

Összefoglalók

Kémia BSc 2011/2012 II. félév



Készült:

Eötvös Loránd Tudományegyetem
Kémiai Intézet
Szerves Kémiai Tanszékén

2012

Összeállította Szilvágyi Gábor PhD hallgató

Tartalomjegyzék

Bacsó András: A Mycobacterium tuberculosis IPMDH enzim vizsgálata.....	4
Báti Gábor: Átmenetifémek biomolekulákkal képzett komplexeinek előállítása, tisztítása és térszerkezetvizsgálata.....	6
Batki Júlia: A DNS kémiai módosulásainak vizsgálata.....	8
Cseh Klaudia: Kísérletek diciklopropil-keton lánchosszabbítására.....	10
Gógl Gergő: ERK2 aktivációjában szerepet játszó fehérje-peptid komplex szerkezetek vizsgálata.....	11
Kiss-Szemán Anna Júlia: A Pyrococcus horikoshii acilaminoacil-peptidáz szubsztrátszelekciós mechanizmusának szerkezeti és dinamikai alapjai.....	13
Kővári Dániel: α -Hidroxi-karbonsavészterek fluorozott származékainak előállítása.....	15
Kugyelka Réka: Kalpain aktiváló konjugátumok szintézise és biológiai vizsgálata.....	16
Laki Ádám: N-izopropil-akrilamid alapú hibrid polimerek: előállításuk és tulajdonságaik.....	18
László István: Új típusú biodegradábilis és biokompatibilis polimerek szintézise és vizsgálata.....	20
Nagy Adrienn: Aminofuranozil-karbonsav prekursorok szintézis lehetőségeinek vizsgálata.....	21
Pethő Bálint: Aromás halogenidek átmenetifém-katalizált alkoxilálása bőrvegyületek felhasználásával.....	23
Puhr Károly: Enantiomer – elválás megfigyelése királis szolvatálószer segítségével NMR spektroszkópiai módszerrel.....	24
Simkó Dániel: Acetanilidek oxidatív kapcsolása aldehidekkel Pd katalizátor jelenlétében.....	26
Tóth Balázs László: Szén-szén kötés kialakítása átmenetifém-katalizált oxidatív kapcsolási reakciók alkalmazásával.....	27
Zsótér Soma: Fluoreszcens Uracil szenzor előállítása és jellemzése.....	28

A *Mycobacterium tuberculosis* IPMDH enzim vizsgálata

Bacsó András

Témavezetők:

Kazinczyné Dr. Vas Mária tudományos tanácsadó, az MTA doktora

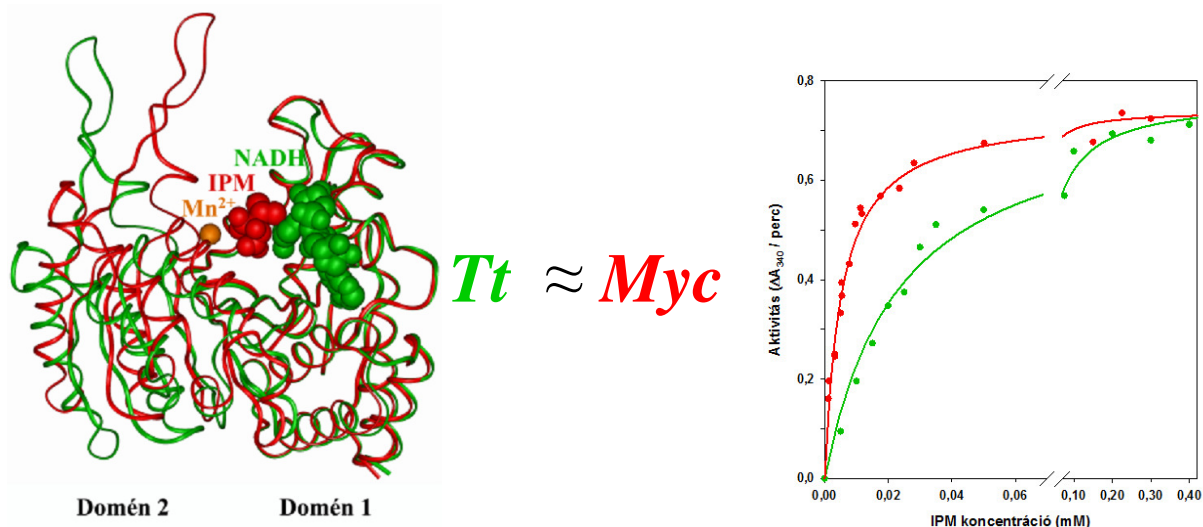
Dr. Gráczner Éva Laura tudományos munkatárs, MTA TTK Enzimológiai Intézet

Belső konzulens:

Dr. Perczel András egyetemi tanár, az MTA levelező tagja

ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

Grafikus összefoglaló



Összefoglaló

A tüdőgümőkórt okozó *Mycobacterium tuberculosis* (*Myc*) baktérium hajlamos az antibiotikum-rezisztenciára, ezért az antibiotikumok nem a legmegfelelőbb gyógyszerek a betegség legyőzésére. Viszont a baktérium fennmaradásához alapvető leucin bioszintézis egyik lépését katalizáló izopropilmalát-dehidrogenáz (IPMDH) enzim célzott gátlása új lehetőségeket nyithat a betegség elleni küzdelemben. Kutatásom célja a *Myc* IPMDH enzim alapvető fizikai kémiai és funkcionális tulajdonságainak jellemzése, valamint a már ismert, más baktériumoktól származó IPMDH-kkal való összehasonlítása volt.

A *Myc* IPMDH génjét *E. coli* sejtekbe történő transzformálás után bakteriális expresszióval fermentorban állítottam elő a *Myc* IPMDH-t, melyet a sejtek feltárása után Ni-affinitáskromatográfiával tisztítottam. Ily módon sikerült limitált mennyiségű (5-6 mg) natív állapotú, aktív enzimet előállítanom.

Az oldott fehérje fizikai-kémiai tulajdonságait natív gélelektroforézissel, CD-, UV- és fluoreszcencia emissziós spektroszkópiás módszerekkel vizsgáltam. A *Myc* IPMDH a többi vizsgált IPMDH-hoz hasonlóan dimer szerkezetűnek bizonyult, s a másodlagos szerkezete sem különböző. Az adatok jól egyeznek a már korábban meghatározott kristályszerkezetből¹ származó ismereteinkkel. A *Myc* IPMDH érdekes jellemzője (eltérően a többi eddig ismert IPMDH-tól), hogy a tisztított enzim részlegesen köti az egyik szubsztrátját, a NAD⁺-ot.

Meghatároztam az enzim kinetikai paramétereit (K_m , V_{max} , k_{cat}), és az IPM szubsztrát kötődési állandóját (K_d). A többi vizsgált IPMDH-hoz viszonyítva a *Myc* IPMDH-nak a legkisebb a specifikus aktivitása (k_{cat}), viszont a szubsztrátokkal való kölcsönhatása legerősebb (K_m alacsony), így katalitikus hatékonyságban nem különbözik lényegesen. Akárcsak a többi IPMDH esetén, az IPM K_d értéke megegyezett a K_m értékkel, azaz a katalízis mechanizmusa azonos. Az enzim aktivitásának pH függése a *Tt* IPMDH-hoz hasonlóan egyetlen bázikus oldallánc ($pK=7,4$) részvételét valószínűsíti a katalízisben.

Denaturációs folyamata a szintén mezofil *Ec* IPMDH-hoz hasonlít, mind sebességi együtthatóban, mind pedig abban, hogy az IPM védő hatást gyakorol a fehérjére a kaotróp ágenssel szemben. Az izolált fehérjét csak részlegesen sikerült renaturálni.

Molekuláris grafikai analízissel arra a következteték, hogy a *Myc* IPMDH térszerkezete és atomi kontaktusai tekintetében nagyon hasonló a többi IPMDH-hoz. Így működésének mechanizmusa megegyezik a nagyobb hatékonysággal előállítható *Tt* IPMDH-éval, tehát a további szerkezet-funkció vizsgálatokat célszerűbb a *Tt* IPMDH-val végezni.

¹Singh, R. K.; Kefala, G.; Janowski, R.; Mueller-Dieckmann, C.; von Kries, J. P.; Weiss, M. S. *J Mol Biol*, 122, 1-11 (2005)

Átmenetifémek biomolekulákkal képzett komplexeinek előállítása, tisztítása és térszerkezetvizsgálata

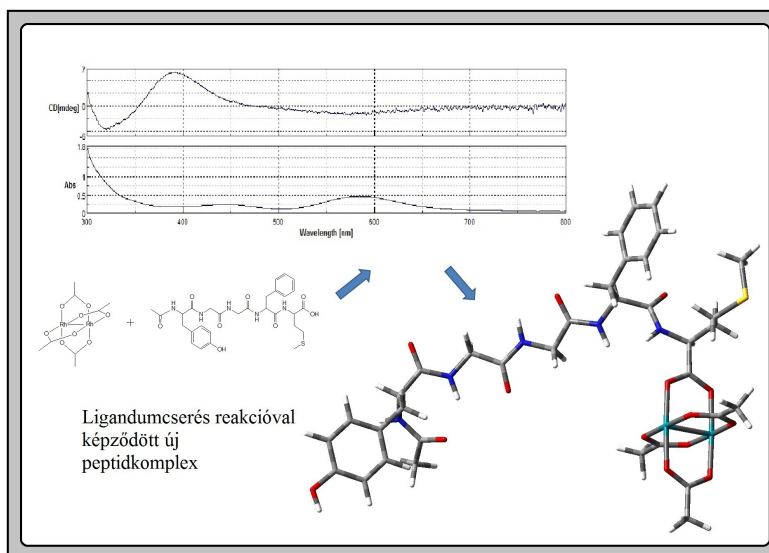
Báti Gábor

Témavezető:

Dr. Majer Zsuzsa egyetemi docens

ELTE TTK Kémiai Intézet, Kiroptikai Szerkezetvizsgáló Laboratórium (KSzL)

Grafikus összefoglaló



Összefoglaló

Napjaink orvostudományának egyik legégetőbb problémája a daganatos megbetegedések hatékony kezelése. A terápiás készítmények számos vegyületcsaládból származhatnak, egyik csoportjuk az elektronhiányos Pt-tartalmú átmenetifém komplexek (pl. *cisplatin*). A *cisplatin* hatásmechanizmusa a DNS-hez történő interkalációval magyarázható, melyet más átmeneti fémet tartalmazó vegyületnél (pl. $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$) szintén tapasztaltak. Azonban a $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ rossz penetrációs képessége csökkenti felvételét, így sejtbejutását ezért jól penetráló peptid-ligandumok koordinálásával kívántam növelni.

A királis peptid-ligandumokkal végbement komplexképződés könnyen detektálhatóvá vált az ECD-spektrumok megjelenésével, illetve további vizsgálatok során összetett spektrometriás módszerekkel (ECD, UV, MS) is igazoltam jelenlétüket. A spektrumok elemzése azonban még nem magyarázta a kialakult addukt geometriáját, ezért a szekenciában kötést létesítő ^5Met komplexképző hajlamát kezdtem el vizsgálni. A Met-diródium komplexek szintézise során két új - irodalomban eddig nem közölt - karboxilát-csoporton keresztüli ligandumcserés reakcióval keletkezett adduktumot azonosítottam FT-IR és MS módszerekkel. További

vizsgálataim szerint a ligandumok donoratomjai (O, N, S) eltérő affinitást mutatnak az elektronhiányos fémmaghoz történő kötődésben, így a komplexképződés paramétereinek változtatásával eltérő összetételű és geometriájú komplexek jelenhetnek meg az elegyben. Ezért a Rh_2^{4+} -mag és a heteroatomok közötti kötések relatív erősségét UV-spektrofotometriás titrálás segítségével szintén meghatároztam.

¹Chifotides, H. T.; Koshlap, M. K.; Pérez, L. M.; Dunbar, K. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 10714-10724. (2003)

A DNS kémiai módosulásainak vizsgálata

Batki Júlia

Témavezetők:

Dr. Vértessy Beáta tudományos tanácsadó, *Horváth András*

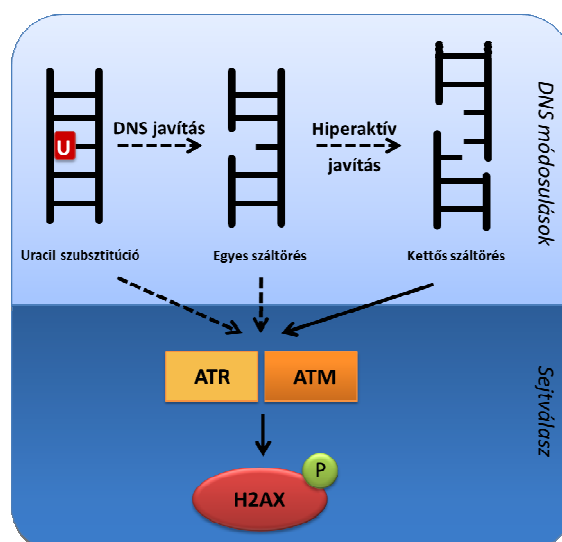
MTA TTK, Enzimológiai Intézet, Genom metabolizmus és hibajavítás csoport

Belső konzulens:

Dr. Hudecz Ferenc egyetemi tanár, az MTA levelező tagja

ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

Grafikus Összefoglaló



Összefoglaló

Munkám során az első kitűzött célom az volt, hogy kétféle sejtvonalat (HeLa és S2) kezeljek olyan drogokkal, melyek a DNS összetételét, integritását metabolizmus szintjén (hidroxi-urea, 5-fluoro-dezoxiuridin), illetve közvetlenül (etoposide, bleomycin) befolyásolják. A drogok által kiváltott esetleges DNS-beli módosulásokat a sejtben bekövetkező, a változás hatására aktiválódó fehérje szintű sejtválasz kimutatásával szerettem volna meghatározni. Immuncitokémia segítségével mutattam ki az ATR-ATM útvonal aktiválódását, a pH2AX módosult hiszton fehérje detektálásával, ami kettős száltörés hatására jelenik meg, illetve aktív kaszpáz 3 elleni antitestet alkalmaztam az apoptózis kimutatására. Mindkét típusú drog esetén tapasztalható volt festődés a sejteken, de a pH2AX elleni festés esetén több pozitív sejtet kaptam. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy akár metabolizmus szintjén, akár közvetlen befolyásoljuk a DNS összetételét, integritását, eredményül ugyanazt kapjuk: DNS száltörések jelennek meg és azonos jelátviteli útvonal aktiválódik, mely segítségével a sejt megpróbálja kijavítani a hibát, azonban néhány esetben erre nem képes, így beindul apoptózis. A pH2AX elleni

festés optimalizálása sikeres volt, így azt későbbi munkám során tudtam alkalmazni összetettebb rendszereken is.

Másik fő célom volt annak vizsgálata, hogy a dUTPáz és a Thd1 enzimek hiánya milyen módosulásokat okoz a DNS-ben. Kísérleteimet *Drosophila melanogaster*-ből származó szöveteken végeztem. Ismert, hogy dUTPáz hiányában megemelkedik a muslica genom uracil tartalma, és kíváncsi voltam, hogy az uracil szubsztituált DNS hatására változik-e a DNS integritása. Ennek vizsgálatára alkalmaztam a pH2AX elleni immunhisztokémiai vizsgálatot és a TUNEL assay-t, melyek segítségével emelkedett számú, kettős száltöréseket és szabad DNS szálvégeket tartalmazó sejteket detektáltam a dUTPáz-t csökkent mértékben expresszáló szövetekben. Ez azt bizonyítja, hogy az uracil valóban hibás bázis a DNS-ben és megjelenésekor a DNS integritása csökken, száltörések jelennek meg. Feltételezéseink szerint a száltörések megjelenésért felelős lehet a Thd1 enzim, a muslica fő uracil-DNS glikoziláza. Munkám során kimutattam egy kvantitatív PCR alapú módszert alkalmazva, hogy a DNS uracil tartalma megemelkedik az enzim hiányában. Az eredmény azért meglepő, mert az eddig vizsgált uracil-DNS glikoziláz hiányos élőlényekben nem sikerült a DNS-beli uracil mennyiségének növekedését kimutatni. Mivel ez az enzim igen fontos az uracil eltávolításában, emelkedett uracil tartalom esetén, túlzott működése vezethet DNS száltörésekhez. A két enzim kapcsolatának pontos vizsgálatához további kísérletek elvégzése szükséges, mely jövőbeli munkám tárgyát fogja képezni.

ERK2 aktivációjában szerepet játszó fehérje-peptid komplex szerkezetek vizsgálata

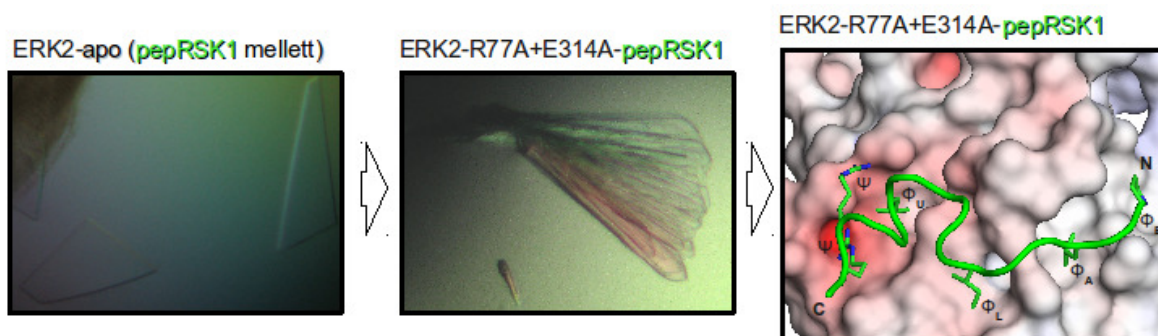
Gógl Gergő

Témavezetők:

Alexa Anita tudományos munkatárs, Reményi Attila tudományos munkatárs

ELTE TTK, Biológiai Intézet, Biokémia Tanszék

Grafikus összefoglaló



Összefoglaló

A Mitogén Aktivált Protein Kináz (MAPK) jelátviteli rendszerben a lineáris motívumoknak központi szerepe van, a MAPK-ok rajtuk keresztül kötődnek aktivátoraikhoz (MAP2K), szubsztrátjaikhoz és foszfatázaikhoz is. Ezek olyan fehérje-peptid természetű kölcsönhatások, amelyek meghatározzák a teljes hosszúságú fehérjék közti kölcsönhatások erősségét és specifitását is.¹

Fehérje-peptid komplex szerkezetek meghatározásához a röntgenkristallográfia hatékony módszernek számít, mivel atomi pontosságú modellhez jutunk és a fehérje mérete nem limitáló tényező, azonban fehérje-peptid komplex kristályok növesztése sokszor az lehet. A túlságosan szoros kristálypakolódás, noha nagyméretű és szerkezeti munkához ideális kristályokat eredményez, nem minden esetben kedvező, mivel a közeli szimmetriamolekulák ki tudják szorítani a kötőfelszínről a kötő-peptidet.

Munkám során három biológiai rendszerből származó és egy mesterségesen tervezett peptid ERK2 MAPK-al adott komplex szerkezetét akartam meghatározni röntgenkristallográfiás úton. Munkám korai szakaszában a fent leírt problémába ütköztem. Megoldásként pedig egy ritkán használt kristallográfiás technikát alkalmaztam, ahol a kristálypakolódást létrehozó kontakt aminosavakat mutációval megváltoztatva a kristály pakolódást is megváltoztattam.

A módszer alkalmazásával sikeresen meghatároztam különböző típusú peptid szerkezetét (egy aktivátor, egy szubsztrát és egy foszfatáz molekulából származó, továbbá egy szintetikus modellpeptidét) az ERK2-vel komplexben. A szerkezetek elemzésével lehetőségünk nyílt a specifikitást kialakító tényezők mélyebb megértésére.

¹Reményi, A., Good, M. C. and Lim, W. A. Docking interactions in protein kinase and phosphatase networks. *Curr. Op in Struct. Biol.* 16, 676-685. (2006)

A *Pyrococcus horikoshii* acilaminoacil-peptidáz szubsztrátszelekciós mechanizmusának szerkezeti és dinamikai alapjai

Kiss-Szemán Anna Júlia

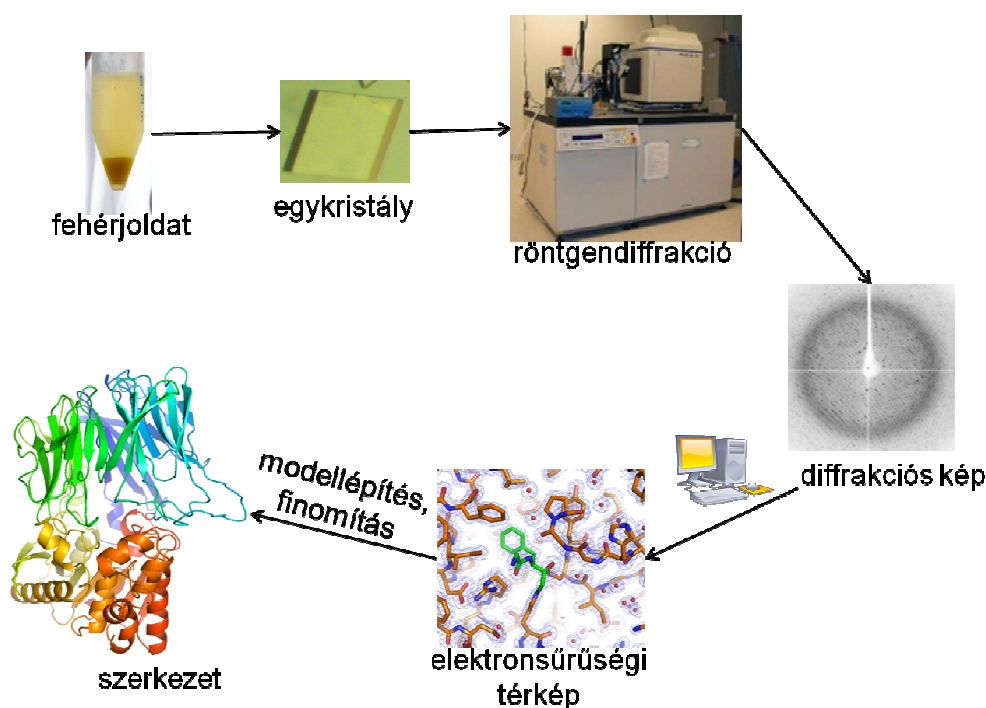
Témavezetők:

Dr. Harmat Veronika egyetemi adjunktus

Dr. Karancsiné Menyhárd Dóra tudományos munkatárs

ELTE-TTK, Kémiai Intézet, Szerkezeti Kémiai és Biológiai Laboratórium

Grafikus összefoglaló



Összefoglaló

Munkám során a *Pyrococcus horikoshii* acilaminoacil-peptidázt (PhAAP) vizsgáltam. Ez a fehérje biológiai szerepe miatt molekuláris szintű kutatások célpontja, mert katalizátorként szerepel bizonyos oligopeptidek N-terminálisán lévő acilezett aminosavak lehasításában, így közvetve részt vesz neuropeptidek szintjének szabályozásában is. Kovalens inhibitorral képzett komplexét kristályosítottam, szerkezetét meghatároztam, összevettem a családon belüli, más fehérjékkel és molekuladinamikai számításokkal egészítettem ki a röntgendiffrakciós adatokat.

A jelenleg folyó kutatások (különböző AAP-k) arra a kérdésre keresik a választ, hogy milyen paraméterek befolyásolják az enzimek szelektivitását. A térszerkezetből adódóan (hidroláz és propeller domén,

közöttük viszonylag mozgékony összekötő szakasz) azt feltételeztük, hogy a sejtben az enzim előfordulhat „nyitott” illetve „csukott” formában is. A vizsgálat célja továbbá az volt, hogy megállapítsuk, hogy van-e szerkezetrendező hatása az aktív helyhez koordinálódott 1,6-hexándiol molekulának (korábban megoldott szerkezet), illetve okoz-e változást a fehérje globális szerkezetében, ha kovalens inhibitor kötődik az aktív helyhez. A molekuladinamikai szimulációból kapott modelleken megmutattuk, hogy a fehérje monomer alakban, nagymértékű solvatáció hatására képes kismértékű felnyílásra. Azonban ebben a fellazult állapotban is könnyen aktiválható marad a katalitikus triád. Ezek alapján arra következtettünk, hogy nem a hexamerizáció hatása a téralkat, hanem a monomer térszerkezetében megfigyelhető ún.szabad β -él védelmére alakul ki a „stabil” szerkezetű monomerek között.

Jó közelítő modellt készítettünk a teljesen üres szerkezet téralkatára. A *Pyrococcus horikoshii* acilaminoacil-peptidázban meghatározott sajátos „nyitottsága” hozza létre a szűk belépőkaput a molekula oldalán, ami hexamerizáció során keletkező csatornarendszerrel kiegészítve a méretszelekció sajátos, újszerű módját eredményezi.

α -Hidroxi-karbonsavészterek fluorozott származékainak előállítása

Kővári Dániel

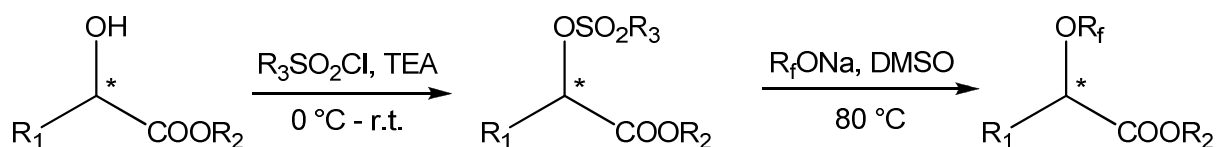
Témavezetők:

Dr. Szabó Dénes egyetemi docens

Csóka Tamás PhD hallgató

ELTE TTK, Kémiai Intézet Szerves Kémiai Tanszék

Grafikus összefoglaló



Összefoglaló

Munkám során optikailag aktív α -hidroxi-karbonsavészterek nukleofil szubsztitúciós reakcióit vizsgáltam különböző trifluormetil csoportot tartalmazó alkoholátokkal a drága és bizonyos esetekben teljes racemizációt okozó Mitsunobu-reakció helyettesítése céljából. Ezek a vegyületek felhasználhatók fluoros-királis építőelemként. A bennük található észter funkciós csoport segítségével változatos és egyszerű módon alakíthatók át további királis származékokká. A molekulákban található rövid, elágazó trifluormetil csoportok jelenléte jelentősen javíthatja az adott vegyület oldhatósági és stabilitási tulajdonságait ezzel lehetővé téve új és hatékony gyógyszerek¹ kifejlesztését. A fluoratomok miatt a vegyületek érzékeny NMR-spektroszkópiás módszerekkel vizsgálhatók és nyomon követhetők különféle reakciókban, vagy akár az élő szervezetben is. A szubsztitúciós reakciók vizsgálatához előállítottam reaktív szulfonátésztereket, illetve a megfelelő fluoros alkoholok nátrium sóit. Megvizsgáltam az oldószer és a reakcióidő hatását a szubsztitúciós reakcióra. A célvegyületek izolálását többféle módon is megkíséréltem. A nonafluor-*tercier*-butoxi csoportot tartalmazó optikailag aktív etil-laktát származékot közepesen jó termeléssel sikerült előállítanom.

1. L. P. B. Goncalves, O. A. C. Antunes, G. F. Pinto, E. G. Oestreicher, *Tetrahedron: Asymmetry*, 11, 1465-1468 (2000)

Kalpain aktiváló konjugátumok szintézise és biológiai vizsgálata

Kugyelka Réka

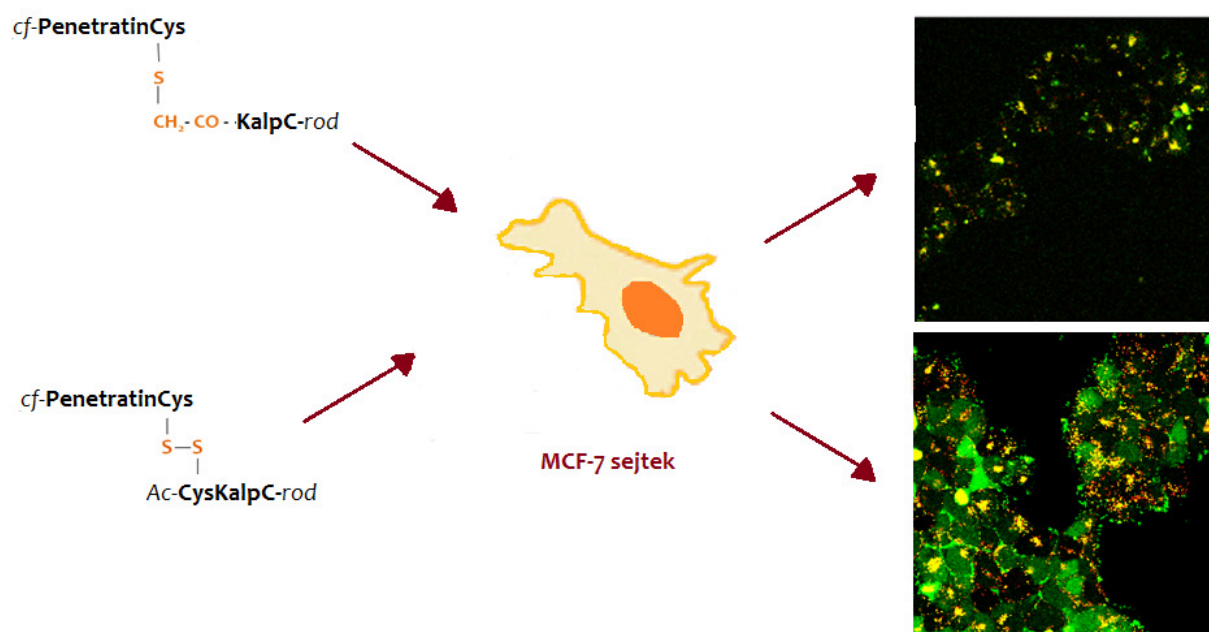
Témavezető:

Dr. Bánóczy Zoltán tudományos munkatárs

ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék;

MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

Grafikus összefoglaló



Összefoglaló

A kalpain enzimaktiváló hatással rendelkező KalpC peptid a KalpA peptiddel egyetemben két okból is tudományos érdeklődésre tarthat számot. Egyrészt, mivel specifikus a kalpainra nézve, segíthet az enzimsalád szabályozásban betöltött szerepének pontosabb megértésében, másrészt, mivel aktiválja az enzimet, a csökkent kalpain működéssel járó betegségek elleni küzdelemben is felhasználható. Munkám során olyan új, irodalomban nem ismert konjugátumokat készítettem, amelyben a fluoreszcensen jelölt KalpC peptidszármazék diszulfidhíddal, illetve tioéter kötéssel kapcsolódik a penetratinCys sejtpenetráló peptidhez. A célom elsősorban a sejtbejutás mechanizmusának, a konjugátumokban található diszulfid-, és tioéter kötések sejten belüli stabilitásának és az esetlegesen keletkező fragmensek sorsának vizsgálata volt. Ennek érdekében a konjugátumok mindkét alkotóelemét fluoreszcens jelzőmolekulával jelöltem (CysKalpC-rod / ClAc-KalpC-rod, illetve cf-penetratinCys), hogy konfokális mikroszkóppal figyeljem meg a sejten belüli történéseket. A fluorofór párt úgy választottam meg, hogy FRET jelenség játszódjon le köztük, ezzel ugyanis a kötések felhasadását a fluoreszcens jel intenzitásának változásából egyértelműen tudtam volna igazolni, a spektrális vizsgálatok során

azonban kiderült, hogy a konjugátumban nem lép fel a FRET jelenség. A konjugátumok stabilitását analitikai RP-HPLC-val vizsgáltam. A konjugátumok stabilnak bizonyultak a sejtbejutási vizsgálatokhoz alkalmazott médiumban és hőmérsékleten. A konfokális fluoreszcens mikroszkóppal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy mindkét konjugátum már 1 μM -os koncentrációban is bejut a sejtekbe. A diszulfidhidat tartalmazó konjugátum esetén az internalizáció mértéke sokkal nagyobb 10 μM -os kezelési koncentráció esetén, a tioéter kötéssel kialakított konjugátum azonban ebben a koncentrációban már kicsapódik a sejtek kezeléséhez használt oldatból. Az eredmények arra utalnak, hogy mindkét vizsgált konjugátum endocitózissal jut be a sejtekbe. Valószínű, hogy az előzetes elképzeléseinknek megfelelően a diszulfidhíd a sejten belül felnyílik, a két peptid pedig térben is eltávolodik egymástól, ezzel szemben a stabilnak vélt tioéter kötést tartalmazó konjugátum a vizsgálatok alapján egyben marad a sejtekbe jutva is.

N-izopropil-akrilamid alapú hibrid polimerek: előállításuk és tulajdonságaik

Laki Ádám

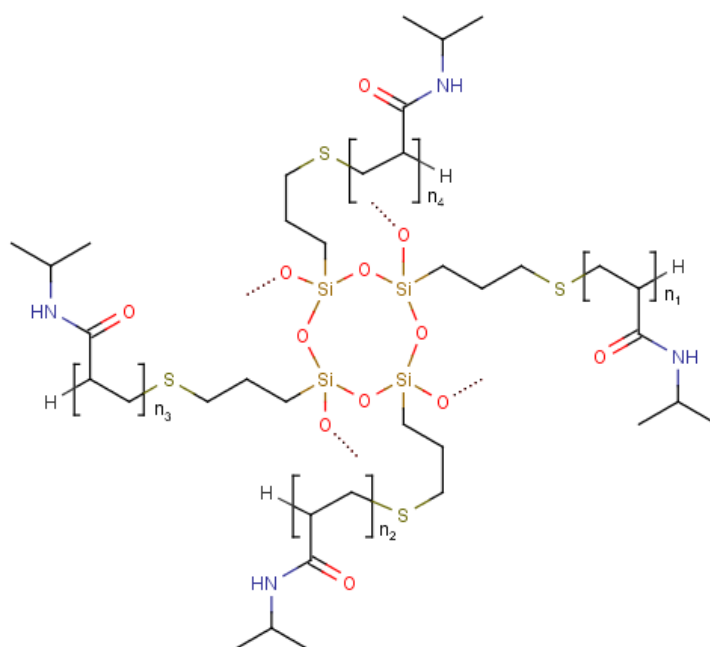
Témavezetők:

Dr. Iván Béla egyetemi magántanár, tudományos osztályvezető

Osváth Zsófia PhD hallgató

MTA-TTK Szerves Kémiai Intézet, Polimer Kémiai Osztály

Grafikus összefoglaló



Összefoglaló

A poli(N-izopropil-akrilamid) (rövidítve PNIPAAm) az intelligens anyagok, ezen belül az ún. termoreszponzív polimerek közé tartozik. A PNIPAAm kiemelkedően a legfontosabb és legalaposabban tanulmányozott intelligens polimer, amely 30-35 °C közötti alsó kritikus szételegyedési hőmérséklettel (LCST) jellemezhető. A polimer molekuláris szerkezetének és topológiájának megfelelő kialakításával (különböző típusú (hibrid) kopolimerek és térhálók) módosítani, fejleszteni lehet azok intelligens viselkedésével kapcsolatos tulajdonságait.

Elsőként háromféle láncátadószer-monomer – molarány (*B-D*) mellett láncátadásos gyökös polimerizációt alkalmazva trimetoxiszilán-terminális poli(N-izopropil-akrilamid)ot állítottam elő (iniciátor: AIBN, láncátadószer: 3-merkaptopropil-trimetoxiszilán, oldószer: tertahidro- furán), egy láncátadószeret nem tartalmazó, referenciaként szolgáló minta (*A*) szintézisével párhuzamosan (60 °C, három nap). A polimerizáció

végbemenetelét, a trimetoxiszilán-csoport beépülését proton-NMR-spektroszkópiával igazoltam. A spektrumok adatai (csúcsterületek) alapján becslést tudtam adni az egyes minták számátlag polimerizációfokára (A kivételével).

Etanol és víz 1:1 térfogatarányú elegyét oldószerként (utóbbit reagensként is), ecetsavat katalizátorként alkalmazva sikeres hidrolízis-kondenzációt [$R^1(-O)_2Si-O-Si(O-)_2R^2$ csoportok kialakítása] hajtottam végre a legkisebb (*B*) láncátadószer-monomer bemérési molaránnyal készült polimerrel (70 °C, négy nap). A gyakorlatilag 100%-os konverziót szintén 1H -NMR-spektroszkópiával bizonyítottam (a metoxiprotonok jelének eltűnése). Ily módon valószínűleg ún. szilszeszkvioxán maggal és PNIPAAm karokkal rendelkező csillagpolimert sikerült létrehoznom. Ezt követően ugyanilyen összetételű polimerrel (*B*) és körülmények között a hidrolízis-kondenzáció kinetikáját (időbeli lefolyását) elemeztem, amelyről megállapítottam, hogy a feltételezettnél sokkal gyorsabban játszódik le, már öt órával a folyamat kezdete után sem volt látható az NMR-spektrumban a metoxiprotonok jele. Végül a minták vizes oldatainak alsó kritikus szételegyedési hőmérsékletét vizsgáltam, melynek során nem találtam lényeges eltérést a különböző polimer szerkezetek között, a hidrofób csoportok / szegmensek jelenléte nem csökkentette az LCST-t.

Új típusú biodegradábilis és biokompatibilis polimerek szintézise és vizsgálata

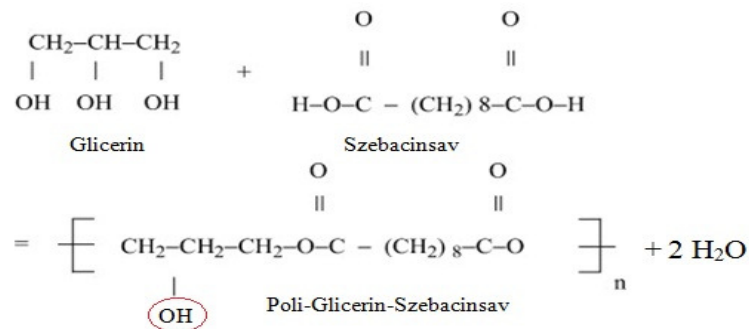
László István

Témavezető:

Dr. Zrínyi Miklós egyetemi tanár, az MTA levelező tagja,

Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Nanokémiai Kutatócsoport

Grafikus összefoglaló



Összefoglaló

A biodegradábilis és biokompatibilis gélek a 21. század egyik legfontosabb kutatási témája, ahol főleg a gyógyszerkutatás és a gyógyszer hatékony leadása a legintenzívebben kutatott terület.

Szakedolgozatomban a poli-(glicerín-szebacinsav) (PGS) duzzadási és degradábilis folyamatát vizsgáltam. A dolgozat magába foglalja a polimer előállítását - amit glicerín és szebacinsav termikus polikondenzációjával végeztem-, a polimer láncok térhálósítását és az így előállított termékek vizsgálatát. A szakedolgozatban ezen kísérletek rövid leírását és a vizsgálatok (FT-IR, duzzadási kinetika) során kapott eredmények kiértékelését taglalom.

Összegezve a kutatási eredményeimet. A vizsgált PGS polimerből orvosbiológiai és gyógyszerészeti célokra alkalmazható olyan biokompatibilis és biodegradábilis gél állítható elő, amelynek kémiai és/vagy biodegradációja során nem keletkezik káros anyag. A cél sikeres megvalósítása még további kutatómunkát igényel tervezhetően elbomló polimer rendszer kifejlesztése érdekében.

¹Wei Cai, et al.:Shape-memory effect of poly (glycerol-sebacate) elastomer. School of Materials Science and Engineering, Harbin Institute of Technology; No.2006CB708609

Aminofuranozil-karbonsav prekurzorok szintézis lehetőségeinek vizsgálata

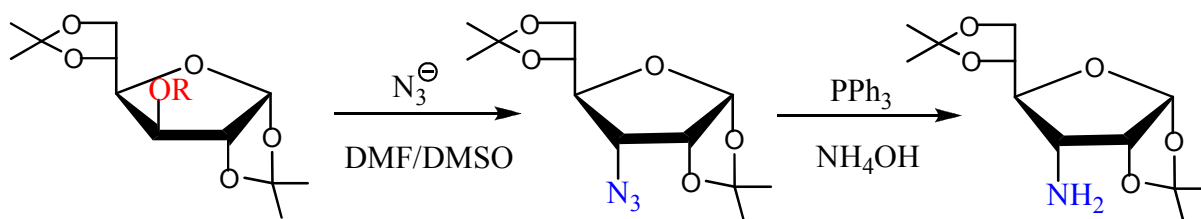
Nagy Adrienn

Témavezető:

Zsoldosné Dr. Mády Virág^a tudományos főmunkatárs
Dr. Pintér István^b kutatóprofesszor

^aELTE-MTA Fehérjemodellező Kutatócsoport, ^bELTE, Szerves Kémiai Tanszék

Grafikus összefoglaló



R= H; Ts; Ms; Tf

Összefoglaló

Munkám során egy lehetséges foldamer komponens, a 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuranozil-karbonsav előállításának egyik kulcsfontosságú reakciólépését, a 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz szintézis lehetőségeit vizsgáltam. Céлом volt, hogy a S. A. Gruner és H. Kessler által leírt¹, költséges 3-*O*-triflil-származékon át DMF-ben lejátszódó reakció kiváltható lehessen más, lényegesen olcsóbb szulfonát-származékokat használva.

Az 1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-glükofuranózból kiindulva a 3-*O*-triflil-származék mellett előállítottam a 3-*O*-tozil- és a 3-*O*-mezil-származékokat is. E vegyületeket vittem tovább az S_N2 szubsztitúcióval lejátszódó, a C-3 atom inverziójával járó szulfonát \rightarrow azid csere reakciókba, melyeket kétféle reagens (NaN₃, Bu₄NN₃), valamint több oldószer (DMF, DMSO, HMPTA) kipróbálásával végeztem. Az oldószerek közül a DMSO bizonyult a legjobbnak. A 3-*O*-tozil- és 3-*O*-mezil-származékkal DMSO-ban végrehajtott reakciót eddig nem írták le az irodalomban. Tetra-*n*-butilammónium-só (Cl⁻; HSO₄⁻) katalizátorok mindkét esetben gyorsították a reakciót. A mezilát \rightarrow azid csere a vártan megfelelően lassabban játszódott le a tozilát \rightarrow azid cseréhez képest, viszont a reakció végén a 3-azido-3-dezoxi-vegyületet valamivel jobb termeléssel nyertem ki. Ezen reakciók ígéretesek, ugyanis a célvegyületet a 3-*O*-triflil-származékból kiinduló reakcióhoz hasonló termeléssel kaptam meg és a termékek között megjelenő eliminációs melléktermék mennyisége is kisebb volt.

A 3-azido-3-dezoxi-származékot a megfelelő 3-amino-3-dezoxi-vegyületté a Staudinger reakció új alkalmazásával alakítottam át. Eredményeim alátámasztják, hogy ez a reakció alkalmas a 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuranozil-karbonsav megfelelő származéka esetében is amino funkció kiépítésére a C-3 atomon.

¹S. A. W. Gruner; V. Truffault; G. Voll; E. Locardi; M. Stöckle; H. Kessler, *Chem. Eur. J*, 8, 4366-4376 (2002)

Aromás halogenidek átmenetifém-katalizált alkoxilálása bórvegyületek felhasználásával

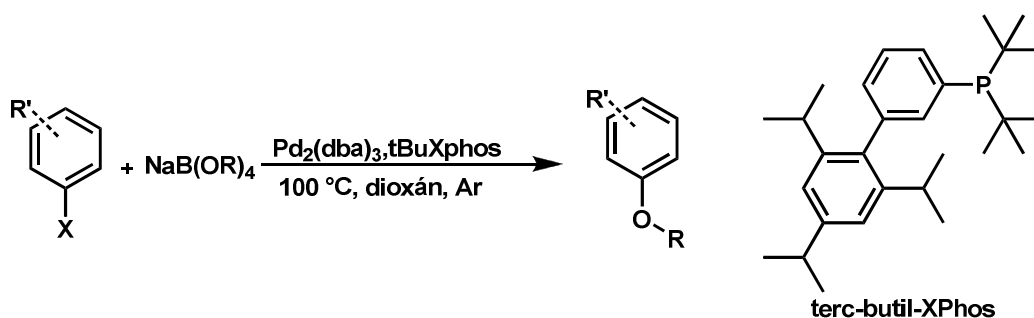
Pethő Bálint

Témavezető:

Dr. Novák Zoltán egyetemi adjunktus

ELTE TTK, Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

Grafikus összefoglaló



Összefoglaló

A szintetikus kémia egyik kiemelkedő fontosságú reakciótípusa az éterkötés kialakítása, ezen belül is az aromás alkoxidok szintézise. A kis szénatomszámú alkoxi-csoportok beépítése akár gyógyszermolekulák, akár fluoreszcens festékek előállításakor fontos reakciólépés lehet.

Napjainkban egyre inkább meghatározó szerepet töltenek be az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási (cross-coupling) reakciók.¹ Ezt jól mutatja a témában egyre növekvő publikációk száma, ipari jelentőségük növekedése is.

Kutatásunk során célunk egy új, palládium-katalizált alkoxilálási eljárás kifejlesztése volt. A módszer egy új keresztkapcsolási reakció segítségével állítja elő a kívánt aromás étert a megfelelő aromás halogenid, leginkább klorid, és nátrium-tetraalkil-borát felhasználásával.

Az eljárás katalitikus mennyiségű (2 mol%) Pd(0)-vegyületet, illetve foszfán alapú ligandumot (4 mol%) igényel, melyekből in-situ képződik a katalitikus aktivitással rendelkező palládium-komplex.

A szintézis a klasszikus eljárásokkal szemben nem igényel rendkívül magas hőmérsékletet, vagy erősen bázikus közeg, ezáltal alkalmas lehet érzékenyebb molekulák átalakítására is a racemizáció, vagy bomlás veszélye nélkül.

¹Miyaura, N., Suzuki, A., *Chem. Rev.*, 95 (7), 2457–2483 (1995)

Enantiomer – elválás megfigyelése királis szolvatálószer segítségével NMR spektroszkópiai módszerrel

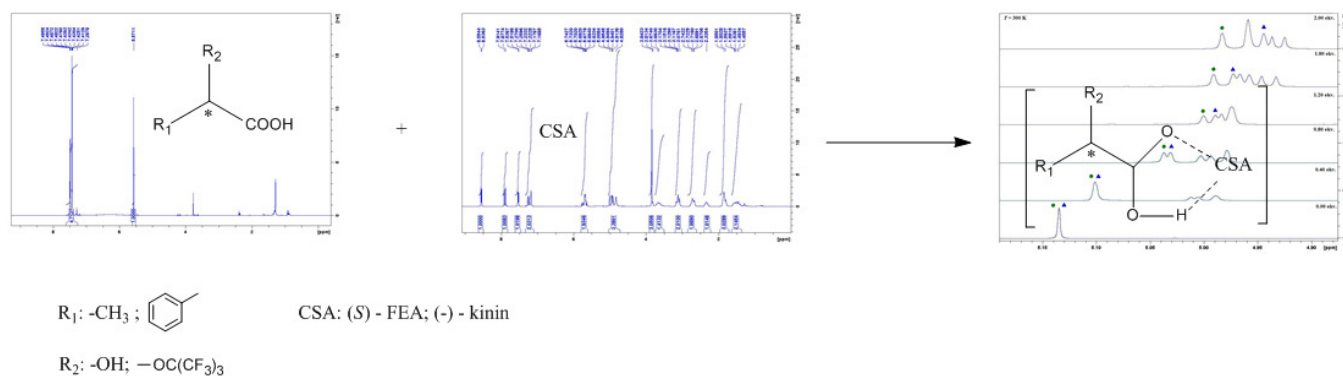
Puhr Károly

Témavezető:

Dr. Bodor Andrea egyetemi adjunktus

ELTE TTK, Kémiai Intézet Szerkezeti Kémiai és Biológiai Laboratórium (SzKBL)

Grafikus összefoglaló



Összefoglaló

Napjainkban a természettudósok, orvos- és gyógyszerkutatók tisztában vannak azzal, hogy egy gyógyszerhatóanyag elkészítése nem egyszerű feladat. A hatóanyag-kutatás számos nehézségekbe ütközik. Manapság is az egyik nagy problémát a reakciók során lejátszódó racemizáció okozza. Királis szolvatálószer segítségével NMR spektroszkópiai mérések elvégzésével racém karbonsav [(R;S) – tejsav, (R;S) – mandulasav]¹ illetve e vegyületek racém fluorozott származékainak [(R;S) – O-nonafluoro –tercier – butoxi – tejsav, (R;S) – O-nonafluoro –tercier – butoxi – mandulasav]² analízisével kívántam magyarázni az enantiomer-elválás jelenségét.

A mérések elvégzéséhez az ún. shiftreagens – technikát alkalmaztam és a racém elegyeket (S) – FEA és (-) – kinin CSA vizsgáltam. Az egyes rendszereket pedig ¹H, ¹³C, ¹⁹F és HSQC és HMBC mérésekből származó információk segítségével analizáltam. A megfigyelést diasztereomer komplexképzési reakciókra alapoztam. Az elválást legnagyobb mértékben az (S) – FEA idézi elő, emellett a fluoros csoportot tartalmazó racém vegyületeknél nagyobb az anizokrónia jelensége. A π – π kölcsönhatás az aromás szubsztituensű karbonsav esetén elősegíti a nagyobb anizokróniát. Azonban a rendszerek vizsgálatának kiértékelése rámutatott arra, hogy a π – π kölcsönhatás elégséges, de nem szükséges feltétele az enantiomer – elválásnak, hiszen az alifás szubsztituensű (R;S) – O-nonafluoro –tercier – butoxi – tejsav és (R;S) – tejsav esetén is érzékelhető volt az effektus. Az enantiomer – elválás mértéke inkább attól függ, hogy az egyes racém karbonsavak O-nonafluoro -

vagy hidroxil funkciós csoportot tartalmaznak. A fluoros csoport kilenc fluor atomja nagyban megnöveli a molekula pKa értékét, hiszen egy erősen elektronszívó tulajdonsággal rendelkeznek. A két racém, amely tartalmazza ezt a funkciós csoportot nagyobb anizokroniát szenved el minden a két CSA alkalmazása esetén.

¹W. Wang, F. Ma, X. Shen, C. Zhang, *Tetrahedron Asymmetry*, 18, 832 – 837. (2007)

²D. Szabó, J. Mohl, A. M. Bálint, A. Bodor, J. Rábai, *Journal of Fluorine Chemistry*, 127, 1496 – 1504. (2006)

Acetanilidek oxidatív kapcsolása aldehidekkel Pd katalizátor jelenlétében

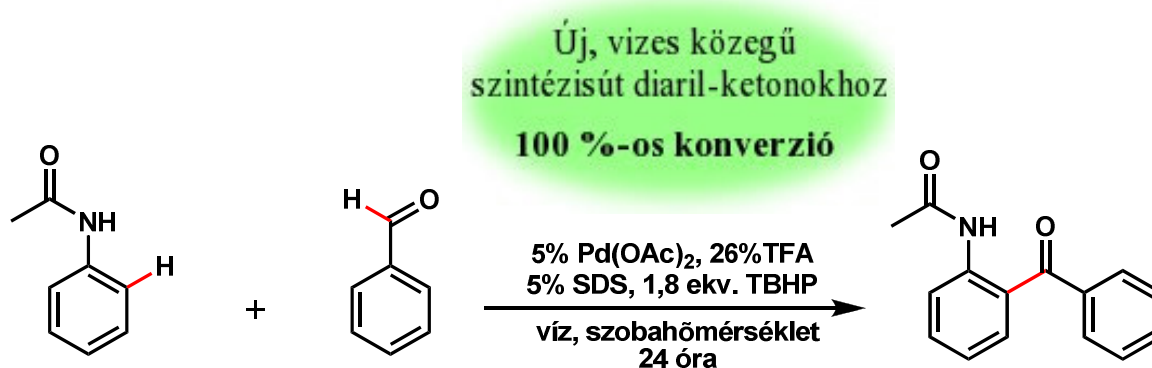
Simkó Dániel

Témavezető:

Dr. Novák Zoltán egyetemi adjunktus

ELTE TTK, Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

Grafikus összefoglaló



Összefoglaló

Az utóbbi időben az oxidatív direkt kapcsolások egyre népszerűbb kutatási területnek számítanak az új szén-szén kötés kialakítását célzó szerves kémiai átalakítások terén. A klasszikus keresztkecsolási reakciókkal ellentétben az oxidatív direktkecsolások halogénmentes szubsztrátok között, C-H aktiváláson keresztül alakítják ki az új szén-szén kötést, leegyszerűsítve ezzel a reakcióutat és környezetkímélőbbé téve ezzel a szintézist.

Kutatásaink során acetanilidek és benzaldehidek kapcsolásával foglalkoztunk. A szubsztrátumok palládium-katalizált kapcsolása új, hatékony lehetőségeket kínál diaril-ke-tonok szelektív szintézisére. Azonban az eddig ismert eljárások szerint csak szerves oldószerek alkalmazásával és csak magas hőmérsékleten (90-120 °C) kivitelezhetőek a kapcsolási reakciók¹.

Kutatásaink során hatékonyabb katalitikus körülményeket kívántunk kidolgozni a kecsolás megvalósításához vizes közeg alkalmazása mellett. Munkánk során a reakciókörülmények optimalizálásával, valamint a szubsztrátok konverzióra gyakorolt hatásával foglalkoztunk. Ehhez számos különböző helyzetben szubsztituált benzaldehid- és acetanilid-származékot vizsgáltunk meg. Az így reakcióba vitt anyagok közül több esetében is teljes konverziót értünk el. A munkánk során számos diaril-ke-ton-t izoláltunk, köztük több új anyagot is. Az így előállított anyagokról GC-MSD, IR és NMR spektroszkópiai vizsgálatok készültek.

¹Li, C., Wang, L., Li, P. and Zhou, W, *Chemistry - A European Journal*, 17, 10208–10212. (2011)

Szén-szén kötés kialakítása átmenetifém-katalizált oxidatív kapcsolási reakciók alkalmazásával

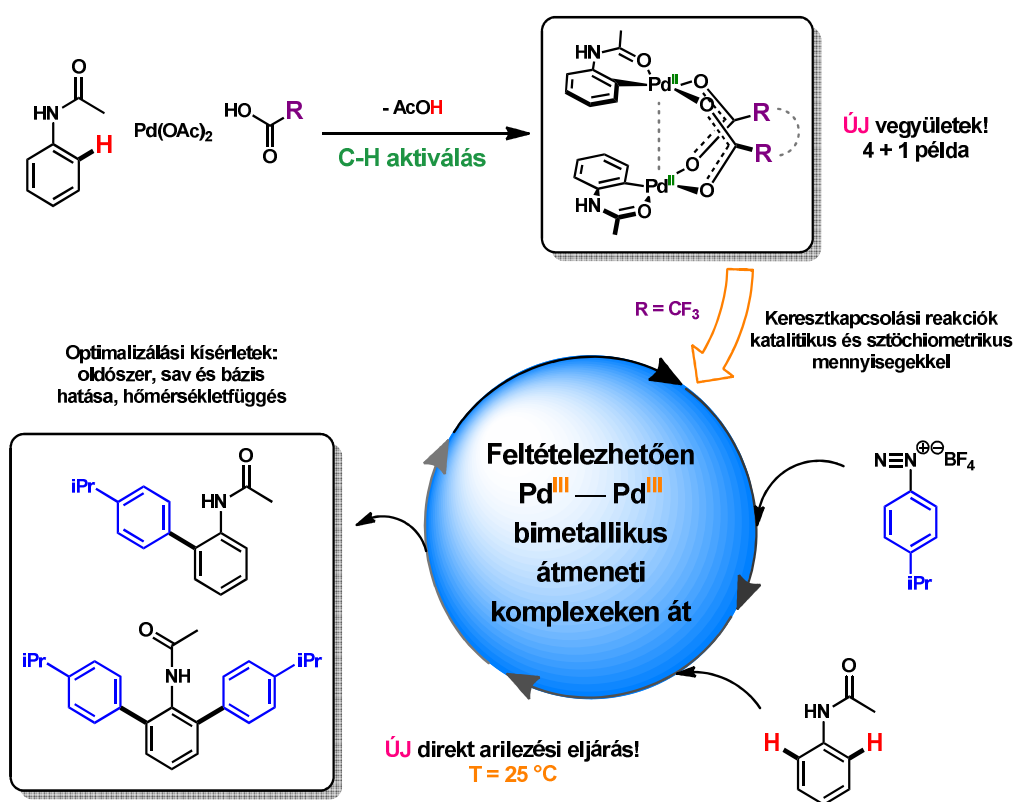
Tóth Balázs László

Témavezető:

Dr. Novák Zoltán egyetemi adjunktus

ELTE TTK, Kémia Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

Grafikus összefoglaló



Összefoglaló

Szakdolgozatom témájának a szintetikus kémia egy új, érdekes és dinamikusan fejlődő ágát, a C-H aktiválást választottam. Munkám során a két palládium centrummal rendelkező komplexek szintézisét valósítottam meg. Előállítottunk négy új palládium-organikus vegyületet acetanilid és különböző savak felhasználásával (ecetsav, trifluorecetsav, perfluorononánsav, perfluoroglutársav) valamint egyet difenildiszulfidból és trifluorecetsavból kiindulva. Az előállított komplexek szerkezetvizsgálatán kívül az elemi C-H aktiválási lépés tanulmányozását és a komplexeket acetanilidek orto arilezési reakciójában katalizátorként való alkalmazhatóságának vizsgálatát tűztük ki célul.

Fluoreszcens Uracil szenzor előállítása és jellemzése

Zsótér Soma

Témavezetők:

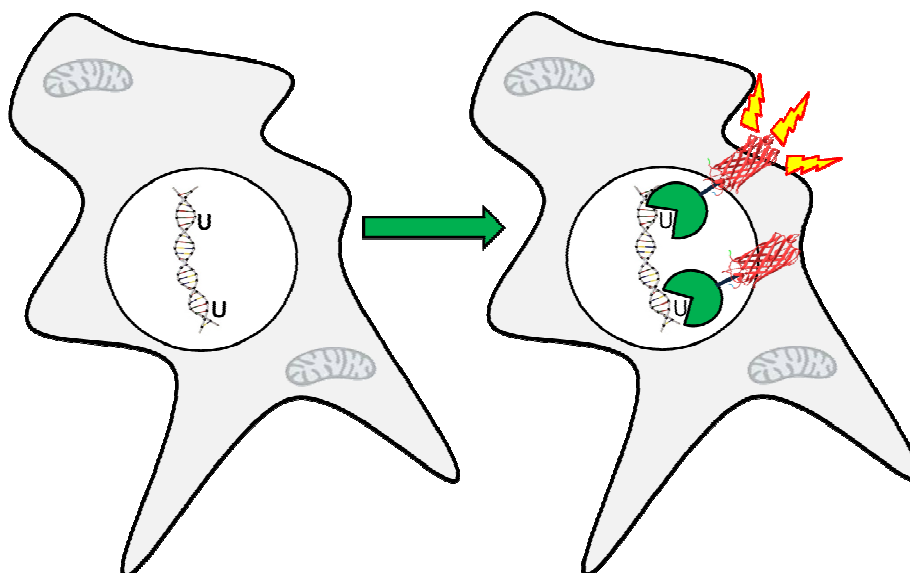
Dr. Vértessy Beáta tudományos tanácsadó, *Róna Gergely*, MTA TTK Enzimológiai Intézet

Belső konzulens:

Dr. Hudecz Ferenc egyetemi tanár, az MTA levelező tagja

Grafikus összefoglaló

Fluoreszcens uracil szenzor előállítása és tesztelése



Összefoglaló

A szakdolgozati munkám célja egy olyan jelölt enzim előállítása és jellemzése volt, amellyel a továbbiakban, sejtekben és szövetekben lehetne vizsgálni a DNS-ben előforduló uracil eloszlásának mintázatát. Erre a feladatra a DsRed nevű fluoreszcens fehérjével fúzionált, katalitikusan inaktív hUNG2-t (D145N és H268N mutáció) szeretném használni. A konstrukt génjét hordozó rekombináns DNS kész állapotban állt a rendelkezésemre. A kísérleteim első része a fehérjeexpresszió optimalizálásából, majd ezt követően a szükséges mennyiségű fehérje előállításából és tisztításából tevődött össze. SDS-PAGE és mikroszkópos eredmények alapján az enzim termelését *E. coli* BL21 ung- sejtípussal végeztük, 20°C-os hőmérsékleten, 16 órán keresztül. A fehérjét Ni-NTA töltetű oszlopon tisztítottuk gradiens elúciót alkalmazva. Western blot segítségével kimutattuk, hogy a tisztított preparátumban lévő szennyezők jelentős része a célfehérje degradációjából származik.

A kísérteim második része az előállított fehérje tesztelése volt. Irodalmi adatokból ismert, hogy a D145N és H268N pontmutációk hatására a jelöletlen hUNG2, az uracil kötő képességének megtartása mellett, képtelenné válik a β -N-glikozid kötés hidrolízisére. Kérdés azonban, hogy a DsRed-el történő kapcsolás után megmaradnak-e ezek a tulajdonságok. Ennek eldöntésére a fehérje aktivitását agaróz-assayvel, a DNS kötő képességét pedig elektroforetikus mobilitás tessel (EMSA) ellenőriztük. Az agaróz-assay és az EMSA alapján megállapítottuk, hogy a konstrukt katalikusan inaktív és rendelkezik DNS kötő képességgel.

Az előállított fehérjét a későbbiekben az antitestes jelölés mintájára szeretnénk használni. Ez esetben az antigén megfelelője a DNS-ben lévő uracil lenne, amelyet a DsRed fluoreszcenciájával tudnánk detektálni. A fent vázolt módszer sejteken és szöveteken való optimalizálása a jövőbeli munkám tárgyát képezi.