Greiner István** kutatás-fejlesztési igazgató Richter Gedeon Nyrt.

Helyszín: **Ch. C. 14.**

8:30 Németh Csongor Gergely

Fluoreszcens TRPA1-ligandum szintézise

Témavezető: Dr. Ábrányi-Balogh Péter c. egyetemi docens, tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
HUN-REN TTK SZKI Gyógyszerkémiai Kutatócsoport

8:45 Batizi Benedek

Kutatások *Carex brevicollis*-ből izolált β -karbolinvázis alkaloidok totálszintézisére

Témavezető: Pollák Patrik PhD-hallgató
Egis Gyógyszergyár Zrt.

9:00 Bogner Marcell Márk

Egy fotokapcsolható molekuláris áramköri elem tervezése és szintézise

Témavezetők: Dr. London Gábor kutatócsoport-vezető
HUN-REN TTK SZKI Funkcionális Szerves Anyagok Kutatócsoport
Kalapos Péter Pál tudományos segédmunkatárs
HUN-REN TTK SZKI Funkcionális Szerves Anyagok Kutatócsoport

9:15 Debrei Márton

α -Metánszulfoniloxi-benzilfoszfónátok szintézise és vizsgálata

Témavezető: Dr. Keglevich György egyetemi tanár
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

9:30 Horváth Zsófia

Rodaminalapú, fotoindukált elektrontranszfer mechanizmus elvén működő feszültség-szenzor molekulák fejlesztése

Témavezetők: Dr. Cseri Levente szenior vegyész
BrainVisionCenter Nonprofit Kft.
Dr. Kupai József egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

9:45 Szünet

10:00 Hornyánszky Ágnes

Pirazolszármazékok szintézise dehidroecetsavból

Témavezetők: Dr. Kovács Péter tudományos főmunkatárs
HUN-REN TTK SZKI Gyógyszerkémiai Kutatócsoport
Dr. Keserű György Miklós egyetemi tanár, az MTA lev. tagja
HUN-REN TTK SZKI Gyógyszerkémiai Kutatócsoport

10:15 Gyórfi Sára

exo-Szelektív Diels–Alder-reakció fahéjaldehid és származékainak felhasználásával

Témavezetők: Dr. Soós Tibor tudományos főmunkatárs, kutatócsoport-vezető
HUN-REN TTK SZKI Organokatalízis Kutatócsoport
Dr. Hegedüs Kristóf tudományos segédmunkatárs
HUN-REN TTK SZKI Organokatalízis Kutatócsoport
Dr. Forman Ferenc tudományos segédmunkatárs
HUN-REN TTK SZKI Organokatalízis Kutatócsoport

10:30 Szeip Judit

Hipoxiaaktivált fényérzékeny védőcsoportok tervezése és szintézise

Témavezetők: Dr. Cserép Balázs Gergely tudományos munkatárs
HUN-REN TTK SZKI Kémiai Biológia Kutatócsoport
Dr. Kele Péter tudományos főmunkatárs
HUN-REN TTK SZKI Kémiai Biológia Kutatócsoport

10:45 Halmai Mónika

Sejtosztódásgátló hatású, foszfintartalmú vindolin- és krizinszármazékok előállítása

Témavezető: Dr. Keglevich Péter egyetemi adjunktus
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

11:00 Csillag Balázs

Dihidropiridin-származékok oxidációs átalakulásának vizsgálata elektrokémiai rendszerekben

Témavezető: Dr. Balogh György Tibor egyetemi tanár
BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

11:15 Szünet

11:30 Garami Kristóf Noel

Kovalens inhibitor fejlesztése H3 receptorra fragmensalapú megközelítéssel

Témavezető: Dr. Ábrányi-Balogh Péter c. egyetemi docens, tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
HUN-REN TTK SZKI Gyógyszerkémiai Kutatócsoport

11:45 Tóth Szigfrid Boldizsár

α -Hidroxi-biszfoszfónát-típusú vegyületek előállítása és vizsgálata

Témavezető: Dr. Keglevich György egyetemi tanár
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

12:00 John Tamás Miklós

2-Benzilamino-3-formilkinolinok és oxindolok reakciójának tanulmányozása mikrohullámú reaktorban

Témavezetők: Biró Krisztián kutató munkatárs
Servier Kutatóintézet
Dr. Bölcskei Hedvig c. egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A DOLGOZATOK ÖSSZEFOGLALÓI

Anionos tenziddel társított kitozánbevonatok felületi és tömbi tulajdonságainak vizsgálata

Áder Liza Lídia, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Hórvölgyi Zoltán** egyetemi tanár
BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék
Konzulens: **Márton Péter** PhD-hallgató
BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék

A kitozán egy széles körben alkalmazott, környezetbarát kationos biopolimer. Munkám során kitozán és két elterjedt, kereskedelmi forgalomban kapható anionos tenzid (nátrium-dodecilsulfát és nátrium-dodecilbenzolszulfonát) társított rendszereit vizsgáltam. A biopolimer-tenzid kölcsönhatásokat oldatfázisban, különböző tenzidkoncentrációk mellett tanulmányoztam, mérve az oldatok felületi feszültségét és reológiai tulajdonságait, hogy információt nyerjek a polimer-tenzid komplexek kialakulásáról. A keverék rendszerekből mártásos technikával bevonatokat alakítottam ki, melyek felületi tulajdonságait vízperemszögek mérésével, illetve röntgen-fotoelektronspektroszkópiával, tömbi tulajdonságait UV-látható spektrofotometriával, valamint elektrokémiai vizsgálatokkal (polarizációs tesztekkel és elektrokémiai impedancia-spektroszkópiával) jellemeztem. Az így létrehozott bevonatok számos területen hasznosíthatóak lehetnek az élelmiszeripari csomagolástechnikától a textiliparion át a gyógyászatig.

Kristályos hányad meghatározásának jelentősége nagy hatóanyag-tartalmú szálak fejlesztésénél

Szász Adrienn I. évf. (MSc)

Témavezetők: **Dr. Szabó Edina** tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Dr. Nagy Zsombor Kristóf egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Napjainkban a gyógyszeriparban egyre több a rossz vízoldhatóságú hatóanyag. A fejlesztésben levő gyógyszerjelölt molekulák ~80% ilyen. Azonban nagy kihívást jelent az ilyen típusú hatóanyagokból megfelelő biohasznosulású orálisan bevehető szilárd gyógyszerforma előállítása. Több különféle készítményfejlesztési stratégia is rendelkezésre áll a kioldódás fokozására, amelyek közül az amorf szilárd diszperziók (ASD-k) alkalmazása kiemelkedő. Ezekben a rendszerekben egy vagy több hatóanyag van valamilyen segédanyag, legtöbbször polimer mátrixba ágyazva és a létrejövő amorf szerkezet az egyensúlyi oldhatóságot meghaladó kioldódást eredményez. Az ASD-k esetén a hatóanyag-tartalom növelése célszerű az ipari alkalmazhatóság szempontjából, emellett pedig a beteg együttműködés is javul, ha így kisebb méretű a betegség kezelésére szánt tabletta. Az előállított ASD-s rendszerek stabilitása nagy hatóanyag-tartalmak esetén azonban kulcskérdés a későbbi felhasználás és tárolhatóság szempontjából, hiszen célunk a gyógyszerhatóanyag kristályos formájának újbóli kialakulásának megelőzése. A magas hatóanyag-tartalmú ASD-k esetén nagyobb eséllyel alakulhatnak ki inhomogenitások, lokális kristályos nyomok, ezért fejlesztésükkor elengedhetetlen az ezt kiszűrő analitikai módszerek kidolgozása.

Kísérleteim során elektrosztatikus szálképzéssel állítottam elő ASD-s szálakat különböző oldószerkelegyek felhasználásával, melyekben a modell hatóanyag a spironolakton, a polimer hordozó pedig poli(vinil-pirrolidon)-vinil-acetát kopolimer volt. Az előállított szálak méretét és alakját pásztázó elektronmikroszkóppal, az amorf jellegüket pedig differenciális pásztázó kalorimetriával és porröntgen-diffrakcióval vizsgáltam. Kioldódás tesztek elvégzésével jellemeztem a szálak anyagok minőségét a gyógyszeripari hasznosíthatóság szempontjából. A kristályos-amorf hányad kvalitatív elemzéséhez polarizációs fénymikroszkópot használtam, míg a kvantitatív jellemzést Raman-spektroszkópiás mérések alapján végeztem el. Az eredmények rávilágítottak arra, hogy a Raman-spektroszkópia alkalmas a kristályos nyomok detektálására és azok mennyiségi meghatározására. A fejlesztett módszer alkalmazásával jól kiszűrhető az a hatóanyag-tartalom határ (vizsgált modell rendszernél 50% hatóanyag-tartalom felett), melynél már az ASD rendszer stabilitása a kristályos nyomok miatt csökkenhet.

Az eredmények jó kiindulópontként szolgálhatnak a nagy hatóanyag-tartalmú szálak várható fizikai stabilitásának meghatározásához, mely tudatosabb készítményfejlesztést tesz lehetővé, ezzel is elősegítve a méretnövelést és a technológia ipari alkalmazását.

Filmtabletták minőségellenőrzése közeli infravörös és Raman-spektroszkópia segítségével

Szabó Bence, III. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Galata Dorián László** tudományos munkatárs

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Konzulens: **Péterfi Orsolya** PhD-hallgató

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Az utóbbi évtizedben egyre nagyobb figyelmet kapnak a folyamatkövető és folyamatelemző technológiák (process analytical technology, PAT), melyek eszközei a folyamatmonitorozó mérőrendszerek és az összegyűjtött adatok elemzésére szolgáló többváltozós adatelemző módszerek. Célja a kiváló termékminőség biztosítása, a kritikus folyamat paraméterek kézben tartása és a különböző gyártási körülmények szabályozása.

A tablettázás és a filmbevonás folyamata egy gyakran alkalmazott művelet a gyógyszeriparban. A gyártás során a termékek vizsgálata kulcsfontosságú annak érdekében, hogy megfelelő minőségű készítmények kerüljenek forgalomba.

Munkám célja olyan parciális legkisebb négyzetek módszerén (Partial Least Squares, PLS) alapuló modellek létrehozása, amelyek lehetővé teszik a leggyártott tabletták hatóanyag-tartalmának becslését, illetve a filmbevonás során bekövetkezett tömegnövekedés meghatározását valós időben spektroszkópia segítségével. A modellek felépítéséhez először különböző koffein hatóanyagú tablettákat készítettem, majd elvégeztem azok filmbevonását. A bevonás alatt bizonyos időközönként mintát vettem, összesen 280 db tablettát, amelyeket NIR- és Raman-spektroszkópiai méréseknek vettem alá. Mindkét spektroszkópia esetén elvégeztem a méréseket reflexiós és transzmissziós üzemmódban is azért, hogy meghatározzam melyik mérési elrendezés a legalkalmasabb az említett paraméterek vizsgálatára, ezáltal a gyártási folyamat nyomon követésére. A PLS modellek felépítéséhez 210 db tablettá mérési eredményeit a kalibrációhoz használtam, a megmaradt 70-et pedig az elkészült modellek teszteléséhez. A teszt tabletták hatóanyag-tartalmát UV-spektroszkópiás mérés segítségével határoztam meg.

A kidolgozott matematikai modellek sikeresnek bizonyultak a koffeint tartalmazó filmtabletták minőségellenőrzésére. A hatóanyag-tartalom becslésére készült modellek közül a NIR-transzmissziós modell volt a legalkalmasabb, a bevonás során bekövetkező tömegnövekedés becslésére pedig a NIR-reflexiós modell bizonyult a legjobbnak.

Mikrotálca rendszeren alapuló, nagy áteresztőképességű enantiomerszeparációs eljárás kidolgozása

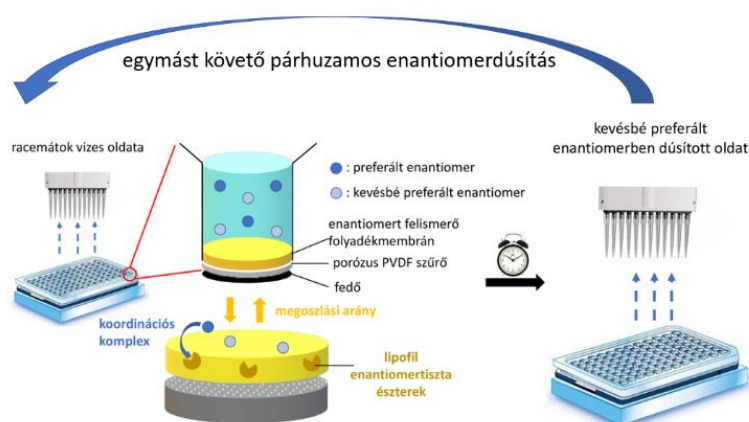
Jávor Bálint, II. évf. (MSc)

Témavezetők: **Dr. Tóth Tünde** habil. egyetemi docens
BME Szerves Kémiai és Technológia Tanszék

Dr. Golcs Ádám egyetemi adjunktus
SE Gyógyszerészi Kémiai Intézet

Konzulens: **Dr. Huszthy Péter** Professor Emeritus, az MTA r. tagja
BME Szerves Kémiai és Technológia Tanszék

Kutatómunkánk során olyan enantiomerelválasztási módszert terveztünk, amely hozzájárul az automatizált, kisléptékű, szintetikus módszerekkel nyert királis molekulák nagy áteresztőképességű enantiomerszeparációjához. Könnyen hozzáférhető rezolválószeres lipofil észtereit állítottuk elő és folyadékmembránként használtuk őket egy mikrotálca indifferens PVDF polimerfelületén. A királis modellvegyületeket racém keverékük vizes oldataiból kiindulva inkubáltuk ezáltal dúsítva az adott szelektormolekulából készített membrán által kevésbé preferált enantiomerjüket. Az enantiomerelválasztás azáltal következett be, hogy a folyadékmembránok belsejében a lipofil enantiomertiszta gazdamolekulák eltérő stabilitású diasztereomer koordinációs komplexeket képeztek a királis molekulák enantiomerjeivel. Ez az enantiomerfelismerés az előnyben részesített izomer nagyobb megoszlási arányát eredményezte a membránfázisban, így az eljárás lehetővé teszi a membránon kívül a kevésbé preferált konfigurációjú enantiomer felhalmozódását. Jelen dolgozat egy új, mikrotálcával integrált sztereoszелеktív membrándúsítási technikáról számol be, amely lehetővé teszi a rokon szerkezetű vegyületek preparatív lépték alatti párhuzamos, automatizálható enantiomerdúsítását



A glikokálix sejtadhézióban betöltött szerepének kísérleti és elméleti vizsgálata

Szin Dorina, II. évf. (BSc)

Témavezető: **Dr. Kovács Boglárka** tudományos munkatárs
HUN-REN EK MFA Nanobioszenzorika Laboratórium

Konzulensek: **Magyaródi Beatrix** PhD-hallgató
HUN-REN EK MFA Nanobioszenzorika Laboratórium
Balogh Anna MSc-hallgató
HUN-REN EK MFA Nanobioszenzorika Laboratórium

A glikokálix a sejt felszínén megtalálható szénhidrátban gazdag, gél-szerű, negatív töltésű struktúra. Számos funkciója közül az egyik legfontosabb a sejtadhézióban betöltött szerepe, melynek mechanizmusa még nem teljesen megértett. Ez intenzív kutatás tárgya, mivel a rákos sejtek glikokálix jellegzetes eltéréseket mutat az egészséges sejtektől, például eltérő a glikozilációjuk és a sejtfelszínükön túlexpresszálnak az erős glikozilált fehérjéket.

A dolgozatomban különböző glikokálix komponenseket emésztő enzimek sejtadhéziójára gyakorolt hatását vizsgáltam. A mérések jelölésmentes optikai bioszenzorral készültek RGD biofunkcionalizált felületen. A mérési adatokra az integrin-ligandum kötések kialakulását, felbomlását és az adhézis zónába integrinek toborzását leíró matematikai modellt illesztettem.

N–B–OH-egységet tartalmazó fluoreszcens policiklusos azaborin kromofórok előállítása és spektroszkópai vizsgálata

Petrilla Brigitta, IV. évf. (BSc)

Témavezetők: **Csomos Attila** PhD-hallgató

Femtonics Ltd.

Dr. Mucsi Zoltán vezető kutató

Femtonics Ltd.

Dr. Kupai József Attila egyetemi docens

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Napjainkban az analitok érzékelésére és nyomon követésére szolgáló fluoreszcens vegyületek nagy érzékenyséjük és alacsony költségük, kis műszerezettségi igényük miatt nagy érdeklődést keltenek a kémia, a biológia és a környezettudomány számára. Mivel a fluoreszcens mikroszkópia a biológia és a gyógyszerkutatás egyik legfontosabb eszközévé vált, ezért egyre nagyobb az igény a fényesebb és hatékonyabb fluoreszcens festékek iránt.¹

Az utóbbi években a bórtartalmú heterociklusos vegyületek iránt egyre nagyobb érdeklődés mutatkozik. A bóratom különlegessége abból adódik, hogy a többi heteroatomtól eltérően rendelkezik egy üres *p*-pályával. Ez a tulajdonság jelentősen megváltoztatja a bóratomot tartalmazó vegyületek kémiai sajátosságát, így a bórtartalmú heterociklusok széles skálájára számos alkalmazást fejlesztettek már ki a gyógyszerkémia, az anyagtudományok, a katalízis, valamint az optoelektronika területén. Napjainkban az ilyen típusú vegyületek iránti érdeklődés a molekula fluoreszcens tulajdonságához, illetve a fluoreszcencia hangolásának lehetőségeihez kapcsolódik. Az olyan kémiai tulajdonságok, mint a spektrális jellemzők hangolása és a biológiai hozzáférhetőség miatt jelentős erőfeszítéseket fordítottak új aromás, B–N-tartalmú heterociklusos molekulák szintézisére.² Kutatómunkám során olyan mikroszkópiára alkalmazható vegyületek fejlesztését tűztam ki célul, melyek jelentős Stokes-eltolódással rendelkeznek, valamint fényességük is magas. Ezt olyan policiklusos azaborin-vegyületek előállítása révén oldottam meg, amelyek a zöld fluoreszcens protein (GFP, *green fluorescent protein*) kromofórjának konformációsan rögzített analógjai. Jelen munkában a szintézisen túl bemutatom a vegyületek részletes spektroszkópai elemzését is, továbbá demonstrálom biológiai felhasználhatóságukat fluoreszcens szenzorok előállítása által.

(1) Wang, H., Wang, D., Wang, Q., Li, X., Schalley, C. A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1017–1026.

(2) Rasheed, R. T. *Asian J. Chem.* **2015**, 27, 4037–4039.

Fluidizált granulátumok szemcseméretének meghatározása konvolúciós neurális hálózatok alkalmazásával

Lestyan-Goda Katalin, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Galata Dorián László** tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Konzulens: **Péterfi Orsolya** PhD-hallgató
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A gyógyszeriparban széles körben alkalmazott eljárás a fluidágyas granulálás a porok tulajdonságainak és feldolgozhatóságának javítására. A szemcseméret-eloszlás és a nedvességtartalom a legkritikusabb szabályozandó paraméterek a granulálási folyamat során, amelyek jelentősen befolyásolják a végtermék minőségét. A keverék homogenitása és a tablettázhatósága nagyban függ a szemcsemérettől, így a granulátumok szemcseméret-eloszlásának nyomonkövetése kiemelkedő fontossággal bír. A hagyományos szemcseméret meghatározási mérések időigényes módszerek, amelyek nem alkalmazhatóak valós időben, így nem biztosítják a kívánt minőségi jellemzőkkel bíró granulátumok előállítását.

A munkám célja egy olyan mérési módszer kifejlesztése volt, amelynek segítségével a granulátumok szemcsemérete valós időben, a gyártási folyamatba integrálva, gazdaságosan meghatározható. A fluidágyas granulálás során a szemcseméret mérése nehézkes a sűrű szemcseáramlás és a szemcsék átfedése miatt. Hipotézisem, hogy egy gépi látáson és mesterséges intelligencián alapuló képelemzési mérési módszer alkalmazásával fluidizáció során a granulátumok alakja és szemcseméret-eloszlása hatékonyan és valós időben nyomon követhető. A fluidizált szemcsék szemcseméretének, illetve alakjának meghatározását endoszkópos rendszerrel és konvolúciós neurális hálózat használatával végeztem.

Dextróz-, illetve keményítő-laktóz granulátumokat állítottam elő, majd ezeket különböző, 300–2000 μm méretű szemcsefrakciókra szitáltam, amelyek kombinációiból keverékeket is készítettem a vizsgálathoz. Nagysebességű kamera, fényforrás és endoszkóp segítségével felvételeket készítettem a granulátumokról egy 3D nyomtatott fluidizáló készülékben, amely képes reprodukálni a fluidágyas granulálóban lévő szemcsék mozgását. A konvolúciós neurális háló tanításához a granulátumokról készített képeken fókuszban lévő szemcsék annotálásával létrehoztam egy tanító adathalmazt. Példányszegmentálással pontosan ki lehet jelölni a granulátumok körvonalát, amely pontosabb szemcseméretmeghatározást tesz lehetővé. A felismerés során kapott körvonal segítségével meghatároztam a granulátumok szemcseméretét. A módszert sikeresen alkalmaztuk különböző, 300–2000 μm -es tartományban lévő szemcsék és keverékek szemcseméret-eloszlásának és alakjához tartozó tényezőinek meghatározására. A konvolúciós neurális hálózaton alapuló szoftver a sűrű anyagáram ellenére is sikeresen érzekelte a fókuszban lévő szemcséket. A mérési eredmények összehasonlítása érdekében a szemcseméretet dinamikus képelemzés és lézerdiffrakciós mérés segítségével is meghatároztuk. A különböző módszerek eredményei jól korreláltak egymással és hasonló tendenciákat figyeltünk meg.

Az eredményeink alapján elmondható, hogy sikerült valós időben, mesterséges intelligencia alapú módszerrel meghatározni granulátumok szemcseméret-eloszlását és alakját fluidizációs folyamat során.

Nitrit, mint nitrozamin prekursor, vizsgálata formulálási segédanyagokban

Varga Krisztián, IV. évf. (BSc)

Témavezető: **Dávid Barnabás** csoportvezető
Richter Gedeon Nyrt. Fejlesztési analitikai osztály
Konzulens: **Dr. Tóth Blanka** egyetemi docens
BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

A nitrozaminok mutagén hatású vegyületek, melyek nagy számú gyógyszerben előfordulhatnak nyomnyi mennyiségben, mint szennyezők. A nitrozaminok csoportjába tartozó NDMA-t 2018-ban, több valsartantartalmú készítményben kimutatták, ami globális gyógyszer visszahívásokat eredményezett.

A valsartaneset óta, mind a hatóságok, mind a gyógyszergyártók fokozott figyelmet fordítanak a nitrozamin-szennyezők kontrolljára. A nitrozaminok képződése, különböző, ún. gyökérokokra vezethető vissza. A gyógyszerkészítmények szempontjából leggyakoribb gyökérokok közé tartozik a felhasznált alapanyagok nyomnyi mennyiségű szennyezettsége nitrozamin prekursorokkal. Az egyik fő gyökérok, amikor nitrítszennyező reagál a gyógyszerben egy nitrozálható vegyülettel, ilyen nitrozálható vegyületek a szekunder és tercier aminok. A nitrítszennyezők számottevő része a gyógyszeripari segédanyagokból (excipiensekből) származik, mint például a cellulóz, magnézium-sztearát vagy a laktóz.

A munkánk célja egy gyors és érzékeny analitikai módszer kidolgozása és optimalizálása volt, ami lehetővé teszi a segédanyagok nitrit tartalmának vizsgálatát. A segédanyagok nitrit-tartalmának ismeretében lehetőségünk nyílik, a potenciális nitrozamin-képződés visszaszorítására a megfelelő segédanyag beszállító kiválasztásával. A nitrittartalom meghatározását származékképzési reakciót követően UPLC–MS-módszerrel végeztük.

Diels–Alder-cikloaddíciók számításos kémiai vizsgálata: Hogyan lehet egy lépésből több lépés?

Horváth Ádám, II. évf. (MSc)

Témavezető: Dr. Benkő Zoltán egyetemi docens

BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

A Diels–Alder-reakció (DA) az egyik legismertebb cikloaddíciós reakció, ami a felfedezése óta eltelt közel egy évszázad alatt széles körben alkalmazott módszerré vált a karbo-, és heterociklusok szintézise során. A reakcióban egy 1,3-dién (pl.: buta-1,3-dién) és egy telítetlen vegyület (pl.: etilén, alkinek), általánosan dienofil vesz részt. A szintetikus jelentőség mellett a reakció mechanizmusa a kezdetektől fogva megosztó volt. Kezdetben úgy gondolták, hogy a reakció többlépéses, azaz a két létrejövő σ -kötés két egymást követő lépésben alakul ki, melyek közül az első kötés létrejötte a sebességhatározó lépés. Azonban a fejlődő elméleti kémiai módszerek segítségével bebizonyosodott, hogy a DA reakciók alapvetően periciklusos reakciók, azaz a reakció egyetlen, koncertikus lépésében játszódik le, tehát a két σ -kötés párhuzamosan alakul ki.

A mechanizmus körüli konszenzus ellenére már a kezdeti számításos kémiai vizsgálatok bebizonyították alternatív, többlépéses (nem-koncertikus) reakcióutak létezését például a legegyszerűbb, buta-1,3-dién+etilén reakció esetében is. Ezen nem-koncertikus útvonalon a két új kötés konszekutív módon, (legalább) egy közterméken keresztül jön létre, azaz a két kötés két külön lépésben jön létre. Később kiderült, hogy ezen két kitüntetett (koncertikus és nem-koncertikus) mechanizmus mellett léteznek olyan, köztes esetek is, amikor a reakció koncertikus (tehát nincs közti termék), viszont a két új kötés kialakulásának mértéke a reakciókoordináta mentén nem azonos (aszinkron koncertikus mechanizmus).

Habár az irodalomban mindhárom reakciómechanizmusra vannak ismert példák, a közöttük fennálló kapcsolat, azaz, hogy a reaktánsok milyen elektronszerkezeti változása(i) miatt válik az eredetileg koncertikus reakció többlépésessé, még nem ismert. A TDK dolgozatom során céloom megvizsgálni ennek a kapcsolatnak a vizsgálatát. Kiindulási modellreakcióként a $[\text{PCO}]^-$ anion (dienofil) és 2-piranonnal (dién) közötti DA reakciót választottam. A munkám során a 2-piranon szisztematikus szubsztitúciójával hangoltam a dién reaktivitását és meghatároztam a szubsztituált piranon $[\text{PCO}]^-$ anionnal való reakciómechanizmusát. A reaktivitást deskriptorok segítségével (úgy mint elektrofilicitás, HOMO és LUMO energiák, NPA parciális töltések és Parr-függvények) jellemeztem és vizsgáltam ezek hatását a mechanizmusra.

Fémklaszter-katalizált szén-dioxid elektroredukciós folyamatok szimulációja

Haffner Ádám Balázs, IV. évf. (BSc)

Témavezető: **Dr. Höltszl Tibor** c. egyetemi docens, tudományos főmunkatárs
BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék;
HUN-REN–BME Számítógépvezérelt Kémia Kutatócsoport

Kutatómunkám során fémklaszter-katalizált szén-dioxid elektroredukciós folyamatok szimulációjával foglalkozom sűrűségfunkcionál-elméleten alapuló kvantumkémiai számítógépes modellezés segítségével. Korábban már elkezdtem szisztematikusan felépíteni egy modellt, mellyel hatékonyan és pontosan képesek lehetünk szimulálni az elektroredukciós folyamatok általános környezetét szolgáló vizes közeget, illetve az elektródot magát, amire a klasztert leválasztják. Felmértem az akkori, néhány explicit vízmolekulát tartalmazó modell fejlesztési irányait, melyek többek között a vízmolekulák közötti kölcsönhatás megteremtése, illetve a felületi és dinamikus hatások megfelelő leírása voltak.

Munkám következő szakaszában, melyet ebben a dolgozatban fogok bemutatni, megsokszoroztam az explicit vízmolekulák számát, az első oldószerként összes vízmolekuláját expliciten szimuláltam. Ezáltal egy olyan „nanocseppet” vizsgáltam, amelyben a vízmolekulák komplex kölcsönhatásokat képesek kialakítani mind a klaszterrel, mind az adszorbatummal, mind pedig a szolvátréteg további molekuláival. Szisztematikusan feltérképeztem a reakcióútvonalakat explicit oldószerhéjban és a kapott eredményeket összevettem az implicit oldószerben szimulált klaszter esetén kapott eredményekkel. A kölcsönhatások elemzése révén további tanulságokat vontam le a folyamatok jellegéről, illetve jellemzőiről.

Egy hatékony modell felépítéséhez meg kell vizsgálni az egyes körülmények és részfolyamatok hatását, és a fontosak közül minél többet érdemes figyelembe venni. A gyakorlati körülményekhez közelítve a modellt, munkám folytatásaként megvizsgáltam az elektródfelület (melyre a klasztereket leválasztják) modellezésének lehetőségeit, ennek szimulációjára vakanciával ellátott grafénfelületet használtam. A statikus szimulációkat követően a legérdekesebb szerkezeteken molekuladinamikai számításokat is futtattam. Ezek során megvizsgáltam a feszültség modellezésének lehetőségeit, amit elektronok, illetve káliumatomok hozzáadásával is megtettem. Utóbbi rávilágított arra, hogy az elektrolitban jelen lévő ionok szerepe szintén meghatározó az elektroredukciós folyamatokra nézve.

transz-Rezveratrol természetes antioxidáns stabilizáló hatásának vizsgálata polietilénben

Németh Miklós Ákos, IV. évf. (BSc)

Témavezető: **Dr. Renkeczné Dr. Tátraaljai Dóra** tudományos munkatárs
BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék

Konzulens: **Takács Kata** PhD-hallgató
BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék

A borászati melléktermékek jelentős mennyiségben tartalmaznak bioaktív molekulákat, mint például flavonoidokat, fenolsavakat, antociánokat, *transz-rezveratrol*, illetve az említett vegyületek glikozidjait [1]. A kutatócsoport korábbi kísérletei alapján a szőlőkivonat rendkívül hatékonynak bizonyult a polietilén többszöri extrúziója során [2]. Habár a kivonatban feltételezhetően a flavonoid komponensek a leghatékonyabb antioxidánsok, de a sztilbének (pl. *transz-rezveratrol*), valamint a fenolsavak is valószínűleg részt vesznek a stabilizálásban.

A kutatómunkám célja az iparban alkalmazott szintetikus fenolos antioxidáns helyettesítése a természetes eredetű *transz-rezveratrol*al. Kutatásom során meghatároztam a rezveratrol olvadási és bomlási jellemzőit, valamint a szekunder antioxidáns (PEPQ) és rezveratrol összeolvasztási kísérlete során elemeztem a két anyag egymásra gyakorolt hatását (DOM, DSC, TGA). A polietilén mintákhoz használt stabilizátor csomagok 1000 ppm PEPQ másodlagos antioxidánst, illetve eltérő koncentrációkban *transz-rezveratrol*t tartalmaztak. Referenciaként az iparban elterjedten alkalmazott I1010 fenol alapú primer antioxidánst használtam. Vizsgáltam a többszöri extrúzió hatását a kémiai szerkezetre (FT-IR), a viszkozitást (MFR), a termooxidatív stabilitást (OIT), illetve a színt (YI).

A mérési eredmények alapján a *transz-rezveratrol* önmagában kifejezetten hatékonynak bizonyult a termikus és termooxidatív degradációk akadályozásában, viszont a PEPQ várt pozitív hatása nem érvényesült. Az antagonisztikus hatás pontos feltérképezéséhez további kutatásokra van szükség.

Hivatkozások

1. Milinčić D.D., Stanisavljević N.S., Kostić A.Ž., Bajić S. Soković, Kojić M.O., Gašić U.M., Barać M.B., Stanojević S. P., Tešić Ž. Lj., Pešić M.B., *LWT* 2021:138, 110739.
2. Takács K., Pregi E., Vági E., Renkecz T., Tátraaljai D., Pukánszky B., *Molecules* 2023:28, 101.

Aggregáció indukált emisszió B-szubsztituált karboránok esetében – Valóban létezik?

Gyökeres Csongor Csaba, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Kelemen Zsolt** egyetemi docens
BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

Munkám során arra kerestem a választ, hogy a korábban általam szintetizált vegyületek miért nem mutattak aggregáció indukált emissziót. Számításaim megmutatták, hogy ezekben az esetekben lokális gerjesztés történik. Ugyanakkor sikerült megmutatni, hogy fenil- és naftil-szubsztituált rendszerek esetében elképzelhető AIE-jelenség, köszönhetően annak, hogy a karborán C–C kötésének felnyílása jelentős energianyereséggel jár, így a rendszer könnyen relaxálódhat ezen az úton. Ahhoz, hogy ezt a felvetést kísérletileg is bizonyítsam, két fenil-szubsztituált vegyületet sikeresen előállítottam, és az anyagokat karakterizáltam NMR-spektroszkópiával. Bár aggregált állapotban nem tapasztaltunk mérhető kvantumhatásfokot, szilárd kristályos állapotban sikerült **B1** esetében 8,05%-os kvantumhatásfokot mérni, összhangban várakozásainkkal.

A gócképző hatás szerkezeti magyarázatának modellezése

Pilter Lilla, IV. évf. (BSc)

Témavezető: Dr. Kállay-Menyhárd Alfréd egyetemi docens
Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék

A műanyagipar széleskörű alkalmazási területeken használ fel kristályos polimereket, melyek iránti kereslet az iparág dinamikus növekedésével együtt növekszik. Ezen polimerek tulajdonságait a kialakult kristályszerkezetük határozza meg, ezért jellemző tulajdonságaik tág határok között változtathatók szerkezetük módosításával és így a felhasználási területhez illeszthetők.

Erre a célra az iparban gócképző hatású segédanyagokat alkalmaznak, melyek heterogén felületként vannak jelen a polimer ömledékben a kristályosodás során, ezáltal lecsökkentik a kristályos fázis kialakulásának energetikai gátját. Hatással vannak többek között a létrejövő elemi cella szerkezetére, a kristály tökéletességére, a kristályosság mértékére és a kialakuló szferolitok méretére. Ezáltal a termék mechanikai tulajdonságai, a merevség, a szilárdság a hőállóság és az ütésállóság is a felhasználási területnek megfelelően változtatható.

Számos anyag képes gócképzőként viselkedni, de máig nem ismerünk módszert arra, hogy hatékonyságukat előre, kipróbálás nélkül jósolhassuk. Kutatásunk távlati célja modellezéses alapú támpontot adni a potenciális gócképzők szintetizálásához. Egy olyan szoftveres szimulációt próbálunk létrehozni, ami csupán szimuláció alapján képes egy adott polimerben egy anyag gócképző hatékonyságát előre jósolni a kristályszerkezeti dimenziók ismeretében. Így egy tetszőleges szemikristályos polimerhez célzottan tervezhetünk nagy hatékonyságú gócképző anyagokat. Ezen cél elérésének első lépése az illeszkedő lapkaméret elmélet kiterjesztett igazolása, hiszen ezt eddig még csak a PVCH α -iPP-ben való kiemelkedő hatékonyságának lehetséges magyarázataként ismerjük.

Jelen dolgozatomban tehát arra keresem a választ, hogy van-e általános korreláció a gócképző anyagok hatékonysága és a polimerrel való szerkezeti illeszkedésük között. Mátrix anyagként polipropilént használok, mert iparilag ez az a polimer melyben a legnagyobb mennyiségben alkalmaznak gócképző hatású adalékokat, gócképzőként pedig ismert kristályszerkezetű modell anyagokat keverek a polimer mátrixhoz.

Hatóanyag-kioldódás növelése elektrohidrodinamikai módszerek alkalmazásával

Kamondy Vincent, IV. évf (BSc)

Témavezetők: **Dr. Szabó Edina** tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológiai tanszék
Dr. Nagy Zsombor Kristóf egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológiai tanszék

A forgalomban lévő és a kutatás-fejlesztés alatt álló hatóanyagok jelentős hányada jellemezhető rossz vízoldhatósággal, ezért az oldhatóság növelésére több módszert dolgoztak ki az évek során. A fizikai módszerek közé tartozik az amorf forma kialakítása, melynek köszönhetően a hatóanyag sokkal nagyobb mértékben tud kioldódni, mint a kristályos forma esetén. Az amorf forma kialakítására ígéretes eljárások a nano- és mikroméretű szálak, valamint szemcsék előállítására alkalmas oldószeres elektrosztatikus szálképzés és porlasztás, melyeket a szakirodalomban gyakran elektrohidrodinamikai módszerekként említenek. A két módszer működési elve hasonló, az ezekkel előállított minták morfológiáját főként az oldat jellemzői határozzák meg. Mivel a gyógyszerhordozó rendszerek esetén az egyik legfontosabb szempont a jó kioldódás elérése, a célnak megfelelő forma kiválasztásához elengedhetetlen a kioldódást befolyásoló paraméterek hatásának megértése.

Kutatómunkám során ezért célom volt, hogy összehasonlítsam az elektrosztatikus szálképzést és az elektrosztatikus porlasztást gyógyszertechnológiai szempontból. Kísérleteimhez két különböző hatóanyagot, az itraconazolt és a vorkionazolt használtam modellként, valamint négy különböző polimert választottam segédanyagként. A többféle hatóanyag-polimer párosítással célom volt, hogy vizsgáljam a polimer, valamint a hatóanyag-polimer kölcsönhatások jelentőségét a kioldódás szempontjából. A kiválasztott polimerek a vízben jól oldódó poli(vinilpirrolidon) és poli(vinilpirrolidon)–vinil-acetát kopolimer, valamint a víz hatására gélesedő hidroxipropil-metil-cellulóz és hidroxipropil-metil-cellulóz acetát-szukcinát voltak. A kioldódás-vizsgálatok eredményei rávilágítottak arra, hogy a kioldódás javítása minden esetben sikeres volt. Ennek ellenére a differenciális pásztázó kalorimetriás és a porröntgen diffrakciós eredmények alapján látható volt, hogy míg az itraconazol esetén sikeres volt az amorf forma kialakítása, a vorikonazol esetén nem minden esetben valósult ez meg. Annak feltárására, hogy a kioldódás és az amorf forma kialakítása szempontjából a hatóanyag-polimer kölcsönhatásoknak milyen jelentősége van, Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópiával is vizsgáltam a mintáimat.

A kutatómunka eredményei jól demonstrálták, hogy az intramolekuláris kölcsönhatások jelenléte nem minden esetben elegendő a tökéletes amorf szilárd diszperziók létrehozásához. Az amorf rendszerek tudatos tervezéséhez ezért a gyógyszeriparban elengedhetetlen a kioldódást befolyásoló tényezők feltárása és mélyebb vizsgálata, melyhez kutatómunkám eredményei nagyban hozzájárultak.

Kisméretű rézklaszterek által katalizált szén-dioxid elektroredukció modellezése: a klaszterméret hatása a termékeloszlásra

Barhács Balázs Marcell, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Höltszl Tibor** c. egyetemi docens, tudományos főmunkatárs
BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék;
HUN-REN–BME Számítógépvezérelt Kémia Kutatócsoport

Egy lehetséges megoldás az atmoszférában található CO₂ növekvő mennyiségére a CO₂ megkötése és értékes vegyületekké redukálása, például metánná, metanollá, etanollá, ecetsavvá stb. A kisméretű rézklaszterek az utóbbi években nagy figyelmet kaptak a CO₂ redukciós reakcióban mutatott katalitikus aktivitásuk miatt.[1]

Jelenleg a klaszterméret hatását tanulmányozom a termékeloszlásra, hordozóanyagot nem tartalmazó rendszereken, számításos kémiai úton, vizes oldatban. Eddigiekben sikerült meghatároznom a pontos reakciómechanizmust Cu₃, Cu₄, Cu₅, Cu₆ klasztereken számos C₁ és C₂ termék felé. Cu₁₂ klasztereken a számítások jelenleg is folyamatban vannak.

A már vizsgált C₂ termékek (pl. etanol, etilén, etán, glikol stb.) mellett jelenleg az ecetsav képződésének lehetőségét is vizsgálom. A bonyolult reakciómechanizmusokban számos, klasztermérettől függő eltérés tapasztalható, pusztán a reakcióutakból nem becsülhető a termékeloszlás. A vizsgált reakciómechanizmusokból látható, hogy a Cu₄, Cu₆ és Cu₁₂ klaszterek esetében a metanol disszociációja a *C-O kötés hasadásának magas gátja miatt akadályozott. Itt a metanol deszorpciója a klaszterből kedvezőbb, így egyértelműen ez a fő C₁ termék. Cu₃-on és Cu₅-ön ez a két kompetitív út nagyjából azonos valószínűséggel következik be, így metán keletkezése is várható.

A nagyszámú kompetitív C₂ útvonal miatt nehéz megmondani, hogy melyik a fő C₂ termék. Különböző termékek képződhetnek, de ezek sorrendje klasztermérettől függően eltérő lehet. Ezért - felhasználva eddigi eredményeimet - egy mikrokinetikus modellt fejlesztettem, mellyel becslést adhatok a reakció termékeloszlására. A modellt Python programozási nyelvben készítettem el. A modell lényege, hogy a kvantumkémiai úton számolt, vagy irodalmi adatok alapján becsült aktiválási gátakból reakciósebességi együtthatókat számolunk, majd ezek segítségével megoldjuk a kinetikai egyenleteket, mely egy közös differenciálegyenlet-rendszer. Ezzel végül a koncentrációk időfüggését nyerjük. Céloom, hogy a modellel a potenciál és a pH hatását is figyelembe lehessen venni, nem beszélve a diffúziólimitált reakciókról.

Jövőbeli terveim közé tartozik nagyobb (több 10 atomos) klaszterek vizsgálata is, olyanoké, melyek szerkezete ismert. A végső cél a reakciómechanizmus méretfüggésének ismerete, és a méretfüggő termékeloszlás kvantitatív meghatározása, valamint a reaktivitást jól leíró, könnyen számítható fizikai mennyiségek – ún. deskriptorok keresése, melyek segítségével várhatóan új támpontokat nyerünk a CO₂ redukciós katalizátorok tervezéséhez.

[1]. H. Xu, D. Rebollar, H. He, L. Chong, Y. Liu, C. Liu, C.-J. Sun, T. Li, J. V. Muntean, R. E. Winans, D.-J. Liu and T. Xu, *Nat. Energy*, 2020, 5, 623–632.

Másodrendű kölcsönhatások vizsgálata organokatalizált *foszfa*-Michael-addícióban

Fekete Csilla, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Benkő Zoltán** egyetemi docens
BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

Az organokatalitikus reakciók tervezése és hatékonyságuk fejlesztése során szükséges megérteni a másodrendű kölcsönhatásokat (pl. hidrogénhidak, diszperziós kölcsönhatások stb.), amelyek jelentős szerepet játszhatnak a sebességmeghatározó lépés átmeneti állapotának stabilizálásában. Napjainkban számításon alapuló kémiai módszerekkel már megfelelő pontossággal tanulmányozhatóak a nemkovalens kölcsönhatások, és ezen módszerek igen hasznos eszközzé váltak a katalizátortervezésben.

Korábbi munkám során metil-akrilát és bisz(2,4,6-trimetilbenzoil)foszfán tetrametilguanidin által katalizált reakcióját tanulmányoztam kvantumkémiai módszerekkel, amely reakciót kísérletileg együttműködő partnereink vizsgálták (Grützmacher-csoport, ETH Zürich). Különböző reakcióutakat derítettem fel, amely esetén szobahőmérsékleten végbe mehet a reakció a kísérleteknek megfelelően.

A reakció nemcsak metil-akrilát, hanem más Michael-akceptorok esetén is végbement. TDK-munkám során kvantumkémiai módszerekkel vizsgáltam a bisz(2,4,6-trimetilbenzoil)-foszfán és különböző elektrofilicitással, illetve szerkezettel rendelkező Michael-akceptorok reakcióját tetrametilguanidin katalizátor jelenlétében, illetve hiányában. Tanulmányoztam továbbá az aktiválási gátak és különböző elektrofilicitást leíró deskriptorok kapcsolatát, illetve a katalizátor és a reagensek által kialakított másodrendű kölcsönhatások, hidrogénhidak jelenlétét, erősségét. A választott DFT-funkcionál pontosságának ellenőrzése céljából protonlecsatolt ^{31}P -NMR-kísérleteket is végeztem el néhány Michael-akceptor esetében, mely kísérletekből meghatározható volt a sebességmeghatározó lépés aktiválási gátja.

Gallium-nikkel ötvözetklaszterek CO₂-redukcióhoz: elektronszerkezet és reaktivitás

Antal Balázs, III. évf. (BSc)

Témavezető: **Dr. Höltszl Tibor** c. egyetemi docens, tudományos főmunkatárs
BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék
HUN-REN–BME Számítógépvezérelt Kémia Kutatócsoport

A szén-dioxid az ipari forradalom óta hatalmas mennyiségben kerül a légkörbe, az emiatt kialakuló globális felmelegedés hatásait pedig a mindennapjainkban is egyre inkább tapasztaljuk. Annak felfedezése, hogy átmenetifém katalizátorokkal lehetséges a szén-dioxidot számunkra hasznos termékekké, például üzemanyaggá alakítani egy új lehetőséget nyitott a probléma orvoslására. Erre a célra ígéretes katalizátornak tűnnek a gallium-nikkel ötvözetek is, viszont a megfelelő katalizátorok létrehozásához szükséges az aktivitásuk és szelektivitásuk optimalizálása.

A kutatómunkám során gallium-nikkel ötvözetklaszterek elektronszerkezetét vizsgáltam számításos kémiai módszerek segítségével, hogy az így megszerzett tudással a későbbiekben megpróbáljam a gallium–nikkel-alapú katalizátorok optimalizálását nanoklaszterek segítségével elérni. Legelső lépésként módszertesztelést végeztem néhány általam kiválasztott funkcionál, bázis és diszperziókorrekció segítségével. Ennek eredményeként sikeresen megállapítottam, hogy mely módszerek a legalkalmasabbak a gallium–nikkel-rendszerek vizsgálatára. A legígéretesebbnek bizonyult módszerekkel kiszámoltam azoknak a Ga_xNi_y klasztereknek a legstabilabb izomerjeit, ahol $x, y \leq 4$. A fémklaszterek stabilitásának jellemzésére szolgáló második differenciális energia alkalmazhatóságát kiterjesztettem ötvözetklaszterekre, így jellemezni tudtam a klaszterek stabilitását. Ezután a klaszterek elektronszerkezetét vizsgáltam meg. Ebben számos általános jellemzőt figyeltem meg. A fenomenologikus héjmodell felhasználva értelmezni tudtam a kisebb klaszterek elektronszerkezetét, a stabilnak bizonyuló klasztereknél a stabilitás okát. Az állapotsűrűséget és az energiafelbontás analízist felhasználva felmértem, hogy a klaszterekben milyen kötések találhatóak, valamint ezekért milyen atompályák kölcsönhatása felelős. Ugyanakkor azt tapasztaltam, hogy a fenomenologikus héjmodell alkalmazásánál számos klaszternél probléma adódik. Arra a következtetésre jutottam, hogy nagyobb klasztereknél, különösen amelyeknél mágnesesség is tapasztalható, a fenomenológikus héjmodell egyre kevésbé lesz alkalmazható. Ennek orvoslására az elektronszerkezeteknél tapasztalt általános jellemzőkből szabályokat alkottam meg, valamint új mennyiségek bevezetésével ezek egy részét képletes formában is sikerült felírnom. Az így kapott tapasztalati szabályok és képletek az általam vizsgált klaszterek elektronszerkezetét jól leírják, valamint potenciálisan alkalmasak nagyobb klaszterek elektronszerkezetének megbecslésére is.

Cu- és Cu₂O-nanorészecskékkel adalékolt TiO₂ szol-gél bevonatok előállítása és fotoaktivitásuk vizsgálata

Demény Petra, I. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Hórvölgyi Zoltán** egyetemi tanár
BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék

Konzulens: **Dr. Tegze Borbála** egyetemi tanársegéd
BME Fizikai Kémia és Anyagtudományai Tanszék

A TiO₂ *n*-típusú félvezető fém-oxid, mely fotokatalitikus aktivitást mutat UV-fényben: egy foton elnyelésével a TiO₂ elektronjai a vegyértéksávból a vezetési sávba kerülnek, lyukakat hagyva maguk után. Az így létrejött fotogerjesztett töltéshordozók képesek redox-reakciók katalizálására, mely tulajdonság kihasználható többek között a víz- és levegőtisztításban (pl. öntisztító felületek). Annak érdekében, hogy az elektromágneses sugárzás minél nagyobb tartományán aktívvá váljon a TiO₂, bevett módszer a fém- és félvezető-részecskékkel – például Cu- és Cu₂O-részecskékkel – történő adalékolás. Az így kialakított bevonatok látható fényben is aktívvá válnak, továbbá megfelelő rendszer kialakítása esetében UV-fényben is növekedhet a fotoaktivitás.

A kutatómunka során anatóz kristályfázisú, mezopórusos TiO₂-bevonatokat állítottam elő szol-gél eljárással. A redukciós módszerrel szintetizált Cu- és Cu₂O-nanorészecskéket *in situ* leválasztással (heterogén nukleáció) és fogótárcsás módszerrel (homogén nukleációs folyamatban képződött részecskék szuszpenzióját felhasználva) juttattam a TiO₂-bevonat felületére. Előállítottam csak Cu- és csak Cu₂O-részecskéket tartalmazó, valamint Cu- és Cu₂O-részecskéket is tartalmazó bevonatokat. Az előállított mintákat jellemeztem UV-látható spektroszkópiai, elektronmikroszkópiai (HRTEM, FE-SEM) és por-röntgendiffrakciós (XRD) módszerekkel. A minták fotoaktivitását színezék degradációs módszerrel jellemeztem látható és UV-fényű bevilágítás alkalmazásával, vizsgáltam milyen hatással van a fotoaktivításra a Cu- és Cu₂O-részecskék együttes jelenléte. Tanulmányoztam az alkalmazott modell színezékanyagok szerepét a fotodegradációs tesztekben, ehhez metilnarancs, metilénkék és rodamin 6G színezékeket hasonlítottam össze. A fotoaktivitás tesztek igazolták, hogy a Cu- és Cu₂O-részecskék aktívvá teszik a TiO₂-ot látható fényben H₂O₂ ko-katalizátor jelenlétében, és bizonyos minták növelik a fotoaktivitást UV-fényben is.

A HSF1 transzkripciós faktor és az ER-stressz kapcsolatának vizsgálata emlős sejtvonalakban

Erdélyi Viktor, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Deák Veronika** egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológiai és Élelmiszertudományi Tanszék

A sejtekben lejátszódó önvédelmi mechanizmusok napjainkban egyre szélesebb körben vizsgált folyamatok, mivel olyan általános, sok embert érintő problémák, betegségek lehetséges terápiájához, felismeréséhez vezethet ezeknek a mechanizmusoknak az alapos feltérképezése, amelyekre jelenleg vagy nem rendelkezünk hatékony gyógymóddal, vagy kívánatos lenne a jelenleg használt módszer kiváltása. A sejtekben lejátszódó folyamatok összetettsége alapvetően nehezíti meg a kutatók munkáját. Jelen munkánkban humán sejtek stresszhatásra adott válaszreakcióit igyekszünk alaposabban feltérképezni.

Megfigyelték, hogy különböző stresszhatásokra a sejtekben megnő a hibás térszerkezetű fehérjék mennyisége, mely akár a sejt elpusztulásához is vezethet. Ebben a folyamatban fontos szerephez jut a sejtek endoplazmás retikuluma, hiszen itt zajlik a fehérjék érése. Ezen kívül a sejt számos, a sejtplazmában és az organellumokban található dajkafehérje segítségével igyekszik megszabadulni a káros fehérjeaggregátumoktól. A HSF1 (hősokk-faktor 1, heat-stress factor 1) napjaink egyik igen intenzíven kutatott transzkripciós mester-regulátora, mely részt vesz a sejtplazmából induló hősokk válaszban, azonban több eredmény is arra mutat, hogy ennél sokkal kiterjedtebb a szerepe, és kapcsolatban állhat az endoplazmás retikulumban zajló folyamatokkal is.

Témám ennek a kapcsolatnak az új szemszögből történő vizsgálatával foglalkozik. Szeretnénk felderíteni, hogy a HSF1 – jól ismert funkcióin túl – vajon szerepet játszik-e az endoplazmás retikulumból kiinduló UPR (unfolded protein response, hibás térszerkezetű fehérje válasz) szabályozásában. Kutatásaink során három marker gén mRNS transzkripcióján keresztül vizsgáljuk az UPR választ: Hsp-4 humán ortológ binding immunoglobulin protein (BiP), C/EBP homológ protein (CHOP) és a hasított X-box kötő fehérje-1 (spliced XBP1) expreszióját mérjük. Kooperációs partnerünk kutatócsoportjában bizonyos UPR-komponensek aktivációjának HSF1-függését mutatták ki *Ceanorhabditis elegans* fonalféreg modellben (Dr. Barna János, ELTE Genetika Tanszék). Annak kiderítésére, hogy ez az új, a szakirodalomban eddig nem jegyzett molekuláris kapcsolat univerzálisnak tekinthető-e, célul tűztük ki a kérdés vizsgálatát humán eredetű sejtenyészetekben (HT1080, HEK293). Eredményeink hozzájárulhatnak a HSF1 regulátor-funkciójának jobb megértéséhez.

Tönköly nemesítési vonalak komplex jellemzése

Huszár Helga, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Tömösközi Sándor** egyetemi docens, tanszékvezető
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

Konzulens: **Farkas Alexandra** doktorvárományos
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

Napjainkban ugrásszerűen növekszik a már korábban is termesztett, ám a nagyfokú búzatermelés miatt háttérbe szorult tönkölybúza (*Triticum spelta*) iránti kereslet. A tönkölybúza fogyasztásának és feldolgozásának előnyeiről számos állítás fogalmazódik meg. Ugyanakkor ezek tudományos igényű bizonyítása hiányos, a szakirodalomban található információk nehezen összehasonlíthatók és emiatt nem általánosíthatók. A szakmai hitelesség javítása érdekében is érdemes nagyobb hangsúlyt fektetni a tönkölybúza fajták átfogó jellemzésére és tulajdonságaik összehasonlítására a modern malmai búzákkal (*Triticum aestivum*) szemben. Ez az egyetlen lehetőség a tönkölybúza minőségének feltárására, a fajták és vonalak közötti változékonyság megismerésére és így a spelták használati értékének megállapítására, esetleges előnyös tulajdonságainak feltárására. Dolgozatom célja, hogy átfogó képet kapjak a kutatásba bevont tönkölybúza fajták és a fajtajelöltek tulajdonságairól. Munkám során vizsgáltam több termőterületről származó, konvencionális és organikus körülmények között termesztett fajták és nemesítési vonalak beltartalmi paramétereit (nyersfehérje- és hamutartalom), viszkózus tulajdonságait (Rapid ViscoAnalyser – RVA – műszerrel), dagasztási tulajdonságait (micro-DoughLAB berendezéssel), valamint az előbbi két tulajdonságot komplex módon. A reológiai jellemzők mérése után a laboratóriumi léptékű sütési teszt, majd a kisült próbapipók sütőipari minősítése zárta le a laboratóriumban elvégzett kísérletsorozatot. Végül a kapott adathalmazt egy statisztikai szoftverrel elemeztem ki, így megvalósult a fajtastabilitás, a termőterület és a termesztési mód hatásainak vizsgálata is. Az eredmények alapján nagy változékonyság tapasztalható a minták között, valamint a termőterület szerint egyértelműen elkülöníthetők a viszkózus tulajdonságokra és a sütési tesztre kapott értékek. Eredményeim hozzájárulhatnak a kiemelkedő minőségű fajták és fajtajelöltek azonosításához, a nemesítési folyamat támogatásához és a tulajdonságok mögött álló genetikai és makromolekuláris összefüggések megértéséhez. Végül a kapott eredményekből a mintákkal kapcsolatos következtetéseket fogalmazunk meg azok gyakorlati alkalmasságára vonatkozóan. A dolgozatomban bemutatott kutatómunkát „A tönkölybúzában rejlő genetikai, összetételi és feldolgozóipari lehetőségek feltárása” című OTKA 135211 pályázat támogatta, és a TKP2021-EGA-02 számú projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA pályázati program társfinanszírozásában valósult meg.

Természetes ölüsejt alpopulációk változása a tripla negatív emlőrák komplex kezelése során

Angyal Kyra, III. évf. (BSc)

Témavezetők:

Dr. Kocsis Zsuzsa sugárbiológus
Országos Onkológiai Intézet, Klinikai Sugárbiológiai és
Onkocitogenetikai Osztály
Dr. Jurányi Zsolt osztályvezető főorvos
Országos Onkológiai Intézet, Klinikai Sugárbiológiai és
Onkocitogenetikai Osztály

Az immunterápiák hatalmas áttörést hoztak bizonyos, rossz prognózisú tumorok kezelésében, azonban a betegek egy része rövid ideig vagy egyáltalán nem reagál rájuk. Ennek egyik oka lehet, hogy a párhuzamosan alkalmazott kezelések (kemo és sugárterápia) elpusztítják a célzott és egyéb immunsejteket. Bár a jelenlegi immunterápiás szerek a T-sejteket célozzák meg, a tumor elleni hatásban az NK-sejteknek is szerepe van, amikre még szintén ismeretlen a párhuzamos kezelések hatása. Ezentúl az NK-sejteket célzó immunterápiák fejlesztése már folyamatban van.

Célom volt az NK-sejtek alpopulációinak vizsgálata komplex tumorkezelés során, ami magába foglalja a kemoterápiás, műtéti és sugárkezelést.

Tizenegy tripla negatív emlőtumoros betegtől vettünk vért a kezelések előtt, kemoterápia után, műtét után és sugárkezelés után és a komplex kezelés után 3 hónappal. A vérből gradiens centrifugálással elkülönítettem a mononukleáris sejtfrakciót, majd fluoreszcensen jelölt antitestekkel jelöltem és flow citométerben mértem. Az eredményeket tíz egészséges korban illesztett hölgy mintáival hasonlítottam össze.

Kizárólag a PD1+-sejtek gyakorisága volt szignifikánsan kevesebb a TNBC-betegekben, mint az egészséges kontrolokban. Az NKG2A+ NK-sejtek gyakorisága a kemoterápia hatására megemelkedett, azonban a sugárterápia hatására csökkent. Az NKG2D+ NK-sejtek előfordulását minden terápiás modalitás csökkentette, és számuk csak három hónappal a kezelések befejezése után indult növekedésnek, de továbbra is szignifikánsan különbözött az egészséges kontrolok szintjétől. Az nkp30 NK-sejtekben való megjelenését a kemoterápia és a sugárterápia is csökkentette. A CD3zeta+ NK-sejt arányt minden terápia növelte. Mind a perforin, mind a granzym B kevesebb volt a TNBC-betegekben, mint az egészséges kontrolkéban, bár a különbség nem szignifikáns. Mindkét esetben műtét után csökkent az ezeket tartalmazó NK-sejtek száma. A PD1+ NK-sejtek gyakorisága kevesebb volt mindegyik kezelést követően is az emlőtumoros betegekben. Kis mértékben a sugárterápia növelte az előfordulásukat. CD96+ sejtek előfordulását az NK-sejtek között mind a kemo- és sugárterápia, mind a műtét emelte, betegenként igen különböző mértékben. Az nkp46+-sejtek gyakorisága kemo- műtéti és sugárterápia után is növekedett.

Munkám eredményeképp képet kaphattunk a különböző terápiák hatásáról az NK-sejtcsoportokra nézve és a betegek reagálásával összehasonlítva eredményeinket a populáció gyakoriságok terápiás markerként való felhasználásáról is információhoz juthatunk.

Antiparazita pentamidin analógok transzporter kölcsönhatásainak jellemzése

Fülöp Sára, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Laczka Csilla** tudományos tanácsadó
HUN-REN TTK EI Gyógyszerrezisztencia Kutatócsoport
Konzulens: **Dr. Bakos Éva** tudományos főmunkatárs
HUN-REN TTK EI Gyógyszerrezisztencia Kutatócsoport

A pentamidin az FDA (US Food and Drug Administration) által jóváhagyott parazita-ellenes szer. Elsősorban a *Trypanosoma brucei* okozta álmokör kezelésére használják, de alkalmazzák *Pneumocystis*, *Toxoplasma* és *Leishmania* fertőzések esetén is. A pentamidin hatékonyságát azonban limitálja, hogy nem jut át a vér-agy gáton, ezért az álmokör kezelésére csak a betegség korai fázisában alkalmas, amikor a kórokozó még nincs jelen a központi idegrendszerben. Emellett számos mellékhatása lehet, mint diabetes mellitus, hipoglikémia, sokk, szívizomgyulladás, vesekárosodás. További hátránya, hogy szájon át nem alkalmazható.

Kutatócsoportunk korábban kimutatta, hogy a pentamidin humán sejtekbe történő felvételét az Organikus anion transzporter polipeptid 1A2, OATP1A2 (gén név: SLCO1A2) képes elősegíteni. Az OATP1A2 egy solute carrier-típusú membránfehérje, amely szerves molekulák, többek között számos gyógyszer sejtbeli felvételét facilitálja. Munkám során a pentamidin hat analógjának kölcsönhatását teszteltem az OATP fehérjecsald két tagjával, az OATP1A2 és OATP2B1 fehérjékkel, melyek többek között a vér-agy gát endothel sejteiben expresszálódnak, és a farmakokinetika fontos meghatározói.

Kísérleteim során a vegyületek transzporterekkel való kölcsönhatását a kutatócsoportunk által kifejlesztett fluoreszcens módszerekkel jellemeztem. Szintén vizsgáltam, hogy a vegyületek toxikusak-e a humán modell sejtekre és azt befolyásolja-e az OATP1A2 és OATP2B1 fehérjék jelenléte. Áramlási citometriával annexin V kötődés teszteket végeztem a toxikus vegyületek hatásmechanizmusának megértése érdekében.

Kísérleteim alapján a tesztelt vegyületek, a pentamidinhez hasonlóan, az OATP1A2 transzporter szelektív szubsztrátjai, amelyeket az OATP2B1 nem szállít. Eredményeim elősegítik az új antiparazita vegyületek *in vivo* sorsának előrejelzését, mint toxicitás, felszívódás és eloszlás, ezzel előmozdíthatják hatékonyabb gyógyszerek fejlesztését. A tesztelt vegyületek és az OATP1A2 közötti kölcsönhatásból pedig szerkezet-aktivitás összefüggéseket vonhatunk le, amelyek célzott OATP1A2 szubsztrátok vagy inhibitorok tervezését segítik elő.

A malária korokozó, *Plasmodium falciparum*, genomi uracil jelenlétének, és eredetének molekuláris vizsgálata

Hegedűs Márk, IV. évf. (BSc)

Témavezető: **Izrael Richárd** tudományos segédmunkatárs
HUN-REN TTK EI Genom Metabolizmus Kutatócsoport, SzTE
Konzulens: **Dr. Vértessy G. Beáta** egyetemi tanár, az MTA lev. tagja
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

A *Plasmodium falciparum* a malária egyik legveszélyesebb kórokozója, amely évente több százezer ember halálát okozza világszerte. Az egysejtű parazita az *Apicomplexa* protiszta fajokra jellemző komplex életciklussal rendelkezik, emellett a parazita genomja egyedülálló jellemzőkkel bír. Az egyik legmeghatározóbb tulajdonsága az extrém magas AT-tartalom, ami az eukarióta organizmusok között az egyik leginkább eltérő bázispár összetételnek számít. Ezen genomi tulajdonságok miatt, a kutatók arra a következtetésre jutottak, hogy a magas AT-tartalom mögött egy evolúciós mutációs torzulás áll, amely a parazita számára egyfajta adaptív evolúciós előnyt jelenthet. Ez az előny nagy mértékben szerepet játszhat a parazita genetikai változatosságában.

A mutációs torzulás mögött álló mechanizmus megértése végett kutatócsoportunk elkezdett fókuszálni az egyik leggyakoribb bázisszintű mutáció, az uracil jelenlétére. Korábban kimutatásra került, hogy a parazita megemelkedett uracil szinttel rendelkezik megannyi vörösvértesten belüli élet stádiumban. Az uracil genomba történő beépülése több úton valósulhat meg az eukarióták között, jelen munkám során a citozin oxidatív dezaminációját vizsgáltam meg, azon belül is egy újonnan azonosított citozin dezamináz enzimre helyezve a hangsúlyt. Elsődleges célkitűzésem a *P. falciparum*-ból származó U-DNS szekvenálási eredmények értelmezése és molekuláris magyarázata. A vizsgálat eredménye során erős uracil dúsulást figyeltem meg a felszíni antigéneket kódoló var gének genomi lókuszaiban. A céloom ezzel a munkával egy lehetséges uracilosodási mechanizmus feltárása, amely magyarázatot adhat a var gének kitüntetett uracilosodás mintázatára. Ehhez elsőként homológia keresés és AlphaFold modellezés alapján sikerült azonosítanom kettő enzimet, amelyek potenciálisan citozin dezamináz aktivitással rendelkeznek. A modellezés alapján a fehérjék egy komplexet képeznek, melyek magasfokú hasonlóságot mutatnak más, az irodalomban leírt ún. Adenosine deaminase acting on tRNA (ADAT) enzimekkel, ezért az azonosított fehérjekomplexet PfADAT2/3-nak neveztük el. A kísérleteim során szeretném megvizsgálni, hogy az általam azonosított PfADAT2/3 fehérje komplex is rendelkezik-e hasonló aktivitással, magyarázva a lehetséges uracilosodási mintázatot a malária parazitában. Továbbá szeretném karakterizálni a fehérje DNS másodlagos szerkezet preferenciáját is, amely magyarázattal szolgálhat a var génbe irányított uracil dúsulás mechanizmusára.

Élelmirost-összetevők szerkezetalakító szerepének vizsgálata hajdina- és kölesalapú élelmiszer-mátrixokban

Sznopka Liliána Kata, I. évf. (MSc)

Orosz Csenge, IV. évf. (BSc)

Témavezető: Dr. Németh Renáta egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

Az élelmi rostok fontos szerepet töltenek be táplálkozásunkban, köszönhetően számos előnyös, részben tudományosan is alátámasztott egészségügyi hatásuknak. Fő forrásaik közé tartoznak a különféle gabonafélék, melyek technológiai és táplálkozástani szempontból legjelentősebb rostösszetevői az ún. arabinoxilánok (AX) és a β -glükánok (BG). Ezen rostalkotók hatását számos tanulmányban vizsgálták már sikeérfehérjéket (glutén) tartalmazó búza és rozs alapú mátrixokban, azonban gluténmentes rendszerekre nézve kevés információ áll rendelkezésre az irodalomban. Kutatómunkánk célja AX és a BG adagolásának és/vagy inkorporációjának vizsgálata hajdina és köles alapú gluténmentes mátrixokban, annak érdekében, hogy mélyebb betekintést nyerjünk az élelmi rostok szerkezetalakító szerepébe sikeérfehérjék hiányában. A dagasztási tulajdonságokat micro-doughLAB készülékkel, a viszkózus tulajdonságok alakulását pedig gyors viszkoanalizátorral (RVA) vizsgáltuk. A technológiai vizsgálatok eredményeit fehérjeösszetételi (SDS-PAGE), elektronmikroszkópos és ferulasav tartalom mérésekkel egészítettük ki.

A dagasztási tulajdonságok vizsgálatakor a BG tartalom növelése mind a köles-, mind a hajdinatészta esetén konzisztencia növekedést okozott, míg a csirizesedési tulajdonságok vizsgálatakor jelentős különbség mutatkozott a két mátrix viselkedésében. Hasonlóan, eltérő viselkedés mutatkozott a hajdina és köles mátrixokban AX-inkorporáció esetén, melyet redukció és reoxidáció alkalmazásával végeztünk. Az AX képes lehet oxidatív körülmények között keresztkötések létrehozására ferulasav oldalláncain keresztül a fehérjék tirozin aminosavaival, így feltételezhetően sikeérhálózhoz részben hasonló polimer szerkezet létrehozására. Az eltérő viselkedés a két alapanyag makromolekuláris összetételének, különösen a fehérjeösszetétel különbözőségével magyarázható. Az SDS-PAGE-vizsgálat eredményei részben igazolták az AX-molekulák és a fehérjék közötti kölcsönhatásokat, ellentétben a szabad ferulasav tartalom változásával.

Eredményeink rámutattak arra, hogy a rostkomponensek jellemzői mellett a vizsgált mátrix tulajdonságait is figyelembe kell venni a rostok funkcionalitásának vizsgálatakor.

Kutatásunk a Kulturális és Innovációs és Minisztérium ÚNKP-22-4-II-BME-129 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült. A kutatás kapcsolódik továbbá A TKP2021-EGA-02 számú projekt szakmai céljainak megvalósításához.

Homológ rekombinációval géneditált sejtek azonosítására szolgáló marker fejlesztése

Tóth Péter, V. évf. (BSc)

Témavezetők: **Dr. Welker Ervin** tudományos tanácsadó
HUN-REN TTK EI Génreguláció Kutatócsoport
Dr. Hajdinák Péter egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék
Konzulensek: **Kulcsár Péter István** tudományos munkatárs
HUN-REN TTK EI Génreguláció Kutatócsoport
Bakos Éva tudományos főmunkatárs
HUN-REN TTK EI Gyógyszerrezisztencia Kutatócsoport
Krausz Sarah Laura tudományos segédmunkatárs
HUN-REN TTK EI Génreguláció Kutatócsoport

Célzott nukleázokkal lehetőségünk nyílik a genom pontos és hatékony módosítására. Ezen munkálatokat a Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) associated proteinek (Cas) felfedezése rendkívül megkönnyítette. Az általuk létrehozott kettős száltörések felhasználhatóak homológ rekombináción (HR) alapuló géneditálásra, amennyiben a megfelelő homológ karokkal rendelkező donor plazmidot is biztosítjuk a sejtek számára. HR-val pár bázistól akár több ezer bázis hosszú módosításokat is be lehet vinni a genomba, azonban viszonylag alacsony hatékonysággal, minthogy ez a hibajavító útvonal emlős sejtekben kevésbé preferált. A terápiás szempontból kiemelten érdekes őssejtekben és az indukált pluripotens sejtekben (iPSC), különösen alacsony a HR editálás hatékonysága, ami nagyon munkaigényessé teszi, megnehezíti genomszerkesztett sejtvonalak létrehozását.

A klónozási lépés megkönnyítésére a jó klónokat dúsítani próbálják a populációban klónozás előtt. Transzfekciós markert használva, alacsony transzfekciós hatékonyság esetén 2-3-szoros dúsítás is elérhető. Surrogate markert használva, nagyon alacsony editálási hatékonyságok esetén valamivel nagyobb dúsítást is el lehet érni, de a létrehozandó módosítás és a marker kapcsoltságának a hiánya miatt így is túlságosan sok klón átvizsgálása szükséges néhány jó klón azonosításához.

Mi egy olyan módszert fejlesztünk ki, ahol a marker jelentősen szorosabban kapcsolt a módosításhoz, lehetővé téve, hogy néhány klón átvizsgálásával már azonosítani lehessen a jó klónokat. A kifejlesztett marker, FLINT (Fluorescent protein Linked INTein) lényege, hogy a donor plazmidban a kívánt módosítás mellett egy fluoreszcensen jelölt inteint is beépítünk a genomba. Transzlációt követően az intein a fluoreszcens fehérjével együtt kivágódik, összeilleszti a célfehérjét, és markerként szolgál azon sejtek megjelölésére, amelyekben a célzott HR megtörtént. Így fluoreszcencia alapján szortolni lehet a megfelelően editált sejteket. Az eddigi kísérletek alapján a markert tartalmazó sejtek akár 88 %-a tartalmazta a kívánt módosítást is.

Az onkogén KRas fehérjék kölcsönhatásainak vizsgálata

Emődi Nikolett, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Nyíri Kinga** egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszer tudományi Tanszék

A humán daganatos megbetegedések jelentős hányadának kiváltó oka a Ras gén funkcióvesztéssel járó mutációja [1]. A Ras fehérjecsalád tagjai a KRas fehérjék, amelyek GTPáz aktivitásuknak köszönhetően képesek a jelátviteli útvonalak szabályozására, ezáltal részt vesznek a sejtek proliferációs és osztódási folyamatainak irányításában. Működésüket segítik a GAP (GTPase activating protein) fehérjék, melyek nagyságrendekkel képesek megnövelni a GTP GDP-vé történő hidrolízisét. A KRas fehérjék aktív centrumában történt mutáció esetén azonban a GAP fehérje KRas-aktivációs hatása jelentősen gyengül, ami gátolja a sejtek megfelelő működését, így az kontrollálatlan sejtosztódáshoz és daganatos megbetegedések kialakulásához vezet. A közelmúltban felfedezték, hogy az RGS3 fehérje képes a mutáns KRas fehérjékhez is kötődni és a GAP-nál nagyobb mértékben aktiválni azokat, azonban fiziológias működést ez sem képes visszaállítani [2].

A KRas jelátvitel helyreállítására már több megközelítéssel is törekednek, az inaktív GDP-kötött állapotot rögzítő kismolekulás terápiát már alkalmazzák is az orvosi gyakorlatban. Azonban a kezdeti tapasztalatok azt mutatják, hogy ezen kezelés hatására viszonylag gyorsan rezisztencia alakul ki a daganatokban. Ezért a KRas mutációt hordozó sejtek működésének helyreállításához további kutatások és új megközelítések szükségesek. [3] A KRas mutánsok és a GAP, illetve RGS3 fehérjék kölcsönhatásának vizsgálatával új hatásmechanizmusú KRas jelátvitelt szabályozó molekulák fejleszthetők. Kutatásom során ezeket a kölcsönhatásokat vizsgáltam.

Kulcsfontosságú szerepe ellenére a KRas GAP katalizálta hidrolízisének mechanizmusa még jelenleg sem tisztázott. Egy kollaboráció keretén belül munkatársaim *in silico* QM/MM szimulációkkal felállítottak egy modellt, amelynek segítségével szisztematikusan olyan GAP mutánsokat terveztek, amik képesek voltak aktiválni a leggyakrabban előforduló KRas mutánsokat (G12C és G12D) [3]. Annak érdekében, hogy ezt a modellt a gyakorlatban is próbára tegyem bakteriális expresszióval előállítottam a KRas G12D fehérjét, illetve a szimulációval kapott legígéretesebb GAP variánsokat (L902E, L902Q, R903A és R903Q). A segédfehérjék hidroláz aktivitásra gyakorolt hatását MESG-PNP enzimaktivitásmérő esszé segítségével követtem nyomon. Emellett kölcsönhatásukat bioréteg interferometriás módszer segítségével vizsgáltam. Kutatásom részét képezte az RGS3, GAP-jellegű fehérje KRas G12D-re gyakorolt hatásának vizsgálata. Ennek elvégzésre szintén az enzimaktivitást mérő és bioréteg interferometriás módszert alkalmaztam. Kísérletet tettem továbbá a KRas-RGS3 fehérje komplex kristályosítására.

Irodalom

1. Yang, H *et al.* *Cancer Commun.* 43, 42–74 (2023)
2. Li, C. *et al.* *Science* 374, 197–202 (2021)
3. Berta, D. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 145 (37), 20302–20310 (2023)

A biofilm növekedése ivóvízzel keringtetett HDPE zárt csőrendszerben és ennek műszeres monitorozása

Golyán András Péter, III. évf. (BSc)

Témavezető: **Dr. Hős Csaba** egyetemi tanár
BME Hidrodinamikai Rendszerek Tanszék

A biofilmképződés a csővezetékben olyan folyamat, amely során mikroorganizmusok (a kutatás esetében a vizsgált mikroorganizmus egy *Pseudomonas* faj) polimeranyagból készült mátrixban, vagy fémfelületen telepednek le és szaporodnak el, összefüggő réteget alkotva. Kutatásunk során HDPE (High Density Polyethylene) csővezeték rendszerben került keringtetésre az ivóvíz. Egy perisztaltikus pumpával volt ellátva a rendszer ami változtatható frekvencián tette lehetővé a közeg áramoltatását, ez egy fontos pillére volt a kutatásnak. A mérések alatt folyamatosan vizsgált paraméterek voltak például: pH, oldott oxigén, vezetőképesség, a közegben áramló részecskék mérete és koncentrációja, turbiditás stb.. Folytonos monitorozással a célunk az volt, hogy a későbbiekben egy akár Budapest méretű város vízhálózatára is modellezéssel kiterjeszthető legyen az ilyen módon gyűjtött információ, és ezáltal elkerülhető legyen ilyen bakteriális biofilm képződése. A mérés kivitelezésének módja egyedülálló a szakterületen. Méréseinket komoly módszertani fejlesztés előzte meg, hiszen a témával a tanszék (Hidrodinamikai Rendszerek Tanszék) nem először foglalkozik. A mérések konzisztensen, előre jól megfontolt módszerekkel és rendszerben történtek.

Sugárérzékenység mérése cervix tumoros betegekben, a RILA-módszer finomhangolása

Tar Andrea-Viktória, III. évf. (BSc)

Témavezetők: **Dr. Sándor Gyöngyvér Orsolya** sugárbiológus

Országos Onkológiai Intézet, Klinikai Sugárbiológiai és Onkocitogenetikai Osztály

Dr. Jurányi Zsolt osztályvezető főorvos

Országos Onkológiai Intézet, Klinikai Sugárbiológiai és Onkocitogenetikai Osztály

Konzulens: **Dr. Sveiczter Ákos** egyetemi docens

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

A sugárterápia a betegek különböző sugárérzékenysége miatt az esetek 5–10%-ban súlyos mellékhatásokat okoz. Jelenleg nincs olyan módszer, amivel vizsgálni lehetne a sugárérzékenységet. A **Radiation Induced Lymphocyte Apoptosis (RILA)** azonban ígéretes klinikai módszernek tűnik a sugárérzékenység kimutatására. A módszer hátránya, hogy a határértékek betegcsoportonként és centrumonként változhatnak, ezért TDK-munkám során célom volt a módszer határértékének beállítása, a munkafolyamatok hatékonyságának javítása és klinikai validálása cervix tumoros betegekben.

84 definitív radiokemoterápiára előjegyzett beteg vérmintájának mérési eredményét dolgoztam fel, hogy mekkora a sugárzás (8 Gy) okozta apoptózis mértéke CD8⁺ és CD4⁺ fehérvérsejtek esetében. Jelenlegi határértékeim -0,03% CD8⁺ limfocitákra és 0,28% a CD4⁺ fehérvérsejtekre. Egyetlen inkubációs idő sem befolyásolta a RILA értékét a CD8⁺ RILA értékekre nézve, azonban CD4⁺ RILA esetében a posztirradiációs idő növekedése változtatott a RILA értékén. Teszteltem a módszer régóta vitatott CO₂-os tenyésztési lépésének szükségességét. Folyamatban van az úgynevezett preirradiációs idő elhagyásának tesztelése, és így a teljes teszt 4 napról 3 napra való rövidítése, annak érdekében, hogy a módszert könnyebb legyen klinikai gyakorlatba emelni. Eddigi eredményeim alapján a módszer hasonló eredményeket mutat, mint a historikus kontroll (7,4% CD8⁺ RILA). Azonban a mellékhatásokkal való validálás fog választ adni a felhasználhatóság kérdésére. Vizsgáltam a sugárkezelés kiváltását bleomycinnel, hogy ne vegye el a vizsgálat a besugárzók gépidejét a betegek kezelésétől, illetve, hogy olyan laborok is átvehessék a vizsgálatot, akiknek nincs módjukban besugározni a vérmintákat.

Kíséreleteim eredményeként megállapítottam a határértékeket cervix tumoros betegek esetében. Bizonyítottam, hogy elhagyható a CO₂ a limfociták tenyésztése során, és hogy a RILA eredményeket nem befolyásolják a különböző inkubációs idők CD8⁺ limfociták esetében. Továbbá ígéretesnek tűnik a bleomycin 70 és 80 µg/ml koncentrációban (5 órán át alkalmazva 24 órával a minták feldolgozása előtt) a minták besugárzásának kiváltására. Eredményeimet azonban még validálni kell a mellékhatásokkal, ami a kétéves nyomon követés végén lehetséges.

A farmakológiai aszkorbát és a klorokin együttes hatásának vizsgálata

Szabados Larina Mária, I. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Hajdinák Péter** egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszer-tudományi Tanszék

Konzulens: **Makk-Merczel Kinga** tudományos segédmunkatárs
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszer-tudományi Tanszék

A 20. század elején a Nobel-díjas Ottó Heinrich Warburg megállapította, hogy a különböző eredetű rákos sejteknek más a glükóz-anyagcseréjük, sokkal nagyobb glükózfogyasztással bírnak, mint a normális sejtek. A rákos sejtek hibrid metabolikus állapotuk miatt számos stressztényezőhöz képesek alkalmazkodni, ez a Warburg-effektus, mely lényege, hogy az oxidatív foszforiláció és glikolízis egy időben játszódik le. A humán tumorok jelentős részében megfigyelhető a RAS fehérjecsalád tagjait aktiváló mutáció, mely következtében megváltozik a sejtek túlélésének, proliferációjának, differenciációjának folyamata. Többek között a KRAS izoforma mutációja is kimutatható számos daganatos megbetegedésnél, például a hasnyálmirigy ductalis adenokarcinómánál (PDAC), a vastagbél- és tüdődaganatoknál. Ez utóbbi jelentős szerepet játszik az imént említett Warburg-effektus kialakulásában, hiszen kimutatták a KRAS mutáns sejtekben a piruvát-kináz M2 enzim hiperaktivációját, ami egy onkogén transzkripció faktoron keresztül indukálta a glükóz-transzporter GLUT1 expressziót. Kutatócsoportunk a közelmúltban felállított egy matematikai modellt, mellyel leírhatók a KRAS mutáns rákos sejtek metabolizmusát szabályozó főbb elemek. Kutatócsoportunkban korábban Bogárdi Leticia diplomamunkája keretében kipróbált egy, a fenti modell alapján prediktált ígéretes antitumor terápiás lehetőséget, amely a KRAS mutáns rákos sejtek metabolizmusát célozta. Az alkalmazott klorokin és aszkorbát kombinált kezelése szinergikus hatást váltott ki a KRAS mutáns PDAC sejtvonalakon. Dolgozatom célja a kombinált antitumor terápiás lehetőség hatásmechanizmusának vizsgálata volt. Megvizsgáltuk, hogy a KRAS mutáns PDAC sejtekben a Warburg-anyagcserére jellemző fokozott GLUT1 expressziót csökkenteni lehet-e a farmakológiai aszkorbát és a klorokin együttes alkalmazásával. Majd ezen kezelőszerek hatásmechanizmusát vizsgáltuk a KRAS jelátviteli útvonalra, a MEK/ERK fehérjék aktivitásának változását Western blot technikával. Kimutattuk, hogy a két szer kombinált kezelésével kiváltott szinergia nem függ a KRAS útvonaltól, így vizsgálatainkat KRAS mutációra nézve vad típusú rákos sejtek vizsgálatával folytattuk. Utóbbiakon életképesség-méréseket végeztünk, kombináltan kezelve a sejteket szinergikus életképesség-csökkenést figyeltünk meg, a sejtek elpusztultak. Továbbá a kezelőszerek hatását külön-külön is megvizsgáltuk. Igazoltuk, hogy a klorokin valóban gátolja az autofágiát, de úgy tűnik, hogy MIA PaCa-2 sejtekben citotoxicitását valamilyen egyéb, autofágia-független mechanizmuson keresztül fejt ki. Valamint bebizonyítottuk, hogy a farmakológiai aszkorbát MIA PaCa-2 sejtekben is a H₂O₂ termelődését keresztül éri el sejtölő hatását. Összefoglalóan a farmakológiai aszkorbát és a klorokin együttes alkalmazása egy nagy potenciállal bíró kombinált kezelés lehet nem csak a komoly prognózissal rendelkező KRAS mutáns tumorok esetében, hanem szélesebb körben, más típusú rákos sejteken is.

Engineering a recombinant live biotherapeutic product to treat inflammatory bowel disease

Jenőfalvi Ádám, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Hornyák Péter** szenior kutató
VRG Therapeutics Kft.

Konzulens: **Dr. Wunderlich Lívius** egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudományi Tanszék

Inflammatory bowel disease (IBD) is a collective term which mainly refers to two incurable immune mediated inflammatory conditions of the digestive system: Crohn's disease (CD) and Ulcerative colitis (UC). These two forms are characterized by chronic inflammation of the gastrointestinal (GI) tract and pose significant challenges for more than 6.8 million affected people worldwide. Current therapies mostly rely on non-specific immunosuppression which results serious side effects and low response rates, therefore, there is a pressing need for new, orally administered, less immunogenic, and more specific immunomodulators providing safe and effective treatment of IBD.

Effector memory T cells are pivotal players in the pathomechanism of CD and UC. Kv1.3 and KCa3.1 ion channels are differentially expressed in T cell subtypes which allows selective pharmacological modulation of T cell responses. The voltage-gated Kv1.3 channel in T lymphocytes is a validated therapeutic target for a range of autoimmune diseases including IBD. Selective pharmacological inhibition of Kv1.3 was proven to treat diverse autoimmune diseases in animal models (including IBD), without compromising the protective immune response provided by other subtype of T cells.

The goal of the project is to engineer a recombinant live biotherapeutic product (rLBP) with the aim of producing and secreting a highly specific Kv1.3 blocking peptide at the site of the inflamed bowel, to specifically inhibit effector memory T cells. To create this rLBP, first I designed, then assembled different expression constructs, also selected appropriate microbe strains as potential chassis organisms. Bacterial strains were transformed with the finalised and sequence verified expression constructs and the created rLBPs were then tested by various methods to show the presence of the produced peptide.

Zebrahal dUTPáz fehérje szerkezetének, fejlődésbiológiai szerepének és kölcsönhatásainak vizsgálata

Dombovári Dániel, IV. évf. (BSc)

Témavezető: Dr. Nyíri Kinga egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszer tudományi Tanszék

Konzulens: Perey-Simon Viktória Berta PhD-hallgató
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszer tudományi Tanszék

A zebrahal (*Danio rerio*) könnyű szaporíthatósága és áttetsző teste folytán az orvos-biológiai kutatásokban egyik leggyakrabban alkalmazott modellorganizmus, amely alkalmas humán szervi rendellenességek és betegségek kezelési lehetőségeinek *in vivo* kutatására [1]. Azonban nem irányult még kutatás a humán kemoterápiákban célpontként alkalmazott timidilát bioszintézis és dUTP metabolizmus vizsgálatára ebben az organizmusban [2].

A közelmúltban a kutatócsoportunk által fejlesztett módszerrel munkatársaim szokatlanul magas a dUTP szintet detektáltak zebrahal embrió sejtekben. Ez a legtöbb élőlényben a DNS hibajavító mechanizmusok túlműködését okozza és végső soron a genom töredezéséhez majd sejthalálhoz vezet [3], azonban a zebrahal embriókban ez fiziológias állapotnak tűnik. Kutatócsoportunk további vizsgálatokat folytatott, amelyek során humán dUTP nukleotidohidroláz (dUTPáz) enzimet juttattak az embriókba, aminek hatására a sejtekben lecsökkent a dUTP szint, de ugyanakkor az embriók halálához is vezetett. Fennáll a kérdés, hogy a sejthalál az alacsonyabb dUTP szint, vagy a humán dUTPáz valamilyen más káros mellékhatása miatt következett-e be.

Munkám célja a zebrahal és humán dUTPáz egymással való összehasonlítása és karakterizálása volt. Mivel a zebrahal dUTPáz enzim szerkezetéről még csak predikciós modellek állnak rendelkezésünkre, ezért célom volt a fehérje szerkezetének röntgenkristallográfiás felderítéséhez szükséges fehérjekristály előállítása. Ehhez a fehérjét sikeresen kristályosítottam. Emellett másik célom volt megvizsgálni, hogy a humán dUTPáz esetében inhibitorként ható Stl fehérje kölcsönhatásba lép-e a zebrahal dUTPázal és gátolja-e annak aktivitását, ugyanis amennyiben az Stl hatékony inhibitornak bizonyul, akkor hasznos lehet a dUTPáz szerepének felderítésére a zebrahal későbbi életszakaszaiban. A fehérjék komplexképződését termofluorimetriás, biorétegitinterferometriás és enzimaktivitás méréssel vizsgáltam és a két fehérje komplexének szerkezetmeghatározásához alkalmas kristályokat is előállítottam. Végül mutációkat terveztem az Stl-dUTPáz kölcsönhatás erősítésére, majd meghatároztam az így kapott módosított Stl fehérjék inhibíciós potenciálját.

Irodalom

1. Kari, G. et al. Clin Pharmacol Ther. 82 (1), 70–80 (2007)
2. Wilson, P. M. et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 11, 282–298 (2014)
3. Vértessy, B. G. et al. Acc. Chem. Res. 42, 97–106 (2009)

Kemoterápiás szerekkel indukált mutagenézis kimutatása 3D-PCR-rel

Mócza Levente András, III. évf. (BSc)

Témavezető: **Dr. Békési Angéla** egyetemi adjunktus
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszer tudományi Tanszék
HUN-REN TTK EI Genomi Metabolizmus Kutatócsoport

Konzulens: **Holub Eszter** tudományos segédmunkatárs
ELTE TTK Biológia Doktori Iskola

A kemoterápiás szereket a rákterápiában használják, mert hatékonyan elpusztítanak rákos sejteket, vagy előidéznek olyan biokémiai folyamatokat, amelyek a rákos sejtek pusztulását eredményezik. Sok kemoterápiás szer a DNS-szintézist gátolja, de vannak olyanok is, amelyek károsítják a DNS-t, mutagén hatásúak lehetnek. A DNS károsodása következtében a sejtben aktiválódnak a különböző javító mechanizmusok, és megpróbálják kijavítani a hibákat. Ha viszont a hibajavítás még több hibát generál, akkor a javító mechanizmus hiperaktiválódik, és citotoxikus intermedierek képződnek, amik sejthalált eredményeznek. Ennek a folyamatnak az előidézése viszont felhasználható a rákterápiában. Ilyen rákterápiás stratégia a timidilát bioszintézis gátlása is, mely egyrészt gátolja a DNS szintézist azáltal, hogy a szükséges dTTP építőkö termelődése gátolt, másrészt egy emelkedett dUTP/dTTP arány miatt az uracil DNS-be épülését serkenti, ami hibaként értelmeződik a javító mechanizmusok számára. Az uracil DNS-be épülését kettő kulcsfontosságú enzim hivatott megelőzni, illetve akadályozni: a dUTPáz és a timidilát-szintáz. Van kettő gyakran használt kemoterápiás szer, amelyek a timidilát-szintázal kölcsönhatásba lépnek, akadályozva funkcióját: az 5-fluoro-2'-deoxiuridin (5FdUR) és a Raltitrexed (RTX) antifolat. Ezek az ágensek a timidilát-szintáz gátlásával megemelik a dUTP/dTTP intracelluláris arányát, megnövelve a valószínűségét az uracil DNS-be épülésének. Bizonyos ágensek használata esetén DNS-javításban deficiens genetikai háttérrel másodlagos mutagenézist figyeltek meg, ami a terápiás szándékkal szemben katalizálja a tumorprogressziót, és drogrezisztenciát is okozhat. Az egyik leggyakoribb mutagén átalakulás a DNS-bázisok körében az ún. C→T átmenet, amely során a DNS-beli citozin uracillá alakul egy dezamináció eredményeként. Ahhoz, hogy pontosabban megértsük, milyen tényezőkön múlik a mutagén mellékhatás megjelenése, fontos lenne, hogy a C→T mutációkat hatékonyan ki tudjuk mutatni a genomi DNS-ben. Egy erre alkalmas, de bonyolult és drága módszer a genomszekvenálás. Kísérleteim célja volt egy PCR-alapú technika, a 3D-PCR beállítása és tesztelése 5FdUR-kezelt sejtekből (amelyekben az uracil-DNS-glikozilázok és a hibáspár-javítás gátolva voltak) izolált DNS-en, hogy egy egyszerűbb és gyorsabban kivitelezhető módszert találjak a C→T mutáció detektálására. A primerek beszerzése és a specificitás vizsgálata után elkészítettem a 3D-PCR-hez a templátokat agaróz gélelektroforézissel, majd a gélből izoláltam és tisztítottam őket. A PCR termékekkel több gradiens PCR-t is végrehajtottam, az ígéretesebbnek tűnő mintákkal egészen finom felbontású is. De nem volt észlelhető nagy eltérés a kezeletlen és 5FdUR-kezelt minták között. Néhány általam megfelelőnek minősített mintával qPCR-t hajtottam végre, hogy élő képet kapjak a termékek koncentrációjáról. Először a primerek hatásfokát derítettem ki, utána gradiens qPCR-t hajtottam végre egy megengedő és egy limitáló hőmérsékleten. Az amplifikációs és olvadási görbék mutattak eltérést a két hőmérséklet mintái között, és az 5FdUR-kezelt minták termékei a limitáló hőmérsékleten hamarabb feljöttek, mint a kezeletlenek, de be kellett bizonyosodni, hogy ez nem a tömegkülönbségből fakadt. Ezt agaróz gélelektroforézissel döntöttem el, és voltak főtermékek a pozitív kontroll esetében, amelyek megegyeztek, azaz lehetséges, hogy a kezelt minták limitáló hőmérsékleten való nagyobb aktivitása a C→T mutáció eredménye.

Heterociklusos kapszaicinoidok előállítása áramlásos kémiai rendszerekben

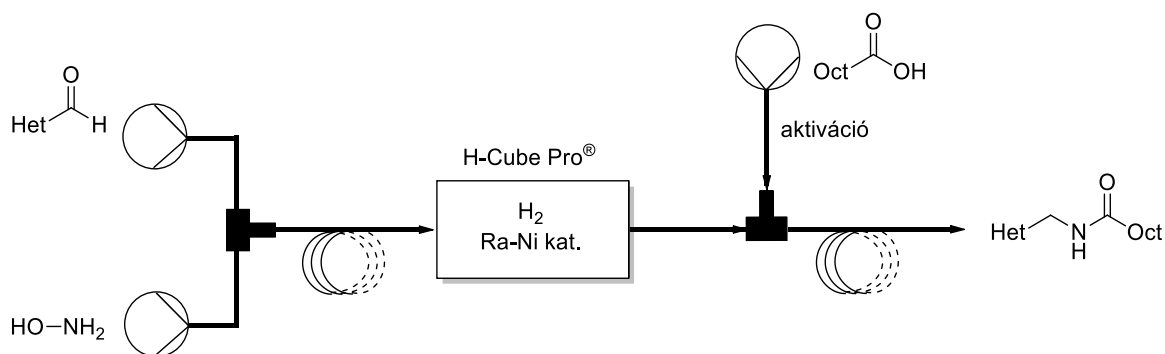
Gyöngyössy Ádám, IV. évf. (BSc)

Témavezető: **Dr. Bálint Erika** egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Konzulens: **Orosz János Máté** PhD-hallgató
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Kutatómunkám célvegyületei a heterociklusos kapszaicinoidok. Szubsztituált homociklusos analógjaik, a kapszaicin, valamint a nonivamid („szintetikus kapszaicin”) az irodalomban jól leírt és jellemzett vegyületek, gyakran használják őket az élelmiszer-, valamint a gyógyszeriparban egyaránt. Kutatómunkám során célul tűztük ki az irodalomban eddig még ismeretlen heterociklusos kapszaicin analógok előállításának tanulmányozását.

A heterociklusos kapszaicin-származékok előállítását három lépésben, egy áramlásos kémiai rendszerben kívántuk megvalósítani. Először a különféle heteroaromás karbaldehydekből kiindulva oximképzést valósítottunk meg Asia[®] folyamatos rendszerben, majd ezeket H-Cube Pro[®] folyamatos hidrogénező reaktorba vezetve heterociklusos metánaminokat állítottunk elő. Az aminokat preparálást követően aktivált nonánsavval reagáltatva *N*-acilezési lépésen keresztül jutottunk a heteroaromás nonánsavamidokhoz.



A reakciók optimalizálását modellreakciók segítségével végeztük, ahol több faktort (hőmérséklet, nyomás, tartózkodási idő) vizsgáltunk, a heterociklusos oximok redukciója esetében egy teljes, centrális kompozíciós terv segítségével azonosítottuk az optimális körülményeket. A reakciók végbemenetelét kromatográfiás (GC, HPLC) és tömegspektrometriás (LC-MS) módszerekkel ellenőriztük, a termékeket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk. A célvegyületek szerkezetének igazolásához ¹H-, ¹³C-NMR és nagyfelbontású tömegspektrometriás (HRMS) vizsgálatokat végeztünk.

Szilíciumtartalmú, poliuretánnal mikrokapszulázott ammónium-polifoszfát égésgátló komponens szintézise és vizsgálata

Tóth Bence, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Szolnoki Beáta** egyetemi adjunktus
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Konzulens: **Nguyen Thanh Thuy Tien** PhD-hallgató
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A mikrokapszulázott ammónium-polifoszfát (APP) – egy 3 az 1-ben felhabosodó égésgátló (IFR – *intumescent flame retardant*) rendszer – egy alkalmas adalék polimerek égésgátlására. Előnyei a módosítatlan APP-hez képest: szenesedő komponenst tudunk bevinni a rendszerbe; könnyebb adagolhatóság a feldolgozás során, APP védelme a kioldódás ellen, kompatibilitásának javítása.

Polipropilén (PP) égésgátlásánál pont egy ilyen, szenesedő komponenst tartalmazó égésgátló adalékra van szükség, hiszen égése során a szénhidrogén lánc önmagában nem szenesedik. Kutatómunkám során poliuretánnal (PU) bevont APP-mikrokapszulák PP-ben történő alkalmazását vizsgáltam. Céлом a PU-héj funkcionálása volt, amelyet 3-aminopropil-dietoxi-metilszilánnal történő módosítással kívántam elérni, ugyanis felhabosodó rendszerekben a szilíciumvegyületek alkalmasak a szenesedő réteg erősítésére.

Szilíciummal módosított, poliuretánnal bevont APP-mikrokapszulák égésgátló hatását UL94, oxigénindex (LOI), és kónikus kaloriméter (CC) tesztekkel vizsgáltam, és összehasonlítottam szilánózott poliuretán APP-vel alkotott fizikai keverékének égésgátló hatásával. A mikrokapszulák termikus bomlását termogravimetriásan (TGA), fizikai-kémiai tulajdonságaikat pásztázó elektronmikroszkóppal és FT-IR (Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia) mérésekkel vizsgáltam.

A polipropilén égésének hőkibocsátását mindkét égésgátló komponens egyformán késlelteti, valamint hőkibocsátási sebességének maximumát is azonos mértékben csökkentik. Könnyebb előállítás miatt a fizikaikeverék-típusú égésgátló adalék alkalmazása gazdaságosabb, viszont a mikrokapszulázott égésgátló adalék jó kiindulópontja lehet későbbi kutatásoknak.

Gyógyszergranulátum fluid szárításának szimulációja matematikai modell fejlesztésével

Kanizsai Léna, IV. évf. (BSc)

Témavezetők: **Dr. Nagy Brigitta** tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Gyürkés Martin Zoltán fejlesztő analitikus
Egis Gyógyszergyár Zrt.

A gyógyszeriparban gyakran alkalmaznak fluidizációs szárítást granulátumok szárítására. Ezek a berendezések gyorsan, hatékonyan és egyenletesen szárítják az anyagokat, ami csökkenti a minőségromlás veszélyét. Elterjedt alkalmazásuk ellenére a berendezések működése továbbra is kihívásokkal teli, különösen akkor, ha nincs megfelelő valós idejű visszacsatolás a folyamatban. Ez a hiányosság számos problémát okozhat, például a granulátum túlszárítása, túlmelegedése vagy túl magas maradék nedvességtartalmán keresztül felléphet energiavesztés, vagy az anyag tulajdonságainak romlása.

Ezen problémák elkerüléséhez fontos a szárítási folyamat pontos megismerése a tervezett minőség (QbD) elve szerint, valós idejű folyamatanalitikai eszközökkel való követése és a folyamat szabályozása. A matematikai modellezés segítségével számos folyamatszimuláció elvégezhető, ami a gyógyszeripar digitalizációja szempontjából előrelépést jelentene, mivel így csökkenthetnénk a gyógyszerüzemekben gyakran előforduló hosszú várakozási idők mennyiségét, lehetővé téve az eljárások zökkenőmentes végrehajtását.

Munkám során ezért matematikai modellt fejlesztettem egy ipari fluid szárító berendezés működésének leírására, amely segíthet egy gyógyszergranulátum szárításának optimalizálásában, szabályzásában, ezzel hozzájárulva a hatékonyabb szárítási eljáráshoz és az állandó termékminőség biztosításához. Egy egyfázisú modellt dolgoztam ki, mely a szárítás folyamán tudja becsülni a granulátumok nedvességtartalmának és hőmérsékletének időbeni változását. A modell paramétereinek becsléséhez üzemi gyártás során gyűjtött adatsorokat használtam fel. Ezek közül a legfontosabbak a granulátumok valós időben közeli-infravörös (NIR-) spektroszkópiával mért nedvességtartalma, a granulátumok hőmérséklete, a szárító levegő relatív páratartalma, valamint a szárító levegő hőmérséklete és térfogatárama.

A megépített modellt ezután felhasználtam virtuális kísérlettervek elvégzésére, a gyártási paraméterek (szárító levegő térfogatárama, nedvességtartalma) és az időjárás okozta páratartalom-változás granulátum minőségére gyakorolt hatásának feltérképezésére. Ezek alapján modell-alapú szabályzási, visszacsatolási módszerek is javasolhatók a termékminőség állandó értéken tartására és a szárítási folyamat hatékonyabbá tételéhez.

A felépített modell így jelentősen hozzájárulhat egy konkrét gyógyszerkészítmény minőségének állandóan tartásához, a gyártás hatékonyabbá tételéhez. Továbbá a felépített modell – a paraméterbecslés elvégzése után – egyéb fluidizációs szárítási folyamatokban is hasznosulhat.

Spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok és analógjainak előállítása

Németh Áron Soma, IV. évf. (BSc)

Témavezető: **Dr. Bálint Erika** egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Konzulens: **Rávai Bettina** PhD-hallgató
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Kutatómunkám során célul tűztük ki új spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok és spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátok multikomponensű szintézisét. A célvegyületek három fontos farmakofór szerkezeti egységből (spirooxindol, dihidropiridin és biszfoszfónat vagy dikarboxilát) tevődnek össze, melyek számos biológiailag aktív vegyületben megtalálhatók és a gyógyászatban is nagy jelentőséggel bírnak.

Munkám első felében a spirooxindol-dihidropiridin-biszfoszfónatok előállítását különböző izatinok, primer aminok és β -ketofoszfónatok Hantzsch-típusú reakciójával kívántuk megvalósítani mikrohullámú körülmények között. Először az izatin, butil-amin és dietil-(2-oxopropil)foszfónat modellreakcióját vizsgáltuk és optimalizáltuk. Ezt követően a reakciót különböző izatinokra (5-fluor-, 5-bróm-, 6-klór-, 7-trifluormetil-, illetve *N*-metilizatin), primer aminokra (anilin, etanolamin, ciklohexil-amin), valamint egy további β -ketofoszfónatra [dimetil-2-oxopropil)foszfónat] kiterjesztve, új, az irodalomban nem ismert származékokat szintetizáltunk. Célunk volt a kapott termékek kipreparálása, valamint teljes analitikai jellemzése is. Továbbá kísérleteket tettünk a lehetséges reakcióutak feltérképezésére is.

Kísérleti munkám másik felében az előbb említett célvegyületek *C*-analógjait, a spirooxindol-dihidropiridin-dikarboxilátok szintézisét tanulmányoztuk. Az izatin, anilin és acetecetészter alapreakciójának optimalizálása során több intermedier keletkezését tapasztaltuk, így a reakció körülményeinek alapos változtatásával igyekeztünk a céltermékre nézve szelektívvé tenni a reakciót.

Folyamatos heterogén kristályosítás fejlesztése hatóanyagmorfológia javítására

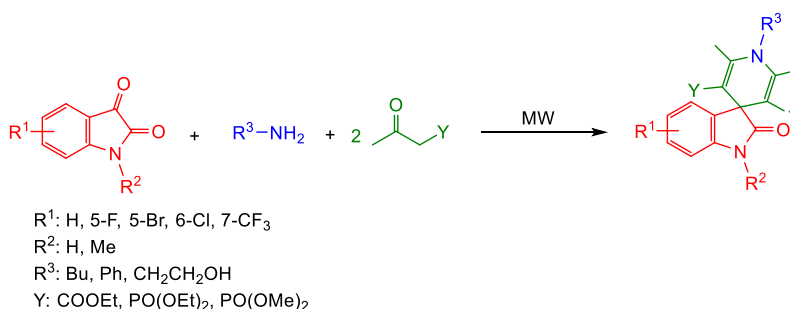
Lőrincz Zsolt, I. évf. (MSc)

Témavezető: Dr. Pataki Hajnalka egyetemi adjunktus
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Konzulens: Stoffán György Nimród PhD-hallgató
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A kristályosítás a gyógyszeriparban az egyik leggyakrabban alkalmazott tisztítási eljárás, amelyen a forgalomba hozott kismolekulás gyógyszerhatóanyagok 70 %-a előállításuk során legalább egyszer keresztülmegy. Ezen feldolgozási lépés meghatározza a keletkező kristályok tisztaságát és alapvető fizikai tulajdonságait (kristályszerkezet, kristályalak, -méret és -eloszlás). Így hatással van a szilárd hatóanyag biohasznosulására és technológiai feldolgozhatóságára egyaránt. Ezen belül a segédanyagok jelenlétében végzett heterogén kristályosítás egy innovatív és egyben komplex módszer a termékkristályok morfológiájának célzott módosítására. Számos szakirodalmi cikk ismerteti a technológia alkalmazásában rejlő lehetőségeket, melyeket ezidáig leginkább szakaszos üzemmódban valósítottak meg. Az eljárás mechanizmusainak megértése és egyben folyamatos technológiai megvalósítása azonban eddig kiaknázatlan komoly gazdasági előnyökkel járhat.

Kutatómunkám során a formulációs segédanyagként használt polivinilpirrolidon (PVP-K12) polimer hatását vizsgáltam a refluxbetegség ellen alkalmazott famotidin hatóanyag kristályosításában. Célom egy folyamatos üzemű segédanyagos kristályosítás fejlesztése a segédanyag termékmódosító hatásának (polimorfia kontrol, kiváló gördülékenység) kiaknázásával. A folyamatos üzemű kísérletekhez elengedhetetlen volt a szignifikáns folyamatparaméterek meghatározása. Ehhez egy 2^{4-1} részfaktortervnek megfelelően duplikált falú, szabályozott üvegkristályosítóban végeztem szakaszos kísérleteket, melyben a folyamatparaméterek (adagolási sebesség/tartózkodási idő, keverési sebesség, segédanyag mennyisége és bukógát jelenléte) termékmennyiségre és minőségre gyakorolt hatását tanulmányoztam. A technológiafejlesztéshez szükséges hatóanyag-polimer kölcsönhatások jellemzését további 2^3 -os teljes faktoros kísérlettervvel végeztem. A rész- és teljes faktoriális tervek statisztikai kiértékelést követően meghatároztam az ideális folyamatparamétereket (2,5 m/m% PVP-K12, 20 ml/min adagolási sebesség, 400 RPM, bukógát nélkül és 60 °C kiindulási hőmérséklet), mellyel folyamatos heterogén kristályosítást valósítottam meg egy 3 testes tartálykristályosítóban. A kristályosítóban referenciaként polimer nélkül elvégzett kísérletben két polimorf módosulat volt jelen (Form A és Form B) kis termeléssel, az állandósult állapot elérése még hat tartózkodási idő elteltével sem sikerült. Ezzel szemben a PVP-K12 jelenlétében már az első tartózkodási idő után beállt az állandósult állapot, a termodinamikailag stabil Form A polimorfot megfelelő termeléssel és kiváló gördülékenységgel sikerült előállítanom.

A kísérleteket ^{31}P NMR spektroszkópiával, valamint tömegspektrométerrel kapcsolt kromatográfiás módszerrel (HPLC-MS) követtük, a termékeket flash oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, szerkezetüket ^1H - és ^{13}C -NMR-spektroszkópiás mérésekkel igazoltuk.



Dihidropiridin-származékok biomimetikus oxidatív átalakulásainak vizsgálata

Mohácsi Zsombor Márton, II. évf. (MSc)

Témavezetők: **Dr. Balogh György Tibor** egyetemi tanár

BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Konzulens: **Decsi Balázs** egyetemi tanársegéd

BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Gyógyszervegyületek fejlesztése során kiemelt jelentőségű a citokróm P450 enzimcsalád által katalizált oxidációs reakció vizsgálata. Szintetikus metalloporfirinek alkalmazásával ez a folyamat jól modellezhető. Korábbi munkám során több mint 100 gyógyszerhatóanyag átalakulását vizsgáltam metalloporfirin katalizálta biomimetikus oxidációban. A biomimetikus és irodalmi in vivo metabolitprofilokat összehasonlítva választottam ki a dihidropiridin vegyületcsaládot, amit részletesebben vizsgálni kívántam.

Ehhez kiválasztottam 9 dihidropiridin-alapvázal rendelkező gyógyszerkémiai szempontból releváns vegyületet, melyeken elvégeztem a metalloporfirin-katalizált biomimetikus oxidációt. Katalizátorként *mezo*-tetra(*para*-szulfoniloxifenil) vasporfirint (FeTPPS), míg oxidálószerként *terc*-butil-hidroperoxidot (*t*BuOOH) alkalmaztunk. A reakciókat a biológiai folyamatok szempontjából releváns 4 különböző pH értéken (2,7; 4,5; 6,5; 7,4) vizsgáltuk. Az optimális pH meghatározása után a szakaszos biomimetikus reakciót folyamatos áramú rendszerbe integráltam. A folyamatos áramú reakciót egy 5 faktoros (hőmérséklet, térfogatáram, porfirin koncentráció, szubsztrát koncentráció, oxidálószer koncentráció) kísérletterv mentén optimalizáltam az elérhető legnagyobb konverzió érdekében, a kiválasztott 3 vegyület esetében.

Tabletták hatóanyag-tartalmának vizsgálata gépi látási rendszerrel

Bánrévi Zoltán, IV. évf. (BSc)

Témavezetők: **Dr. Nagy Zsombor Kristóf** egyetemi docens

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Konzulens: **Mészáros Lilla Alexandra** PhD-hallgató

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Dr. Galata Dorián tudományos munkatárs

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A gyógyszeriparban az egyre inkább előtérbe kerülő folyamatos technológiák új analitikai módszerek megjelenését ösztönzik. A tabletták, mint kiemelkedő jelentőségű gyógyszerformák hatóanyag-tartalmának vizsgálata különösen fontos, ugyanis akár a páciens élete múlhat azon, hogy milyen minőségű készítményt kap kézhez. A jelenleg alkalmazott hagyományos, off-line módszerek nem integrálhatóak a folyamatfelügyelő és elemző rendszerbe (PAT), mivel időigényesek, nem biztosítanak valós idejű információt, destruktívak, valamint korlátozott számú mintáról képesek információt nyújtani. Ezért a hagyományos technológiákkal ellentétben, a gyógyszeripar modernizációjának keretében megjelenő korszerű eljárások során a folyamatok és a termék mélyebb megértésére, valós idejű követésére helyeződik a hangsúly.

Munkám célja bevonat nélküli, fehér színű hatóanyagot tartalmazó tabletták off-line és in-line, roncsolásmentes hatóanyag-tartalom vizsgálata gépi látási rendszerrel, UV megvilágítás alkalmazásával. A modell hatóanyag kiválasztását követően különböző hatóanyag koncentrációjú tablettákat állítottam elő, majd UV megvilágítás alkalmazásával képeket készítettem a mintákról. Referencia módszerként hagyományos UV-VIS spektrofotometriás méréssel határoztam meg a vizsgálandó paramétert. Az így kapott hatóanyag-tartalom, valamint a megfelelő színintenzitás adatpárok segítségével off-line és in-line felvett képek alapján is neurális háló alapú kalibrációs modelleket hoztam létre.

A létrehozott modellek jósági paramétereik alapján megfelelőnek bizonyultak. A hálók, mind off-line, mind in-line esetben 5% körüli relatív hibával képesek becsülni a hatóanyag-tartalmat az UV fényben készült képek kék színtkomponensének felhasználásával. Segítségükkel gyorsan, roncsolásmentesen, pusztán egyetlen kép alapján egyedi információ nyerhető a vizsgálandó tablettáról.

Összeségében elmondható, hogy a munkám során elért eredmények hozzájárulnak a gépi látási rendszerek gyógyszeripari alkalmazhatóságának fejlődéséhez. A bemutatott gépi látási megoldás hatékony alternatívája lehet a jövőben az iparágban hagyományosan alkalmazott analitikai módszereknek.

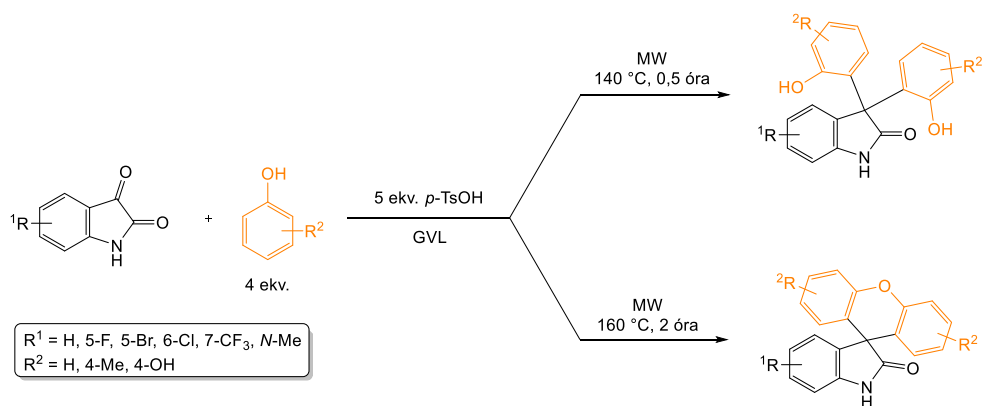
3,3-Diszubsztituált oxindolok előállítása és a termékek felhasználhatóságának vizsgálata

Steinsits Dániel, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Bálint Erika** egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Konzulens: **Rávai Bettina** PhD-hallgató
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Az oxindolalapú vegyületek ígéretes bioaktív tulajdonságaik miatt mára már számos gyógyszerkutatási téma fókuszpontjában állnak. Kutatómunkám során célul tűztük ki a 3,3-diaril- és a 3,3-spirooxindolok savkatalizált előállítását. Az irodalomban ismert eljárást környezetbarát szempontokat figyelembe véve kívántuk javítani, így a reakciókat mikrohullámú (MW) besugárzás hatására, egy „zöld”, környezetbarát oldószerben terveztük megvalósítani.



Először a reakció optimalizálást végeztük el izatin és *p*-krezol modellreakcióján keresztül, mely során több paraméter (hőközlési mód, hőmérséklet, reakcióidő, oldószer, katalizátor) hatását is vizsgáltuk. Az optimalizálás során a hőmérséklet és a reakcióidő változtatásával a reakciót a 3,3-diariloxindolok szelektív képződése felé kívántuk eltolni, továbbá célunk volt a 3,3-spirooxindolok képződését is maximalizálni.

A téma második felében az optimalizált körülményeket kiterjesztettük további izatinok (5-fluor-, 5-bróm-, 6-klór-, 7-trifluormetil-, illetve *N*-metilizatin) és fenolszármazékok (*p*-krezol, fenol és hidrokinon) reakciójára. A kísérleteket tömegspektrométerrel kapcsolt kromatográfiás módszerrel (HLPC-MS) követtük, a termékeket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, szerkezetüket ^1H - és ^{13}C -NMR-spektroszkópiás mérésekkel igazoltuk.

A termékek felhasználhatóságát modellreakción keresztül azido- β -ciklodextrinnel történő konjugálás során vizsgáltuk.

Microencapsulated ammonium-polyphosphate with polyurethane in polypropylene matrix

Yusifov Ziya, III. year (MSc)

Supervisor: **Dr. Szolnoki Beáta** Senior Lecturer
BME Department of Organic Chemistry and Technology
Consultant: **Thuy Tien Nguyen Thanh** PhD student
BME Department of Organic Chemistry and Technology

Owing to the lack of hydroxyl groups, polypropylene (PP) lacks charring ability while it is subject to burning. In this case, charring could be improved by incorporating flame retardants. Intumescent flame-retardant systems that provide acidic, carbonizing, and blowing agents can be used to increase the flame retardancy of PP. Ammonium polyphosphate (APP) is a widely used flame retardant that can be part of this type of system; however, the fact that it does not contain carbon itself necessitates the addition of a carbonizing element. In this study, APP was microencapsulated with polyurethane (PUR) using polymeric methylene diphenyl diisocyanate (pMDI), and two types of polyols, a glycerol-based and a glycerol-sorbitol-based. The microencapsulation reaction was performed with two different solvents, toluene and ethyl acetate, in the presence of different catalysts. The in-situ polymerization reaction was optimized by examining the effects of various conditions on parameters such as the PUR yield, shape of the microcapsules, and flammability of the products. The best composition was chosen to prepare PP composites with different additive contents (15%, 20%, 25%, 30%, and 35%). They were compared by flammability tests such as UL-94, Limiting Oxygen Index (LOI), and Cone Calorimetry (CC). In addition, Thermogravimetric Analysis (TGA), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), and Scanning Electron Microscopy (SEM) were performed to determine the influence of different additive contents on the final products, and the results were compared with those of pure PP and PP incorporated with neat APP. The results showed that, as the additive content increased, the flame retardancy of the composites improved.

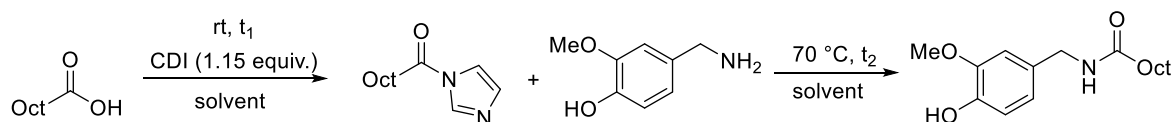
The scale-up synthesis of nonivamide and the complexation study of different capsaicinoids with various cyclodextrins

Ecaterina Revenco, BSc student, 4th year

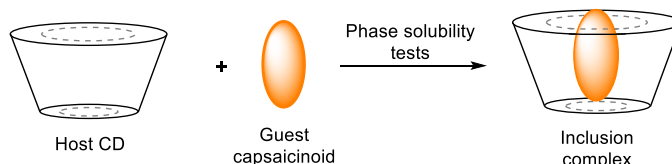
Supervisor: **Dr. Erika Bálint** Associate Professor
Department of Organic Chemistry and Technology
Consultant: **Bettina Rávai** PhD student
Department of Organic Chemistry and Technology

Cyclodextrins (CDs), as cyclic oligosaccharides are regularly applied as inclusion complexes in order to increase the solubility and bioavailability of poorly water-soluble APIs. Capsaicinoids are widely used as food additives, however, they can also be used as analgesics, and they are also promising in the treatment of prostate cancer and in plant protection. In general, capsaicinoids have low water solubility, which can be improved by their complexations with CDs.

The aim of our research work was the investigation of the inclusion complexations of different capsaicinoids (capsaicin, dihydrocapsaicin, nonivamide) with various substituted β -cyclodextrins (CDs). Scale-up synthesis of a famous capsaicinoid, called nonivamide, was performed to obtain a guest molecule for the further complexations. Synthesis consisted of two different reactions steps: the activation of the corresponding fatty acid and the *N*-acylation of the vanillyl amine compound. During this process, such reaction conditions as the role of the vanillyl amine hydrochloride salt and the free base form of vanillyl amine, the amount of the reagents, the reaction time and different solvents were investigated.



In the next part of our work, the inclusion complexations were studied. First, phase solubility tests were performed in order to find out the appropriate API and CD concentrations for the complexation reactions. With the optimal conditions in hand, we prepared several complexes.



The nonivamide synthesis was followed by mass spectrometer coupled column chromatography (HLPC-MS) and gas chromatography (GC). The phase solubility studies were analyzed by HPLC measurements and the complexes were studied by ¹H NMR and HSQC spectroscopy.

Tabletták felületi hibáinak felismerése és mechanikai tulajdonságainak becslése mesterséges intelligenciával

Diószegi Anna, IV. évf. (BSc)

Témavezető: **Dr. Galata Dorián László** tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Konzulens: **Ficzere Máté** PhD-hallgató
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Tabletták gyártása során különböző okok miatt hibás tabletták készülhetnek, melyek észlelése a jelenlegi mintavételezésen alapuló minőségbiztosítási módszerekkel nem valósítható meg hiánytalanul. A hibás tabletták felismerése és kiválogatása csökkentheti a termékviSSzahívásokat, biztonságosabb készítményeket eredményezve. Továbbá a jelenleg alkalmazott destruktív, off-line vizsgálati módszerek valós idejű alternatívával történő kiváltásával az összes elkészült tablettá mechanikai tulajdonságai becslhetővé válhat.

Munkám során azt feltételeztem, hogy egy gépi látáson és mesterséges intelligencián alapuló módszer képes lehet a tablettázási hibák felismerésére és kategorizálására. Először előállítottam a szükséges tablettákat, majd valós tablettázási hibákat modellező sérüléseket hoztam rajtuk létre. Ezt követően futószalagon elhaladó tablettákról készítettem felvételeket. A kapott képeket felhasználva megtanítottam egy objektumfelismerő algoritmust, majd egy független videófelvételre alkalmazva teszteltem a modellt.

Kutatómunkám során még azt is vizsgáltam, hogy eltérő préserő alkalmazásával készült tabletták törési szilárdsága és szétesési ideje meghatározható-e a felületükről készült képek alapján. Ehhez új tablettákat hoztam létre, majd mindkét oldalukról fényképeket készítettem. Ezeket alapul véve mesterséges intelligencia segítségével tablettákat különböző szétesési idő és törési szilárdság osztályokba soroltam be.

Eredményeim azt mutatták, hogy a gépi látást és mesterséges intelligenciát is alkalmazó rendszerek nagy pontossággal képesek voltak a kitűzött feladatok ellátására. A tablettázási hibák felismerése és kategorizálása 99,2 %-os pontosságú volt, valamint a rendszer az áteresztőképessége alapján könnyen integrálható egy gyógyszeripari gyártósorba. A mechanikai tulajdonságok alapján történő osztályozás a sikeressége miatt alkalmas lehet az off-line tesztek kiváltására. Ezen rendszerek segítségével az elkészült tabletták nem destruktív, 100%-os átvizsgálása megvalósítható, jelentősen javítva a gyógyszeripari minőségbiztosítás hatékonyságát.

Hisztidinjelölt enzimek szelektív rögzítési lehetőségeinek vizsgálata és optimalizálása

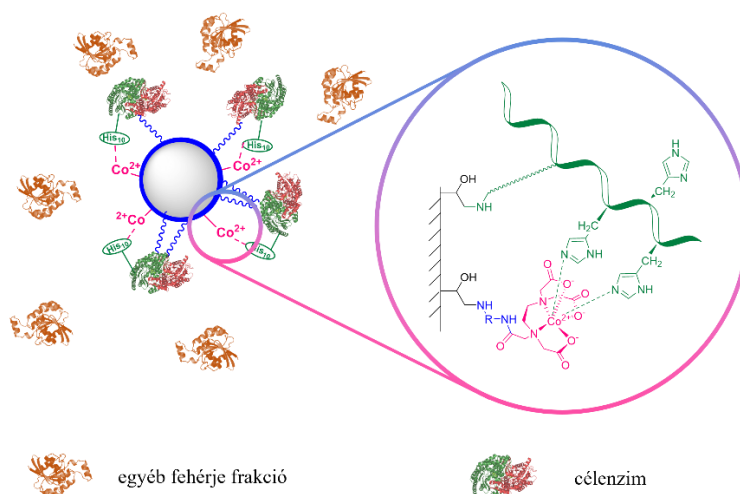
Zrinyi Anna, IV. évf. (BSc)

Témavezetők:

Dr. Bell Evelin egyetemi adjunktus
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Alács Bálint PhD-hallgató
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

TDK-munkám során célom volt a kutatócsoportban korábban alkalmazott szelektív enzimrögzítési módszerek részletesebb vizsgálata. A szelektív enzimrögzítés során hisztidinjelölt enzimeket rögzítettünk kevert felszínű polimer hordozókon. Korábban a csoportban végeztek már optimalizálási kísérleteket melyek során egy kereskedelmi epoxicsoportokat tartalmazó szilárd polimert módosítottak aminok és biszaminok keverékével, majd a biszaminokon keresztül fémionok komplexálására alkalmas csoportokat alakítottak ki. Ezt a munkát folytatva kiterjesztettem az alkalmazott felületmódosító ágensek körét és eddig egy enzimmal, a fodros metélő petrezselyemből származó fenilalanin ammónia-liázzal vizsgáltam a felületmódosítás hatását a kapott rögzített enzimkészítményekre.

Az enzimrögzítési módszer lényege, hogy a hisztidin jelöléssel ellátott rekombináns fehérjék szelektíven komplexet képeznek a felületen rögzített fémionnal, majd ezt követően kovalensen kapcsolódnak a hordozó epoxicsoportjain keresztül.



A rögzítés során minden esetben kobaltionkat alkalmaztam a fém-fehérje komplex kialakításához. A rögzítést követően a biokatalizátorokat a fenilalanin ammóniaeliminációs reakciójában vizsgáltam. Az eredmények alapján elmondható, hogy míg a biszaminok minősége alig befolyásolta az aktivitást, addig a monoaminok jelentős hatással voltak a végső biokatalizátor aktivitásra.

Fluoreszcens TRPA1-ligandum szintézise

Németh Csongor Gergely, IV. évf. (BSc)

Témavezető: **Dr. Ábrányi Balogh Péter** c. egyetemi docens, tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
HUN-REN TTK SZKI Gyógyszerkémiai Kutatócsoport

Konzulens: **Dr. Keserű György Miklós** egyetemi tanár, az MTA lev. tagja
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
HUN-REN TTK SZKI Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, csoportvezető

A XXI. század egyik legjelentősebb fejlődése a molekuláris biológia területén történik. A mikroszkópos és egyéb diagnosztikai módszerek folyamatos innovációja egyre nagyobb teret ad azok alkalmazásának a modern orvosi és gyógyszerkémiai kutatásokban, elősegítve a szervezetünkben lejátszódó folyamatok jobb megértését. Segítségükkel képesek vagyunk fehérjék soha nem látott módon történő vizsgálatára, kijelölve az utat a jövő felfedezései számára.

Kutatómunkám során sikeresen előállítottam egy TRPA1-fehérjére szelektív, kovalens jelölésére alkalmas fluoreszcens ligandumot, amelynek segítségével konfokális mikroszkóp alatt megfigyelhetővé vált az ioncsatorna. Továbbá, a ligandumhoz kapcsolt festékmolekulának köszönhetően lehetőség nyílik a szuperfelbontású mikroszkópos vizsgálatokra is. A kismolekula egy, a szakirodalomban megtalálható, kiváló affinitású linker, a JT010 módosításával jött létre. A JT010 származékot több lépéses szintézis során állítottam elő, majd egy cianin festék különböző analógjaival módosítottam. A Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetében TRPA1-expresszázó CHO-sejtvonalon végeztek mikroszkópos és biológiai vizsgálatokat a fluoreszcens ligandummal. Ezek alapján kiválasztottuk azt a variánst, amely megfelelő hidrofobitása révén képes áthatolni a sejthártya kettős lipidrétegén, és ezt követően kovalens kötést kialakítani a célfehérje intramolekuláris ciszteinjével.

Tudományos munkám eredményei hozzájárulnak a TRPA1-fehérje működésének jobb megértéséhez, amelyre immáron nem csak biológiai, hanem képalkotási módszerek is alkalmazhatóak.

Kutatások *Carex brevicollis*-ből izolált β -karbolinvázis alkaloidok totálszintézisére

Batizi Benedek, IV. évf. (BSc)

Témavezető: **Pollák Patrik** PhD-hallgató

Egis Gyógyszergyár Zrt.

Konzulens: **Dr. Keglevich Péter** egyetemi adjunktus

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A β -karbolinvázis vegyületek biológiai aktivitásuk miatt a mai napig kiemelt figyelmet kapnak a szerves kémia és gyógyszerkémia tudományágában, illetve az izolált alkaloidok szerkezetének igazolása terén. Ezeket figyelembe véve, több β -karbolinvázis alkaloid totálszintézisét tűztük ki célul, amelyek biztató farmakológiai aktivitást mutathatnak, és kutatásainkkal új, szintetikus útvonalakat szeretnénk kidolgozni ezeknek a vegyületek az előállítására.

Munkám során feladatom egy Dél-Európában őshonos növényből, a mérges sásból (*Carex brevicollis*) izolált négy különböző alkaloid totálszintézise volt. A kinyert vegyületek β -karbolinvázissal rendelkeznek. A (S)-brevikollin és brevikarin nagyobb, míg kisebb mennyiségben (S)-dehidrobrevikollin és homobrevikollin lett izolálva a kivonatból.

A racém brevikollint korábban a kutatócsoportomban előállították már, ezen a kidolgozott útvonalon indultunk el. Sikertelenül fontos intermediereket méretnövelt reakcióban előállítanunk, miközben több lépést optimalizáltunk. A legnagyobb sikeres sarzs 30 g triptaminból indult ki.

Sikertelenül magas termeléssel (99%) előállítani a brevikollin és dehidrobrevikollin prekurzorát is Suzuki-kapcsolással, innen 1-1 lépéssel eljuthatunk a célként kitűzött alkaloidokhoz.

Szintén egy lépésre kerültünk a brevikarin előállításától, szintézissor utolsó lépése az aminocsoport szelektív metilezése, amellyel megkaphatjuk a kívánt alkaloidot.

A homobrevikollin előállításához egy Suzuki-kapcsolás optimalizálása, piridingyűrű telítése, majd a nitrogénatom metilezése lehet célravezető.

A szintéziseim során sikertelenül több lépést optimalizálással az irodalminál magasabb termeléssel gyártani, valamint több új, irodalomban eddig még nem leírt vegyületet előállítani.

Egy fotokapcsolható molekuláris áramköri elem tervezése és szintézise

Bogner Marcell Márk, III. évf. (BSc)

Témavezetők: **Dr. London Gábor** kutatócsoport-vezető

HUN-REN TTK SZKI Funkcionális Szerves Anyagok Kutatócsoport

Kalapos Péter Pál tudományos segédmunkatárs

HUN-REN TTK SZKI Funkcionális Szerves Anyagok Kutatócsoport

Konzulens: **Dr. Hegedűs László** habil. egyetemi docens, tanszékvezető

BME Szerves Kémiai és Technológiai Tanszék

A komplex molekuláris elektronikai feladatok teljesítését célzó rendszerek napjaink egyik fontos kutatási területét képezik és komoly szintetikus kihívást jelentenek. Kutatócsoportunk által tervezett új egyenirányító egység a fotoreszponzív molekuláris kapcsolók, valamint, az ígéretes és érdekes elektronikai tulajdonságokkal rendelkező stabilizált antiaromás rendszerek kémiáját egyesíti. Munkám során egy ilyen molekula totálszintézisét dolgoztam ki a diarileténtípusú fotokapcsolók [1] és a dibenzopentalén-származékok [2] nyújtotta szintetikus platformon. A két megfelelően funkcionalizált, eltérő "feladatokat" teljesítő molekuláris építőelemet Ag/Pd katalitikus rendszerű Suzuki-keresztkapcsolási reakcióban rögzítettük C–C kötésen keresztül konjugált pozícióban. Az egyenirányító elem működése két egymásra ortogonális töltésáramlási irány biztosításában rejlik, melyek a reverzibilis fotokapcsoló egység által kontrollálhatók. A szintézis termékeként kapott molekula szerkezeti és működését igazoló jellemzését átfogó analitikai vizsgálatokkal igazoltuk, többek közt HRMS- és besugárzásos UV-Vis/NMR-mérésekkel kiegészítve. A fotokapcsolás hatását a dibenzopentalén lokális antiaromás jellegére elméleti kémiai számításokkal vizsgáltuk, továbbá a szinglett-exciton bomlásra való készségét is figyelembe vettük. A totálszintézis kidolgozása során a dibenzopentalén trialkil-szilil származékainak egy újszerű reaktivitását fedeztük fel. Ennek során a kulcsintermedierként kiemelendő dihalo-dibenzopentalén származékok rövid, grammos méretű szintézisének metodológiáját szélesebb szubsztrátkörre is kiterjesztettük.

[1] M. Irie, T. Fukaminato, K. Matsuda, S. Kobatake, *Chemical Reviews* **2014**, *114*, 12174–12277.

[2] T. Kuwabara, K. Ishimura, T. Sasamori, N. Tokitoh, M. Saito, *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20*, 7571–7575.

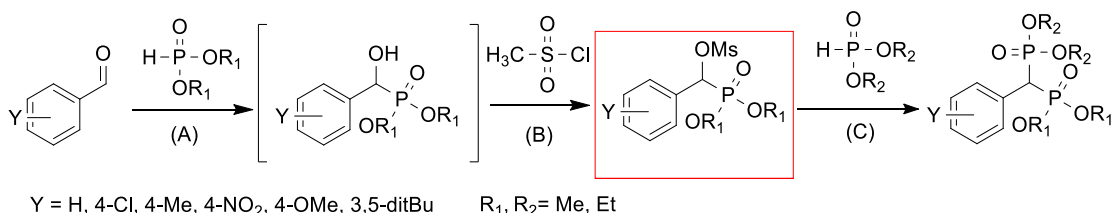
α -Metánszulfoniloxi-benzilfoszfónátok szintézise és vizsgálata**Debrei Márton, IV. évf. (BSc)**

Témavezető: Dr. Keglevich György egyetemi tanár
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Konzulens: Szalai Zsuzsanna PhD-hallgató
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Az osteoporosis és más csontbetegségek (pl. daganatok) gyógyszeres kezelésében igen gyakran alkalmaznak hidroxi-biszfoszfonsav-származékokat. Ezen vegyületeket általában a megfelelő α -szubsztituált karbonsavból kiindulva, foszforosavval és foszfor-trikloriddal megvalósított reakcióban állítják elő.

Chaozhong Li és munkatársai szerint [1] egy másik módszerrel one-pot reakcióban aldehidből és dialkil-foszfítból in situ képzett α -hidroxifoszfónátok keresztül is előállíthatók a hidroxi-biszfoszfonsav-származékok. A reakció során a hidroxilcsoportot metánszulfonil-kloriddal jobb távozó csoportra cserélték („B” reakció), majd az így létrejött mezilátot dialkil-foszfittal reagáltatva kapták – állításuk szerint – a megfelelő biszfoszfónátot („C” reakció). Az észterből azután szerintük hidrolízissel nyerhető az értékes dróvsav hatóanyag.



Azonban ezt az eljárást többszöri kísérlet után sem sikerült reprodukálnunk. Ezért azt terveztük, hogy a stabil mezilát intermediereket állítsunk elő és azokból induljunk ki.

Az irodalomban csak kevesen foglalkoztak a mezilát köztitermékek kipreparálásával és a vegyületek jellemzésével, ezért elsődleges célként ezen reakciók vizsgálatát, a termékek kinyerését és azok jellemzését tűztük ki célul.

A vizsgált reakciók („B” reakció) már szobahőmérsékleten, rövid idő alatt, szinte teljes konverzióval végbementek. Így összességében 10 mezilezett származékot szintetizáltunk, amelyek közül az irodalomban 9 még nem volt jellemezve. Ezen kívül előállítottunk 12 α -hidroxifoszfónátot, melyek közül 2 eddig még nem ismert, új vegyület. A vegyületek szerkezetének azonosítását ³¹P-, ¹³C- és ¹H-NMR, valamint tömegspektroszkópiás módszerekkel, illetve ahol szükséges volt az olvadáspont megadásával végeztük.

Előállított vegyületeinket a közeljövőben különböző tumoros sejtvonalakon citosztázis vizsgálatoknak is alávetjük majd. Kristályos vegyületeink egykristály röntgendiffrakciós analízise jelenleg folyamatban van.

A jövőben szeretnénk további változtatásan szubsztituált mezilát származékokat előállítani, valamint biszfoszfónáttá történő reakcióikat vizsgálni különböző körülmények között. Ezen kívül tervezzük a metánszulfoniloxi-benzilfoszfónátok rezolválását is.

[1] Li, C.; Yuan, C. Studies on Organophosphorus Compounds 68. A New and Facile Synthetic Approach to Alkylidenebisphosphonates. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1515–1516. doi:10.1016/S0040-4039(00)60333-7

Rodaminalapú, fotoindukált elektrontranszfer mechanizmus elvén működő feszültség szenzor molekulák fejlesztése

Horváth Zsófia, IV. évf. (BSc)

Témavezetők: **Dr. Cseri Levente** szenior vegyész
BrainVisionCenter Nonprofit Kft.
Dr. Kupai József egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A neurobiológia megértésének elengedhetetlen feladata a membránpotenciál változásának vizsgálata. Ennek megvalósítása érdekében a kutatási munkám során fluoreszcens feszültség szenzor molekulák fejlesztésével foglalkoztam. Számos szintetikus sikert értem el a témában, két irodalmi reprodukciót és öt új festéket állítottam elő kereskedelmi forgalomban kapható aromás aldehidekből, jellemzően Wittig- és Heck-reakciók segítségével. Megvalósítottam szén-nitrogén kötés kialakítását, valamint vizsgáltam szulfonsavcsoporttal szubsztituált rodaminszármazék előállítását számos körülmény között. Az elkészített molekulák célja két tényező vizsgálata. A donor szubsztitúciójának hatása fotoindukált elektron transzfer mértékére, ezáltal a fluoreszcencia intenzitásra, valamint egy szulfonsavat tartalmazó ionos lánc hozzákapsolásának befolyása a feszültség szenzor tulajdonságaira.

Előállítottam különböző káliumion koncentrációjú oldatot tartalmazó liposzómákat, mely segítségével imitáltam a membránpotenciált. Ezek alkalmazásával fluoriméteren teszteltem az elkészített feszültség szenzorokat. Működésük jobb megértése és fejlesztésük érdekében modelleztem a molekulákat és vizsgáltam a fluoreszcenciájukat kvantumkémiai számítások segítségével.

Pirazolszármazékok szintézise dehidroecetsavból

Hornyánszky Ágnes, II. évf. (MSc)

Témavezetők: **Dr. Kovács Péter** tudományos főmunkatárs

HUN-REN TTK SZKI Gyógyszerkémiai Kutatócsoport

Dr. Keserű György Miklós egyetemi tanár, az MTA lev. tagja

HUN-REN TTK SZKI Gyógyszerkémiai Kutatócsoport

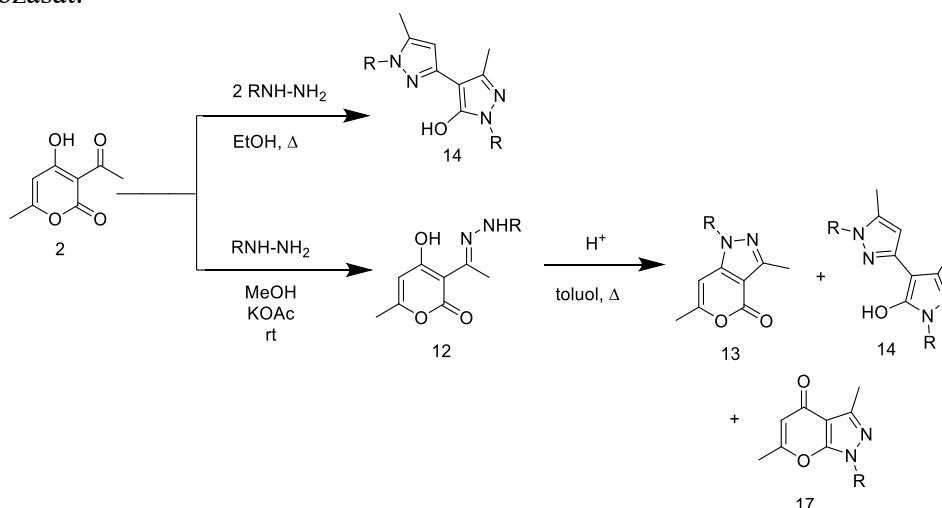
Konzulens: **Dr. Ábrányi-Balogh Péter** tudományos főmunkatárs

HUN-REN TTK SZKI Gyógyszerkémiai Kutatócsoport

A heterociklusos vegyületek széles körben fordulnak elő a természetben, és az élethez is nélkülözhetetlenek; a DNS és az RNS bázispárjai, valamint a legtöbb fehérje is tartalmaz heterociklusos vázat, továbbá kulcsfontosságú szerepet töltenek be többek között a sejtek anyagcseréje során is.¹

A 2-pironok és kondenzált származékaik nagy érdeklődést keltettek biológiai aktivitásuk széles skálája miatt. Egy másik heterociklusos rész beépítése akár szubsztituens formájában, akár kondenzált komponensként változatos biológiai aktivitáshoz vezet. Ilyen lehet a pirazol gyűrű, amely különféle gyógyszerek alapvázát adja. Ezek cukorbetegség elleni, daganatellenes, lázcsillapító, gyulladáscsökkentő, vérnyomáscsökkentő és antidepresszáns tulajdonságokkal rendelkeznek.²

A szakirodalomban fellelhető a dehidroecetsav reakciója hidrazin származékokkal, amivel különböző pirazol származékokat állítottak elő. Az eredmények azonban nem minden esetben egyeztek, nagyon hasonló reakciókörülmények egészen más termékek leírásához vezettek. Kutatómunkám során célul tűztük ki ezen reakciók és a keletkező termékek vizsgálatát, napjaink korszerű analitikai módszereivel a termékek valódi szerkezetének meghatározását.



1. ábra: A vizsgált reakciók sematikus ábrája

1. Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S. & Wadhwa, D. Importance of Heterocyclic Chemistry: A Review. *Int J Pharm Res Sci* **3**, 2947–2954 (2012).
2. Kumar, A., Lohan, P., Aneja, D. K., Gupta, G. K., Kaushik, D., & Prakash, O. Design, synthesis, computational and biological evaluation of some new hydrazino derivatives of DHA and pyranopyrazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **50**, 81–89 (2012).

exo-Szelektív Diels–Alder-reakció fahéjaldehid és származékainak felhasználásával

Győrfi Sára, IV. évf. (BSc)

Témavezetők: **Dr. Soós Tibor** kutatócsoport-vezető

HUN-REN TTK SZKI Organokatalízis Kutatócsoport

Dr. Hegedüs Kristóf tudományos segédmunkatárs

HUN-REN TTK SZKI Organokatalízis Kutatócsoport

Dr. Forman Ferenc tudományos segédmunkatárs

HUN-REN TTK SZKI Organokatalízis Kutatócsoport

Konzulens: **Dr. Bölcskei Hedvig** c. egyetemi docens

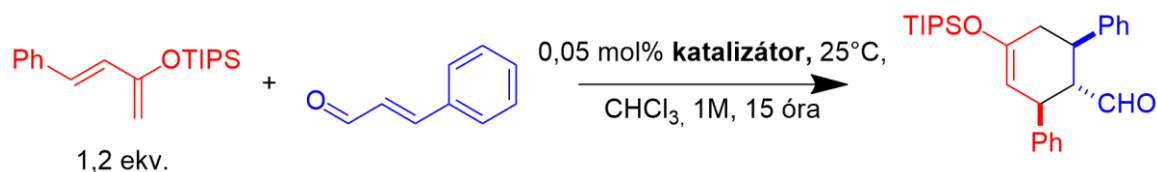
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A katalizátorok használata nem csak a kémia, de a mindennapi életünknek is elengedhetetlen része. A vegyipar fejlődésének egyik kulcspillére a katalizátorfejlesztés, mivel ezzel hatékonyabb és gazdaságosabb átalakításokat végezhetünk. A modern katalizátor fejlesztésnek az állandó hatékonyságnövelés mellett zöldkémiai szempontoknak, gyógyszer-kémiai igényeknek is meg kell felelnie, így egyre nagyobb jelentősége van az organokatalitikus eljárásoknak ^[1].

Kutatócsoportunk már évek óta foglalkozik fémmentes katalizátorok fejlesztésével és alkalmazásával. Többek között szimmetrikus borán katalizátorral^[2] végeztek *exo*-szelektív Diels–Alder-reakciót. Ennek a módszernek azonban a számos előnye mellett volt néhány hátrulütője is. A módszer közép magas (5 mol%) katalizátor mennyiséggel, aldehidek esetén pedig közepes termeléssel és közepes *exo/endo*-szelektivitással működött.

Kutatómunkám során a korábban rendelkezésre álló szimmetrikus borán katalizátorokhoz képest az új aszimmetrikus triarilborán katalizátorokkal vizsgáltam a Diels–Alder-reakciót. Céлом volt, hogy *exo*-szelektíven tudjam végrehajtani a reakciót, és a katalizátortöltetet a korábbi 5 mol%-hoz képest lényegesen le tudjam csökkenteni.

A laboratóriumi munkám két részből állt. Az első felében a reakció körülményeinek optimalizálásával foglalkoztam. Az optimalizált reakció esetében az eredeti katalizátormennyiség töredékével, 0,05 mol% mennyiséggel teljes konverziót értem el, és az *exo/endo*-arány is lényegesen javult. A második felében pedig elkészítettem a reakció kiterjeszthetőségét. Munkám során összesen 12 új, korábbi irodalomban nem ismert terméket állítottam elő, amiket NMR-spektroszkópia segítségével karakterizáltam.



[1] P. Ahlberg, *Adv. Inf. Nobel Price Chem.* **2001** 2001, 1–12.

[2] M. Bakos, Z. Dobi, D. Fegyverneki, Á. Gyömöre, I. Fernández, T. Soós, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, 6, 10869–10875.

Hipoxiaaktivált fényérzékeny védőcsoportok tervezése és szintézise

Szeip Judit, IV. évf. (BSc)

Témavezetők: **Dr. Cserép Balázs Gergely** tudományos munkatárs
HUN-REN TTK SZKI Kémiai Biológia Kutatócsoport

Dr. Kele Péter tudományos főmunkatárs
HUN-REN TTK SZKI Kémiai Biológia Kutatócsoport

Konzulensek: **Dr. Németh Krisztina**, tudományos főmunkatárs
HUN-REN TTK SZKI Kémiai Biológia Kutatócsoport
Dr. Bell Evelin egyetemi adjunktus
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A célzott hatóanyag-leadó rendszerek útján megvalósított gyógymódok a rákos megbetegedések esetében napjainkban is aktívan kutatott terület. A módszer célja, hogy eljuttassuk a hatóanyagot közvetlenül a rákos sejtekhez a szervezetben úgy, hogy az csak azokon fejtse ki hatását, miközben minél kevesebb mellékhatás jelentkezik.

Munkám során olyan feltételesen fotoaktiválható vegyületek létrehozása volt a célom, amik csak hipoxiás (oxigénszegény) környezetben képesek aktiválódni, majd ez után tudnak reagálni fénnel való besugárzásra és elengedni a hozzájuk kapcsolt hatóanyagot. A szolid tumorok belsejében kialakuló hipoxiás környezet kihasználása kedvező lehetőséget nyújt, mivel egyértelmű kapcsolat áll fent a nitroreduktáz enzim túltermelése és a hipoxia mértéke között, így az enzim specifikus reakciója során effektíven megvalósítható a konjugátum aktiválódása. Ezt a módszert kombináltam fotolabilis (fénnel eltávolítható) védőcsoportok alkalmazásával. Az így létrehozott, feltételesen aktiválható konjugátum inaktív, a hatóanyag nem képes kifejteni tumorelles hatását, és ezzel párhuzamosan a negatív mellékhatásai sem jelentkeznek. Azonban az enzim aktiválás után, a megfelelő hullámhosszú fénnel történő bevilágítás során a hatóanyag felszabadul, és újra citotoxikussá válik. Munkám során az aktiválási és felszabadulási folyamatok egyszerűbb nyomon követésére a hatóanyagot fluorogén modellvegyülettel helyettesítettem.

Sejtosztódásgátló hatású, foszfintartalmú vindolin- és krizinszármazékok előállítása

Halmai Mónika, I. évf. (MSc)

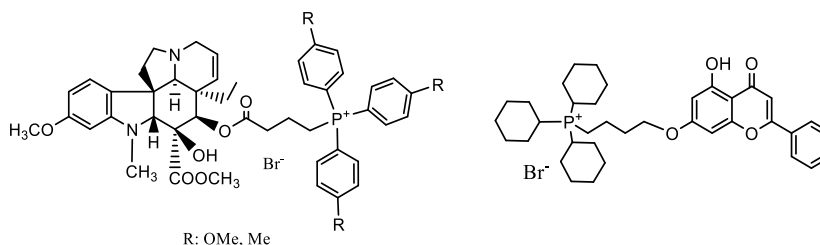
Témavezető: Dr. Keglevich Péter egyetemi adjunktus
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Konzulens: Dr. Hazai László egyetemi magántanár
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A vindolin egy *Vinca* alkaloid monomer, mely önmagában nem rendelkezik antiproliferatív hatással, viszont megfelelő farmakofórokkal kapcsolva alkalmas lehet a rák kezelésére. A flavonoidok a természetben gyakran előforduló növényi metabolitok, melyek széles spektrumú biológiai aktivitással rendelkeznek, köztük tumorelles hatással. Egyik képviselőjük a krizin (5,7-dihidroxi-flavon), mely képes apoptózist okozni a sejtekben [1]. Potenciális farmakofórok lehetnek a trifenilfoszfín és származékai. Korábban kimutatták, hogy a trifenilfoszfín nagy lipofilitásából adódóan könnyen átjuthat a sejtmembránon és felhalmozódhat, mely alkalmassá teszi a daganatos sejtek kezelésére [2].

Munkám során célom volt olyan új, foszfinszármazékokkal kapcsolt vindolin- és krizintartalmú hibridek előállítása, melyek daganatellenes hatásúak, és esetlegesen szelektívebbek vagy kevésbé mérgezőek elődeiknél. A farmakofórokat a vindolin 17-es helyzetébe terveztem kapcsolni linkerek segítségével, így elsőként az ott lévő észtercsoportot távolítottam el hidrolízissel. Ezt követően a 17-dezacetilvindolint acileztem brómkarbonsavakkal. A szerkezet-hatás összefüggés vizsgálata érdekében két egyenes szénláncú és két merevebb linker kialakítását céloztam meg. Végül az egyenes szénláncú, flexibilis linkert tartalmazó vegyületeket 6 foszfinszármazékkal, a merevebb linkereket tartalmazó intermediereket pedig trifenilfoszfínnal kapcsoltam. A krizint elsőként 1,4-dibrómbutánnal mono-*O*-alkileztem a 7-es helyzetben a linker kialakítása érdekében. A keletkezett intermediert végül 8 foszfinszármazékkal reagáltattam. Összességében sikerült 21 új hibrid molekulát előállítanom.

A vegyületeket az amerikai Országos Rákkutató Intézetben (NCI) vizsgálták meg, mely során több vegyület (*1. ábra*) is kiugró sejtosztódásgátló hatást mutatott. Eredményeim felhasználásával egy tudományos közlemény is született.



2. ábra: A legjobb eredményeket mutató hibrid molekulák

[1] Mayer, S.; Nagy, N.; Keglevich, P.; Szigetvári, Á.; Dékány, M.; Szántay, C. Jr.; Hazai, L. Synthesis of Novel Vindoline-Chrysin Hybrids, *Chem. Biodivers.*, **2022**, 19, e202100725.

[2] Tsepaeva, O. V.; Nemtarev, A. V.; Abdullin, T. I.; Grigor'eva, L.; R., Kuznetsova, E. V.; Akhmadishina, R.; A., Mironov, V. F. Design, Synthesis, and Cancer Cell Growth Inhibitory Activity of Triphenylphosphonium Derivatives of the Triterpenoid Betulin. *J. Nat. Prod.*, **2017**, 80, 2232–2239.

Dihidropiridin-származékok oxidációs átalakulásának vizsgálata elektrokémiai rendszerekben

Csillag Balázs, I. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Balogh György Tibor** egyetemi tanár
BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék
Konzulens: **Várda Ernák Ferenc** PhD-hallgató
BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

A gyógyszerkutatás egyik kiemelkedő jelentőséggel bíró területe a gyógyszerjelölt molekulák metabolizmusának vizsgálata, melyet in vitro, ex vivo és in vivo modellek segítségével vizsgálnak. Az elmúlt évtizedekben az elektrokémia térhódítása lehetővé tette a gyógyszervegyületek biotranszformációs átalakulásának tanulmányozását elektrokémiai rendszerekben kialakított modellek alkalmazásával, mely megkönnyíti a komplexebb szerkezettel bíró metabolitok előállítását és azonosítását.

Munkám célja az, hogy a citokróm P450 izoenzimesaládhoz kötődő oxidatív metabolizmust a dihidropiridin szerkezeti egységet tartalmazó gyógyszerek és azok származékainak elektrokémiai oxidációja révén modellezzem. Céлом, hogy a kiválasztott gyógyszerek in vivo metabolitjait hatékonyan elő tudjam állítani, illetve az ettől eltérő elektrokémiai termékeket azonosítsam. Ezen túlmenően vizsgálataim kiterjednek az elektrokémiai folyamatokat befolyásoló paraméterek azonosítására, illetve a rendszerparaméterek változtatásával végbemenő alternatív oxidációs folyamatok és a keletkező termékek minőségi és mennyiségi vizsgálatára. Az elektrokémiai termékeket, illetve azok arányát első lépésben nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometria (HPLC-MS) módszerrel vizsgálom. Egyes kiválasztott termékek szerkezetét izolálásukat követően nagyfelbontású MS (HR-MS) és NMR segítségével igazolom.

Kovalens inhibitor fejlesztése H₃ receptorra fragmensalapú megközelítéssel

Garami Kristóf Noel, II. évf. (MSc)

Témavezető: **Dr. Ábrányi-Balogh Péter** c. egyetemi docens, tudományos munkatárs
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
HUN-REN TTK SZKI Gyógyszerkémiai Kutatócsoport

Kutatócsoportunk egyik érdeklődési területe a fragmensalapú kovalens inhibitorok fejlesztése, így a közelmúltban nagyszámú heterociklusos elektrofil fragmens előállítását, jellemzését, illetve biológiai vizsgálatát végezték el különböző fehérjecélpontokon.

Dolgozatom témája a fent említett elektrofil fragmenskönyvtárak vizsgálata a hisztamin H₃ és H₄ receptorokon nemzetközi partnereink segítségével, majd az eredmények alapján kovalens modulátorok tervezése és szintézise.

Kiválasztottunk mintegy 140 heterociklusos elektrofil fragmenst, amelyek kis méretűek, öt- és hattagú nitrogéntartalmú gyűrűket és halogén, nitril, vinil és acetilén elektrofil kötőelemeket tartalmaznak. Ezek a vegyületek a nukleofil cisztein aminosavat célozzák, amely megtalálható a H₃ és H₄ receptorok aktív centrumában, így kovalens módosításával várhatóan a receptorok működése befolyásolható. A nemzetközi együttműködő partnereink segítségével elvégzett biokémiai szűrés során több fragmenstalálót azonosítottunk, kötődésüket és H₃/H₄ szelektivitásukat jellemeztük. Kiválasztottuk a legjobban kötődő és leginkább szelektív fragmens, majd a hatékonyság növelése érdekében irodalmi megfontolások alapján az immapip ismert nem kovalens H₃ agonistát módosítottuk, illetve több hasonló szerkezetet állítottunk elő több lépéses szintézisekben. Így valóban a fragmensnél jobb affinitású, és feltételezhetően kovalens vezérmolekulához jutottunk. A kovalens kötőelem szerepét és a háromdimenziós szerkezet szükségességét további vegyületek szintézisével erősítettünk meg. Partnereink meghatározták a célmolekulánk funkcionális aktivitását, és molekulamodellezéssel adtunk magyarázatot a vegyület kötődésére, szelektivitására és funkciójára.

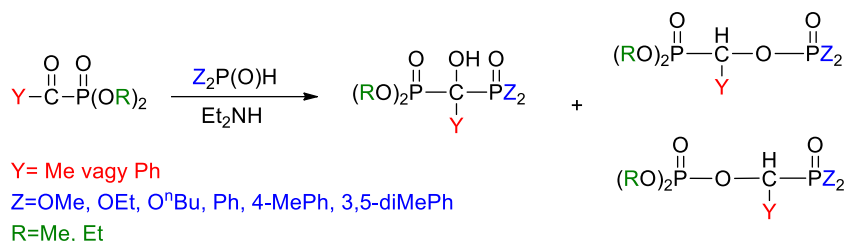
α -Hidroxi-biszfoszfónát-típusú vegyületek előállítása és vizsgálata**Tóth Szigfrid Boldizsár, IV. évf. (BSc)**

Témavezető: Dr. Keglevich György egyetemi tanár
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Konzulens: Szalai Zsuzsanna PhD-hallgató
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Az osteoporosis és más csontbetegségek (pl. daganatok) gyógyszeres kezelésében a biszfoszfonsav-származékok igen hatásosnak bizonyultak, ezért minél hatékonyabb előállításuk kulcsfontosságú feladat. Az α -oxofoszfónátok és dialkil-foszfitek Pudovik-reakciójával hidroxi-metilénbiszfoszfónátokat állíthatunk elő, amelyből hidrolízissel nyerhetők az értékes drónsavak. A reakció viszont optimalizálásra szorul, ugyanis átrendeződés is kísérheti az addukt képződését.

Kutatómunkám során acetyl-klorid, valamint benzoil-klorid trialkil-foszfítokkal történő Arbuzov-reakciójával α -oxofoszfónátokat képeztem, majd azokat dialkil-foszfítokkal ($Z=\text{OMe}$, OEt , OBu) és diarilfoszfin-oxidokkal ($Z=\text{Ph}$, 4-MePh , $3,5\text{-diMePh}$) reagáltattam dietil-amin jelenlétében, különböző körülmények (hőmérséklet, oldószer és molarány) között, amikor is adduktok és átrendeződött származékok képződtek. A kétféle (addukt és átrendeződött) termék képződésére optimalizált körülményeket a katalizátor mennyiségének és a hőmérséklet változtatásával határoztuk meg, csoportunk előzményeit is felhasználva. [1] A módszerrel egy 15 tagú vegyülettárat szintetizáltunk, amelyből a legtöbb származék még nem volt ismert az irodalomban.



Az előállított vegyületeket ^{31}P , ^{13}C , ^1H NMR és tömegspektroszkópiával (HRMS) jellemeztük, illetve adott esetben olvadáspontot is megadtunk, illetve egykristály röntgendiffrakciós analízist is végeztünk Dr. Konstantin Karaghiosoff és Dr. Czugler Máttyás professzor közreműködésével. Négy különböző sejtvonalon (humán emlő adenokarcinóma, prosztata kissejtes karcinóma, tüdő laphámsejtes karcinóma, epidermoid karcinóma sejtvonal) citotoxicitás vizsgálatoknak is alávetettük vegyületeinket. Az eredmények alapján elmondhatjuk, hogy az aromás egységekkel rendelkező átrendeződött származékok mutatkoztak a leghatékonyabbnak. A vizsgálatok során Dr. Bősze Szilvia és Oláhné Dr. Szabó Rita voltak segítségünkre.

A munkából a közelmúltban nemzetközi folyóiratcikk is született [2], valamint 1 hazai szóbeli előadásnak és 2 poszterprezentációnak lettem társszerzője.

[1] Szalai Zs., Gy. Keglevich; *Molecules* **2021**, 26, 7575.

[2] Szalai Zs., Tóth B., Oláhné Szabó R., Bősze Sz., Karaghiosoff K., Czugler M., Drahos L., Keglevich Gy.; *Molecules* **2023**, 28, 6037.

2-Benzilamino-3-formilkinolinok és oxindolok reakciójának tanulmányozása mikrohullámú reaktorban

John Tamás Miklós, II. évf. (MSc)

Témavezetők: **Biró Krisztián** kutató munkatárs
Servier Kutatóintézet Zrt.
Dr. Bölcskei Hedvig c. egyetemi docens
BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Konzulens: **Dr. Nyerges Miklós** Process Unit igazgató
Servier Kutatóintézet Zrt.

Számos tanulmány számolt már be a természetben is megtalálható indolokinolinokról, és ezek bioaktivitásáról, illetve szintéziséről. Ilyen alkaloid a kriptolepin is, amelyet a *Cryptolepis sanguinolenta* nevű trópusi cserjéből vontak ki először. A cserje gyökereinek vizes kivonatát a ghánai őslakosok malária és húgyúti fertőzések kezelésére használták¹, mára azonban a kriptolepin és származékainak számos más tulajdonságáról is beszámoltak, mint például az antibakteriális, gombaellenes, antiprotozoális, tumorellenes, citotoxikus, antihiperglikémiás, gyulladáscsökkentő, antitrombotikus, vérnyomáscsökkentő és értágító hatásról.² Ilyen kriptolepin származék a neokriptolepin és a norneokriptolepin (vagy más néven kinindolin) is, amely utóbbinak mikrohullámú reaktorban történő szintézisét a Servier Kutatóintézetben is megvalósították, és ezzel analóg módon sikerült az indolo[2,3-*b*][1,8]naftiridin-vázat tartalmazó vegyületek előállítása is³. Munkám során ehhez hasonlóan kívántam benzo[*b*][1,8]naftiridin- és indolvázrészt tartalmazó öttagú lineáris heterociklusokat előállítani, amelyeket 2-benzilamino-3-formilkinolinok és oxindolok mikrohullámú körülmények közötti reakciójában valósítottam meg. A reakciók kulcsintermediereit, a 2-benzilamino-3-formilkinolinokat 5 lépésen keresztül állítottam elő anilinszármazékokból kiindulva.

[1] Boakye-Yiadom, K. *Quart. J. Crude Drug Res* **1979**, 17, .

[2] Lavrado, J., Moreira, R. & Paulo, A. *Curr. Med. Chem.* 2010, 17, .

[3] Biró, K., Tatai, J., Pollák, B., Molnár, M. & Nyerges, M. *Heterocycles* 2022, 104, .