



Együttműködés a jövőért

A Pázmány Péter Katolikus Egyetem
és a Semmelweis Egyetem
multidiszciplináris PhD konferenciája

2012. október 9.



A kiadvány a Modern Orvostudományi Technológiák a Semmelweis Egyetemen című
TÁMOP-4.2.1.B-09/1/KMR-2010-0001 pályázat támogatásával valósult meg

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.



Semmelweis Kiadó Kft.
Tördelőszerkesztő: Békésy János
Nyomta: Mester Nyomda Kft.

Együttműködés a jövőért

A Pázmány Péter Katolikus Egyetem
és a Semmelweis Egyetem
multidiszciplináris PhD konferenciája

2012. október 9.

Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információs Technológiai Kar
Budapest VIII. ker. Práter u. 50/A
Simonyi terem



A Pázmány Péter Katolikus Egyetem (PPKE) és a Semmelweis Egyetem (SE) 2012. április 27-én hosszú távú, szoros oktatási és kutatási együttműködést írt alá az informatikai és az infobionikai tudományterületen, valamint mindennek a bionikai iparba történő hazai visszacsatolásáról. Ezt egészítette ki az egykori Pázmány Péter Tudományegyetem jogutód intézményei által ratifikált megállapodás 2012. július 29-én, amely a PhD képzés és a tudományos kutatás összehangolását tűzte ki célul. Ebben a stratégiai együttműködésben a két említett felsőoktatási intézmény elsődlegesen a legmodernebb csúcstechnológiára épülő tudományos munkát és képzést helyezte a középpontba, kölcsönösen kiegészítve egymás tevékenységét. A közös munkának a nemrég kiadott BSc és MSc diplomák mellett, a PPKE Interdiszciplináris Műszaki Tudományok és az SE doktori iskoláit képviselő hallgatók részvételével megtartott jelen multidiszciplináris PhD konferencia az első gyümölcse, amely az ettől az évtől kezdődő, és évente megrendezésre kerülő szakmai sorozat első alkalma.

A természettudományos oktatás már a középkori egyetemek megszervezésének kezdetétől jelen volt Európában (pl. Salerno-i Egyetem, 1173), amely a 13. századra egységes és letisztult skolasztikus rendszerben tárta fel és adta át az ismereteket a hallgatók számára. Az európai típusú egyetemi oktatási és kutatási rendszer alapelvei és módszerei az „universitas” érett középkor elején történt kialakulása óta (vö. 11-12. sz.), lépésről – lépésre differenciálódtak, létrehozva ezzel a tudományterületek, tudományágak és az egyes tudományok klasszikus osztályozását és csoportosítását. A tudományok rendszere tovább gazdagodott már a késői középkorban, majd a felvilágosodás nyomán, és természetesen a 19. század jelentős eredményeinek köszönhetően. A 20. és 21. században a tudományok művelésében egyre hangsúlyosabbá válik az interdiszciplinaritás, ill. a multidiszciplinaritás, amelyek így meghatározzák a kutatás, a modellezés és az így feltárt, bizonyított és rendszerbe foglalt ismeretek átadásának intézményes formáját; az egyetemi oktatást és a különböző szintű tudományos szimpóziumokat. A multidiszciplinaritás modern formában ugyan, de a tudomány művelésének – az igazság

megismerésének, átadásának, és az új ismeretek alkalmazásának – eredeti egységéhez történő visszatérést jelenti, hiszen egyazon kérdés vizsgálatához több, egymással kapcsolatban álló tudomány saját módszerét szükséges alkalmazni, a kívánt eredmény eléréséhez.

„Valamennyi biológiai tudomány oktatási célú bemutatása során szokássá vált, hogy az illető tudományterület törvényszerűségeit tartalmazó «általános» részt a tudomány alapjául szolgáló összes részletet bemutató, úgynevezett «speciális» rész elé helyezik (...) Ennek kétség kívül van (...) egy nagy hátránya (...): a kutatás eredeti menetével ellentétes irányba vezeti a tanulót.” [KONRAD, Lorenz, *Az „ orosz kézirat ” (1944-1948). Az ember természetrajza. Bevezetés az összehasonlító viselkedéstudományba*, Budapest 1998. 21-22.] Meg vagyunk győződve arról, hogy a két Egyetemen folyó doktori képzés és kutatás keretében a Konrád Lorenz által jelzett probléma jelentőségét felismerve, sajátos harmóniában és egymás mellé rendelt – egymást feltételező – módon készülhet fel a kutatók új nemzedéke, az általános és a speciális ismeretek elsajátításával. A *biomedicinális* és *infobionikai* szakemberképzés úttörő elméleti, gyakorlati és intézményes hátterének a megteremtésével a PPKE és az SE bízik abban, hogy a közreműködő oktatók, kutatók, doktoranduszok, doktorjelöltek és posztdoktorok olyan munkakapcsolatának kialakítására képes, amely az „universitas” legnemesebb értékeinek miliójét hozza létre. Ebben a feladatban kitüntetett feladat hárul a két Egyetem jelenlegi PhD hallgatóira, és a most meginduló közös multidiszciplináris PhD konferenciasorozatra.



Dr. Szuromi Szabolcs

rektor

Pázmány Péter Katolikus Egyetem



Dr. Szél Ágoston

rektor

Semmelweis Egyetem

Tudományos Program

- 14:00 - 14:10 **Rektori köszöntő**
Szél Ágoston, a Semmelweis Egyetem rektora
Szuromi Szabolcs, a Pázmány Péter Katolikus Egyetem rektora

I. SZEKCIÓ

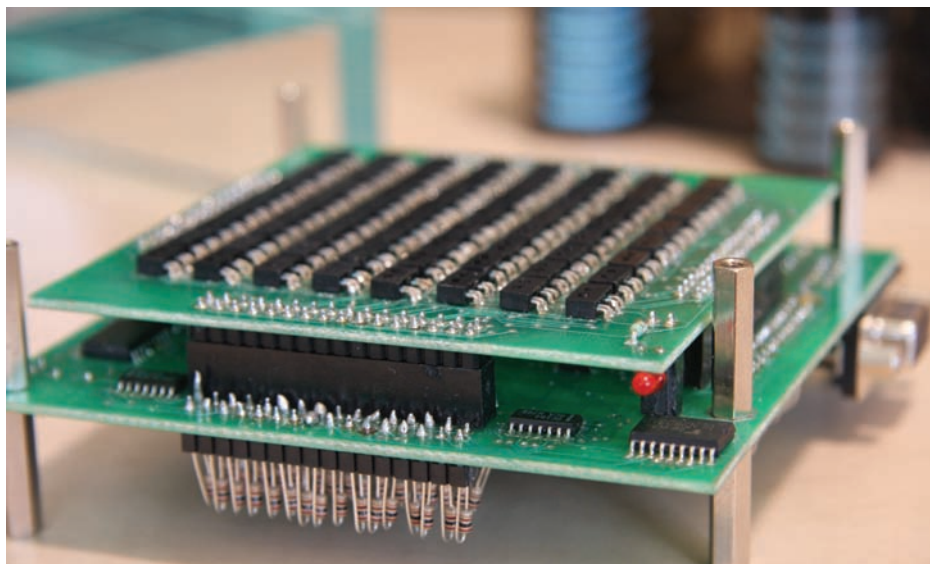
(üléelnök: *Roska Tamás*)

- 14:10 – 14:30 **Kerekes Bálint Péter**
Pázmány Péter Katolikus Egyetem Doktori Iskola
A humán cortex sharp-wave oszcillációjának vizsgálata extracelluláris, intracelluláris és kétfoton mikroszkópos technikákkal
- 14:30 – 14:50 **Fiáth Richárd**
Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
A lassú kérgi ritmus lamináris analízise patkány szomatoszenzoros kérgében ketamin-xilazin altatás alatt
- 14:50 – 15:10 **Bihari Dóra**
Pázmány Péter Katolikus Egyetem Doktori Iskola
Baktériumok kommunikációjának és kooperációjának modellezése
- 15:10 – 15:30 **Könczöl Árpád**
Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Növényi kivonatok vér-agy gát permeábilis komponenseinek szűrése és azonosítása PAMPA-BBB/LC-MS/NMR segítségével
- 15:30 – 16:00 **Kávészünet**

II. SZEKCIÓ

(üléelnök: *Rácz Károly*)

- 16:00 - 16:20 **Ács Tamás Bence**
Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
A glükokortikoid receptor- β gén-transzkripcióban betöltött szerepének vizsgálata
- 16:20 – 16:40 **Laki András**
Pázmány Péter Katolikus Egyetem Doktori Iskola
Szívben és tödőben tenyéső intravenális nematódák szűrése mikrofluidikai szeparátor segítségével
- 16:40 – 17:00 **Marcell István**
Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Ösztrogén receptorok transzkripciós hatásainak vizsgálata
- 17:00 – 17:20 **Miczán Vivien**
Pázmány Péter Katolikus Egyetem Molekuláris Bionika BSc
Gyógyszermetabolizmus vizsgálata in silico módszerekkel



A humán cortex sharp-wave oszcillációjának vizsgálata extracelluláris, intracelluláris és kétfoton mikroszkópos technikákkal

Kerekes Bálint Péter

PPKE ITK, MTA TTK KPI, bkerekes@cogpsyphy.hu

A kísérleteink célja, hogy megvizsgáljuk az ember kortikális neuronjainak működését spontán szinkron populációs aktivitás (kortikális sharp-wave oszcilláció) közben, összehasonlítva az egészséges- és az epilepsziás agyszövet elektrofiziológiai jelenségeit. A kísérleteink kiinduló pontja in-vitro elvezetések voltak, mely vizsgálatok kiegészítéseként már nem csak extra- illetve intracelluláris elvezetéseket alkalmaztunk, hanem kétfoton mikroszkóp segítségével a sejteken belüli Ca koncentrációváltozásokat is monitorozni kívántuk. A vizsgálatok előtt az agyszeleteket mesterséges agyfolyadékban oxigenizáltuk, és inkubáltuk. A kétfoton mikroszkópot double-flow kamráját alkalmazva először extarcelluláris méréseket végeztünk a sharp wawe-k keresésére, majd bolus-loadingot juttatva a cortex rétegeibe a piramis sejtes rétegekben lokális mezőpotenciált, patch clamp elvezetést, és sejten belüli Ca válaszokat egyszerre vizsgáltunk. Mivel a kétfoton mikroszkóp lehetővé teszi, hogy akár sejten belül egy általunk kijelölt vonal mentén vizsgálódjunk így akár a patchelt sejt dendritjét is kijelölhetjük, illetve a környező sejtek populációjából is detektálhatjuk a Ca aktivitásokat. Eme módszerek egyszerre történő használatával terveink szerint pontosabb képet kaphatunk a jelenség háttéréről és az egészséges, illetve kóros folyamatok különbségeiről.

A lassú kérgi ritmus lamináris analízise patkány szomatoszenzoros kérgében ketamin-xilazin altatás alatt

Fiáth Richárd¹, Kerekes Bálint Péter¹, Karmos György^{1,2}, Ulbert István^{1,2}

¹Kognitív idegtudományi és Pszichológiai Intézet, MTA Természettudományi Kutatóközpont, Budapest

²Információs Technológiai Kar, Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Budapest

A lassú (0.5-2 Hz) kérgi ritmus (LKR) az NREM (gyors szemmozgás nélküli) alvás legmélyebb fázisában alakul ki és a teljes agykéregből elvezethető. Az LKR sejt szintű megfelelője, a lassú oszcilláció, két fázis ritmikus váltakozásával jellemezhető: az „up-state”-el, mely során erős szinaptikus aktivitást, sejtüzelést és depolarizált membránpotenciált mutatnak a neuronok, valamint a hiperpolarizált „down-state”-el, ahol a kérgi idegsejtek aktivitása minimális (neuronális csend). A LKR-t létrehozó pontos mechanizmusok még nem tisztázottak, azonban legújabb kutatások azt támasztják alá, hogy emberben a ritmus főként a kéreg szupragranuláris rétegeiben jön létre.

A humán eredmények állatmodellekkel történő összehasonlítása érdekében 24 csatornás lamináris szilícium multielektrodával vezettük el patkányok szomatoszenzoros kérgének törzsi régiójából az elektromos aktivitást ketamin-xilazin (KX) altatás alatt. A KX egy, a természetes LKR modellezésére gyakran használt altatókeverék. KX narkózis során egy folyamatos és stabil lassú oszcilláció alakul ki minden kérgi területen. A szélessávú elvezetések (0.1-7000 Hz) lokális mezőpotenciálra (LFP, 0.1-500 Hz) és soksejt-aktivitásra (MUA, 500-5000 Hz) választottuk szét, továbbá kiszámoltuk az áramforrás-sűrűséget, a kéreg különböző rétegeiben kialakuló áramforrások és áramnyelők helyének és nagyságának megbecslése érdekében.

Az „up-state”-ek során nagymértékű, a sejtekbe befelé irányuló szinaptikus áramok voltak megfigyelhetőek a szupragranuláris és granuláris rétegekben. Ezt a nyelőt két áramforrás vette körül: az egyik főként a I. rétegben volt jelen, míg a másik az infragranuláris rétegekben. Ez a forrás-nyelő-forrás mintázat a „down-state”-ek során felcserélődött. Az „up-state” kezdetekhez átlagolt számítások szerint a legerősebb MUA az V. rétegben volt látható, ahol az óriás piramissejtek sejttestjei találhatóak. Eredményeink azt sugallják, hogy az LKR-t létrehozó folyamatok patkányban nagyrészt hasonlóak az emberben látottakéhoz, mivel a legerősebb áramnyelő mindkét esetben a kéreg szuperficiális részén volt megfigyelhető. Azonban az infragranuláris MUA maximum és a jelentős nagyságú mély rétegi kifelé folyó áramok lehetséges különbségeket mutathatnak a két eltérő kísérleti körülmény között.

Baktériumok kommunikációjának és kooperációjának modellezése

Bihary Dóra (tudományos vezető: Pongor Sándor)

PPKE-ITK bihary.dora@itk.ppke.hu

A mikróbák többsége a természetben összetett, többfajú közösségben él, melynek tagjai egymással kémiai jelanyagokkal kommunikálnak, enzimek és más makromolekulák révén kooperálnak, de ugyanakkor versengenek is a helyért és az erőforrásokért. Ennek az együttműködésnek egy fajtája az úgynevezett quorum sensing, melynek során a baktériumok „eldöntik”, elegenden vannak-e egy feladathoz, pl. egy gazdaszervezet megfertőzéséhez. Nemrég kimutattuk, hogy egyes fertőzésekben résztvevő eltérő baktériumfajok egymás között is kommunikálnak. Csoportunk a bakteriális közösségek stabilitását vizsgálja egyrészt genomikai módszerekkel, másrészt ágens-alapú modellezéssel. Vizsgáljuk a kooperáló fajok modelljeinek versengését, a nem-kooperáló ún. csaló mutánsok viselkedését, és a közösség stabilitását, valamint az ágensközösségek jellemzésének numerikus mértékeit. Az eredményeket *Pseudomonas aeruginosa* és *Burkholderia* baktériumok laboratóriumi viselkedésével vetjük össze.

Növényi kivonatok vér-agy gát permeábilis komponenseinek szűrése és azonosítása PAMPA-BBB/LC-MS/NMR segítségével

Könczöl Árpád¹, Müller Judit^{1,2}, Földes Emília², Béni Zoltán³, Kéry Ágnes⁴, Balogh György Tibor¹

¹Szintézistámogató Laboratórium, Richter Gedeon Nyrt. Budapest, ²Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Budapest;

³Szerkezetkutatási Osztály, Richter Gedeon Nyrt., Budapest;

⁴Farmakognózia Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, a.konczol@richter.hu

A farmakognóziai és fitoterápiás irodalomban számtalan idegrendszeri hatású növényi kivonat lelhető fel, melyek biológiai „elővalidáltságuk” és összetevőik kémiai diverzitásánál fogva vonzó kiindulópontot jelentenek a központi idegrendszert célzó gyógyszerkutatás számára. Az esetek túlnyomó többségében azonban, a neurológiai hatásért felelős komponens és a kivonat pontos molekuláris hatásmechanizmusa még felderítésre vár. Mindazonáltal feltételezhető, hogy az említett kivonatok egyes komponensei képesek áttutni a vér-agy gáton. A Parallel Artificial Membrane Permeability Assay for Blood-Brain Barrier (PAMPA-BBB) a gyógyszervegyületek vér-agy gáton történő transzcelluláris passzív diffúzióját modellező nagy áteresztőképességű, nem-sejtes technika. Robosztussága, *in vitro* jellege és keverékeken való alkalmazhatósága arra ösztönzött minket, hogy megvizsgáljuk, alkalmas-e komplex növényi kivonatok vér-agy gáton átjutó komponenseinek szelekciójára, azonosítására.

Munkánk első lépéseként 43 db, kifejezetten természetes illetve természetes eredetű gyógyszervegyületre validáltuk a PAMPA-BBB rendszer prediktív képességét. Emellett, a növényi kivonatokban előforduló legfontosabb vegyületcsoportok effektív permeabilitás értékének (P_e) meghatározásával jellemeztük a szűrőrendszer „fitokémiai szelektivitását”. Ezt követően a Richter Gedeon Nyrt. növényi kivonatgyűjteményét a validált tesztrendszer segítségével szűrtük, majd a kapott találatokat LC-MS technika segítségével vizsgáltuk. Ezen felül bizonyítottuk, hogy a PAMPA szűrést emelt dózisban és deuterált puffer oldatban végezve, a szűrésből származó elegy közvetlenül alkalmas NMR alapú szerkezetvizsgálatra. Az ily módon kialakított analitikai kaszkád működését négy példa kivonat esetén mutatjuk be részleteiben.

A glükokortikoid receptor- β gén-transzkripcióban betöltött szerepének vizsgálata

Ács Tamás Bence¹, Likó István², Feldman Karolina¹, Szabó Márton Péter¹, Butz Henrietta¹, Rácz Károly¹, Patócs Attila^{1,3,4}

¹Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Richter Gedeon Rt., Budapest

³MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem

⁴Semmelweis Egyetem Központi Izotóplaboratórium

Bevezetés: A glükokortikoidok hatását a glükokortikoid receptor (GR) közvetíti. Két izoformája közül a géntranszkripcióra gyakorolt hatása az α izoformának van. A GR β ligand kötésre nem képes és feltehetően domináns negatív hatással bír az aktív GR α működésére. Fokozott expressziója összefügghet a glükokortikoid rezisztencia kialakulásával.

Célkitűzés: In vitro sejtmódelld kidolgozása, amely alkalmas a GR β -hoz kapcsolt transzkripció szabályzás vizsgálatára.

Módszerek: Caco-2 bélhám sejtvonalat használva, klónozással létrehoztunk egy a GR β -t stabilan expresszáló sejtvonalat (Caco-2GR β). A Caco-2 GR β bélhám sejtvonalban a GR β fokozott expresszióját RT-PCR-rel és Western blottal igazoltuk. A Caco-2 és Caco-2GR β sejtvonalak génexpressziós profilját Agilent 44k microarray-el vizsgáltuk alaphelyzetben és 8 órás dexamethason (DEX, 100nmol) kezelést követően.

Eredmények: A GR β mennyisége a Caco-2GR β sejtvonalban GR α -hoz viszonyítva 60% volt, míg az alap sejtvonalban csak 0.1%. 1048 (811 fokozott- és 237 alulexpresszált) mRNS transzkript különbözött a Caco2GR β -ban a Caco-2-höz képest. A DEX a Caco-2 sejtkben 132 gén expresszióját befolyásolta (85 nőtt, 47 csökkent). A 85-ből 47 míg a 47-ből 8 gén expressziója tért el szignifikánsan a Caco-2GR β -ban is. Bioinformatikai analysis (Gene set enrichment analysis, GSEA)- alapján a gátolt gének promóterében a GR konszezus hely mellett E2F1 transzkripció faktor, míg a felül expresszáldó gének esetében androgén receptor (AR) köthely volt igazolható.

Következtetés: Caco-2 sejtekben, akárcsak a Hela sejtekben a GR β domináns negatív hatást gyakorolhat a GR α által mediált génexpresszóra és modellként szolgálhat a szteroid rezisztencia vizsgálatára gyulladásos bélbetegségekben is. A GR β izoforma GSEA analysis alapján feltehetően heterodimért képezhet az E2F1 és/vagy az AR-al.

Szív és tüdőben tenyésztő intravénális nematódák szűrése mikrofluidikai szeparátor segítségével

Laki András (tudományos vezető: Iván Kristóf)

Jedlik Laboratórium. PPKE- ITK, laki.andras@digitus.itk.ppke.hu

Az utolsó évtized kutatásaiban egyre nagyobb hangsúly helyeződik az orvosbiológiai eszközök fejlesztésére. Kiemelt figyelmet kapnak azon eldobható gyors tesztek fejlesztése, melyek használata nem igényelnek szakembert, olcsó, eldobható, laboron kívül is elvégezhető. Főleg a harmadik világ népbetegségeinek a diagnosztikájára irányulnak az ilyen irányú fejlesztések, mint például a malária vagy különböző nematódák kimutatására. Ezen gyors tesztek olyan helyen is elvégezhetőek, ahol nem áll mód elektromos hálózathoz kapcsolódni, nincs internet, nincsenek megfelelő higiéniai körülmények, nincs képzett szakember.

Ezen szemléleten elindulva egy speciális orvosbiológiai eszközt terveztünk, mely segítségével vérben élő nematódák lárváit detektáljuk. A „Laboratórium egy chipen” (Lab-on-a-chip, LOC) eszközök megvalósításánál, ahol egy komplex klinikai laboratórium munkáját valósíthatjuk meg pár négyzetcentiméteren, szem előtt kell tartani, hogy minden laborműveletet külön helyen valósítunk meg a készülékeken belül. Ezen jól definiált részek együttes működése a mikrofluidika teremt kapcsolatot, mely képes nemcsak a vizsgálandó mintát, reagenseket, puffer oldatokat áramoltatni a kívánt helyre, hanem elektromos jeleket, hőmennyiséget, vákuumot és több más feladat elvégzését is szolgálhatja, mint például a minták keverését, bennük lévő részecskék, illetve molekulák szeparációját is. Mikronos tartományban a folyadék a megszokottól eltérően viselkedik, áramlása többnyire lamináris.

Az optofluidikai csatornáinkat (optikai rendszerhez integrálható mikrofluidikai eszközök) a vér sejtjes elemeinek a vizsgálatához terveztük, melyben *Dirofilaria* fajok lárváinak populációját vizsgáltuk egy adott vérmennyiségben. Csatornáink magassága 20 mikrontól kezdődik és a legvékonyabb kapillárisaink 10 mikron szélesek. Mikrofluidikai csatornáink biokompatibilisek, tökéletesen átlátszóak, az eszközön belül a gázok diffundálnak, magas hőmérsékleten is működőképes, csatornák fala immunvizsgálatokhoz módosítható.

Ösztrogén receptorok transzkripció hatásának vizsgálata

Marczell István (témavezető: Békési Gábor)

Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika

Régóta ismert, hogy az ösztrogén magreceptorok (ER α és ER β) az egyes gének promóter régióinak megfelelő részéhez kötődve (ún. ösztrogén érzékeny region -estrogen responsive element) a genom jelentős részének transzkripcióját befolyásolják. Azt azonban csak néhány éve tudjuk, hogy ez a szabályozás nem kizárólag a magreceptorok útján valósul meg, hanem részt vesznek benne a nemrégiben azonosított membrán asszociált ösztrogén receptorok is. Ez a két receptor struktúra bonyolult viszonyban áll egymással, pontosabb megismerésük alapvetően befolyásolná számos betegség, köztük például az emlőrák diagnosztikáját és terápiáját. Ez a fajta hálózatos rendszer számos érdekes kérdést vet fel, amelyek megválaszolásához bioinformatikai módszerek ismerete és használata elengedhetetlenek.

Az úgynevezett microarray chipek egyidejűleg képesek a sejt csaknem összes mRNS-ének szintjét meghatározni, így engedve betekintést a sejt működésébe. Az ilyen módon nyert hatalmas információ tömeg értékelése azonban igen nehéz feladat, egyaránt matematikai és informatikai eszközök felhasználása szükséges.

Az előadás során az ösztrogén hatás vizsgálatán keresztül igyekszünk betekintést nyújtani a microarray vizsgálatok során nyert információk feldolgozásának lépéseibe; a mérési hibák korrekciójától az expressziós értékek elemzéséhez, a clusterelési eljárások módozataira. Bemutatjuk a különböző módszer erősségeit és gyengeségeit, valamint azokat a problémákat, amelyek megoldása a korábbiakhoz hasonlóan csak a különböző tudományterületek összefogásával válhat lehetségessé.

Gyógyszermetabolizmus vizsgálata in silico módszerekkel

Miczán Vivien (témavezető: Mátyus Péter)

*Pázmány Péter Katolikus Egyetem Információs Technológiai Kar
micvi@digitus.itk.ppke.hu*

Egy gyógyszer terápiás hatását és értékét a hatóanyag ADMET tulajdonságai, így többek között felszívódása és metabolizmusa döntően befolyásolják. A felszívódásban a hatóanyagnak elsősorban fiziko-kémiai tulajdonságai, míg metabolizmusában specifikus molekuláris kölcsönhatások játszanak fontos szerepet. Különösen az in vivo mérések költséges és időigényes volta, illetve az in vitro méréseknek is korlátozott áteresztőképessége miatt nagy az igény e tulajdonságoknak gyors és költséghatékony számítógépes módszerekkel történő becslésére; így főleg az előszűrés fázisában egyre elterjedtebbek az in silico módszerek. Ezeknek teljesítőképességét azonban gondosan kell vizsgálni széleskörű alkalmazásuk előtt.

A Semmelweis Egyetem Szerves Vegytani Intézetében foglalkoztam:

- i) a gyógyszervegyületek metabolizmusában résztvevő citokróm P450 (CYP450) enzimes család néhány tagja és néhány gyógyszermolekula potenciális kölcsönhatásának (mely a gyógyszer kémiai átalakítását eredményezi, befolyásolva a hatásidőtartamtól a mellékhatásokig szinte minden, a gyógyszer terápiában lényeges momentumot) in silico vizsgálatával, valamint
- ii) néhány gyógyszermolekula bizonyos, a felszívódás szempontjából releváns fiziko-kémiai tulajdonságainak in silico meghatározásával.

A CYP450 család számos enzimet foglal magában, a mi vizsgálatunk, hasonlóan a gyógyszeripari gyakorlathoz, annak a néhány típusnak a vizsgálatára összpontosít, melyek a jelenleg ismert gyógyszervegyületek biotranszformációjában a legjelentősebb szerepet játsszák. Így három citokróm P450 izoenzimnek ismert szubsztrátjain végeztem különféle módszerekkel számításokat. A Schrödinger programcsalád napjainkban fejlesztett Maestro/‘Site of Metabolism’ modulja segítségével becsültük a gyógyszervegyületek átalakításának regiokémiáját. A flexibilis, könnyen megközelíthető kötőhellyel rendelkező 3A4 változat esetében egyszerű ligandum alapú reaktivitás modellt alkalmazunk, míg a merevebb szerkezetű 2C9 és 2D6 formák esetében dokkolásos számításokat is kell végezni, majd ezek figyelembe vételével adódik a számolás eredménye, azaz a metabolizmus pozíciója.

Emellett kvantumkémiái szemiempírikus módszerrel (PM3) a legmagasabb energiájú betöltött és a legalacsonyabb energiájú betöltetlen molekulapályák (HOMO, illetve LUMO) meghatározásával lokális reaktivitási indexeket is számolunk.

Munkám másik részében e gyógyszervegyületek néhány fiziko-kémiai paraméterének számításával foglalkozom.

Az eredményeket szisztematikusan összevetjük a kísérleti adatokkal, és elemezzük e módszerek megbízhatóságát.