

Dr. Beke-Somfai Tamás „Peptidrendszerek funkcionális szerveződése”

című MTA Doktori Értekezésének bírálata

Korunk egyik legnagyobb egészségügyi kihívása a mikrobiális fertőzések leküzdésére alkalmazott gyógyszerek ellen kialakuló rezisztencia. A gyógyszerfejlesztés és a korokozókban kialakuló antibiotikum rezisztencia ezen gyógyszerek ellen egy folyamatos versenyfutás, ami jelenleg a korokozók győzelme irányába látszik eldőlni. Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) globálisan évente mintegy 1,2 millió ember közvetlen halálát okozza, és további csaknem 3,7 millió fő halála hozható vele közvetett kapcsolatba. A becslések szerint ez a szám 2050-re akár a 10 milliót is elérheti. Így már a rákmegbetegések okozta halálozási számot közelíti versengve a második legmagasabb halálozást okozó megbetegedés címéért. Hogy ez ne következzen be fontos lenne olyan új hatóanyagok kialakítása, amelyek ellen nem, vagy csak lassabban alakulna ki a gyógyszer rezisztencia. Erre a jó lehetőséget biztosíthatnak a természetben számosan előforduló antimikrobiális hatású peptidek (AMP-k) gyógyszerként is alkalmazható módosulatai, amelyek kiküszöbölik a peptidek gyógyszerként alkalmazhatóságának hátrányait (pl. gyors degradáció a véráramban, a gyors kiürülés a szervezetből és a relatív magas előállítás költsége). Tehát minden ezen a területen elért új eredmény nagy érdeklődésre tarthat számot. Beke-Somfai Tamás is bekapcsolódott ebbe a kutatási irányvonalba, elsősorban a természetes nem természetes AMP-k asszociációs képességeit és szerkezet-hatás összefüggését tanulmányozva.

Beke-Somfai Tamás MTA Doktori Értekezése 30, a PhD megszerzését követően megjelent cikkekre épül, ami csak kb. egy harmada az ebben az időszakban nívós folyóiratokban megjelent, jól citált közleményeinek, így ezen teljesítmények minden képen megfelelnek az MTA Doktora cím feltételének. Bár a dolgozat felépítése megfelel egy ilyen dolgozat szerkezetének (ezt most nem fogom részletezni), de a kivitelezés számos kívánnivalót hagy maga után, ami rontja az összképet. Már rögtön a címdalton az szerepel, hogy MTA doktori értekezés Tézisfüzet, hasonlóan a valódi Tézisfüzethez. A bíráló úgy gondolja, hogy a dolgozatnak önmagában is egy minden tudományos igényt kielégítő, érthető műnek kellene lennie, hogy ne kelljen a pontos megértéshez a cikkeket is fellapozni. Ilyenek sokszor a táblázatokhoz és ábrákhoz kapcsolódó feliratok és szöveges magyarázatok hiánya, ami azok megértéséhez szükségesek. Csak egy példa, a dolgozathoz (3. táblázat) nem derül ki, hogy az AMP-k mind amidált végűek, még azok is, amelyek természetes állapotukban karboxilcsoportot tartalmaznak a C-terminálison. Egyébként, ha ezt nem jelöljük, akkor a szekvenciák önmagukban mind karboxil

C-terminálist jelent. Így a számolt töltés számok sem mindig érthetőek. Bár az, hogy a Lasioglossin III (VNWKKVLGKIIKVAK) +6 és a Temporin-La (LLRHVVKILEKYL) +3 töltése hogy jön ki, még a cikkből sem derül ki, mert ott ugyan így szerepelnek.

Mivel a bíráló úgy gondolja, hogy az MTA Doktori Értekezés egy tudományos és nem irodalmi mű, így nem célszerű elnevezéseket önkényesen alkalmazni. Ez leginkább az aminosavak és peptidek csoportosításánál látványos, amit a szerző a könnyebb érthetőségre hivatkozva alkalmaz. Szerintem, mivel ez a mű inkább a területtel foglalkozó olvasóknak készült, erre ilyen módon nincs szükség. Természetes peptideknek a természetben, élő szervezetekben megjelenő peptidek függetlenül attól, hogy csak α -L-aminosavakat tartalmaznak vagy nem. Nem természetes peptideket pedig a természetben nem előforduló peptidekre alkalmazzák akkor is, ha csak DNS kódolt α -L-aminosavakat tartalmaznak. Bár Beke-Somfai Tamás az elnevezésekhez fűz magyarázatot „Tekintettel a dolgozatban egyszerre szereplő természetes és egzotikus aminosavakból álló peptidrendszerekre, az egyszerűség kedvéért természetes peptideknek a természetben legáltalánosabban előforduló α -aminosavakból álló peptideket nevezem, míg nem természetes peptideknek a fentebb említett egzotikus aminosavakból álló peptideket. Ez alapján a szintetikus, de α -aminosavakból álló peptidek is „természetesek”, pedig a természetben nem találhatóak meg; az ilyen mélységű különbségtétel -bár szakmailag pontos-, az olvasást nehezíti, így nem láttam indokoltnak.” Az egzotikus aminosavak kifejezés sem tekinthető tudományosnak, már csak azért sem, mert újabban az "egzotikus aminosav" kifejezés a sporttáplálkozásban és az egzotikus gyümölcsökkel ízesített (pl. trópusi, mangó, maracuja) aminosav-készítményekre, valamint a szervezet számára nem esszenciális, de speciális funkciókat ellátó (például L-karnitin) vegyületekre utal. A bíráló szerint célszerűbb lett volna más, a tudományos szempontokat jobban lefedő elnevezéseket választani.

Ugyanakkor lettek volna olyan megfogalmazások, amelyeknek a másképp történő leírása, akár több mondatban valóban segítették volna a megértést (pl. Általánosan a koncentráció, vagy egyéb külső paraméter növelésével az egyedi peptidek önrendeződési folyamatok során képesek magasabb szerveződési szinteket elérni, azonban – a fehérjékkel ellentétben- a kialakult asszociátumokban a másodlagos szerkezeti elemek az egyes peptidek belső fizikai-kémiai tulajdonságai alapján javarészt ugyanazt a másodlagos szerkezetet veszik fel, így peptidek magasabb rendű asszociátumai csak mérsékelten tükrözik a fehérjék során tapasztalt komplex harmadlagos téralkatot.)

További problémának tartom azt, hogy a vegyületek nevei nem helyesen (pl. foszfo-volfrámsav foszfor-volfrámsav helyett) vagy az angol és magyar nyelv keveredésével szerepelnek (pl. 1,2-dioleoil-*sn*-glycero-3-foszfamidil-glicerol, 2,5% triizopropilszilán + 2,5% dithiothreitol

eleggyel, terc-butoxicarbonil). Szintén nem szerencsés a mértékegységek nevét nem egységesen szerepeltetni (pl. mL – ml, min – perc). Ugyancsak nem a megérthetőség egyszerűsítését szolgálták az olyan szavak, mint az elfázisoldási/refázisozási, szén-platina replikák, vitrifikáltak stb. Az természetesen a bíráló ismereteinek a hiánya, hogy nem ismeri a következő kifejezést „Ezen szimulációk során TIP3P vizet használtunk...”. A magyar helyesírással kapcsolatban csak egy megjegyzés; felsorolás esetén az és előtt nem kell vessző. Összefoglalva, a bíráló véleménye szerint a dolgozat tartalma megérdemelt volna egy lényegesen nívósabb kivitelezést. Az én meglátásom szerint ezen sajnos még a beékelt szösszenetek sem tudtak javítani, bár megtudtunk olyan fontos információkat, hogy a Beke-Somfai Tamás még svédül is tud.

Rátérve az értekezés szakmai részére a következő észrevételeim kérdéseim lennének:

1. A suramin egy évszázados szintetikus gyógyszer, amelyet elsősorban parazitaferőzések, például az afrikai álomkór és a folyami vakság kezelésére alkalmaznak. Bár nem klasszikus antibiotikum, molekuláris szinten sokrétű antimikrobiális, vírusellenes és daganatellenes tulajdonságokkal is rendelkezik. A baktériumok és a paraziták (élősködők) egyaránt mikroszkopikus vagy nagyobb méretű élőlények, amelyek betegségeket okozhatnak, ám biológiai felépítésük és életmódjuk alapvetően eltér egymástól. A szuramin hatóanyag (nátriumsó formájában) egy erős hatású szer, amelyet szigorú orvosi felügyelet mellett, többnyire kórházi körülmények között adagolnak. Súlyos mellékhatásokat is okozhat, ezért alkalmazása előtt alapos kockázat-előny mérlegelés szükséges. A hatóanyagot intravénás injekció formájában, kizárólag kórházi körülmények között, szoros orvosi felügyelet mellett adják be. Talán érdemes lett volna írni a suraminról a dolgozatban.

Ezek alapján miért a suramint használta a kísérletekben, amikor azt is írja, hogy kölcsönhatások megjelenhetnek pl. étkezéssel bevitt mesterséges kismolekulákkal is vagy terápiás együtt adás esetén. Miért nem az előbbiekből választott (pl. tartazin, mint a későbbi kísérletben)? A suramin a második eset lehetne. Akkor viszont az asszociátumok képződését célszerű lett volna a lehetséges terápiás körülmények között vizsgálni. Mi a véleménye arról, hogy egy ilyen együtt adás, hogyan befolyásolná a suramin és a C15 hatását? Várható-e szinergista hatás, esetleg a suramin mellékhatásainak csökkentése? Tehát mennyire releváns a terápia szempontjából egy ilyen kombináció kialakítása?

Azt is írja a suraminról, hogy a középső apoláros rész felelős inkább a kötődésért. Lehet, hogy a bázikus aminosav nem tudja lecserélni a Na⁺-t a suraminban?

Ez kérdés lehet később a tartazinnál is?

2. Miből adódhat a DHVAR4-TZ komplexek szelektivitása a baktérium sejteken a humán sejtekkel szemben? Nem lehetne a kölcsönhatásokat szofisztikáltabb módszerekkel vizsgálni, mint a CD, hogy egyértelműbb válaszokat kapjanak a szerkezet-hatás összefüggésekre? (A C15-Sur esetében is).
3. Van-e elképzelés arra, hogy a tervezett nanocsöveket milyen terápiás célra lehetne használni?
4. Lamellin β -peptidek környezetérzékeny asszociációja című fejezetben (D10) ha jól értem PBS-ben kialakulnak a szupramolekuláris lamellák, de vízben hatékonyabb az anyag. Talán azért, mert a membránokkal kölcsön hatva elindul a szupramolekuláris lamella képződés, ami benő a membránba, kilyukasztva azt és elkezd az extracelluláris mátrix kiszivárgása. Ezek szerint a PBS-ben ez a membrán átlyukasztás (talán mert a lamellák már az extracelluláris mátrixban kialakulnak és nem történik meg a membránba való benövés), nem olyan sikeres, ez okozhatja a kisebb hatást. Akkor viszont az a kérdés, hogy ez hogy működhet egy in vivo rendszerben, mint terápiás készítmény? A szerkezetvizsgálaton kívül van-e más pozitív hozadéka ennek a kutatási résznek?

Beke-Somfai Tamás az értekezésben bemutatott eredményeit 12 pontban 6 oldalban foglalta össze. Ez a rész megegyezik a tézisfüzetben bemutatottakkal. Az eredmények valamennyi pontját el tudom fogadni, de a bírálóknak és a bizottságnak is nagy segítség lett volna, ha a Jelölt legalább a tézisfüzetben egy kompaktabb, lényegre törőbb összefoglalást ad. Így, itt és most eltekintenék az elfogadott eredmények összefoglalásától.

Talán annyit tennék hozzá, hogy Beke-Somfai Tamás alap célkitűzését, mely szerint „A kutatómunka alapkutatói célja jelenlegi tudásunk határait tovább kitolni a tervezhető szerveződéssel járó biológiai kölcsönhatások felé.” sikeresen teljesítette. Azonban a távlati cél, amit a következő mondatokban fogalmaz meg, vagyis „A modern tudományművelés azonban ma már megköveteli, hogy a felfedező kutatásainknak lehetőleg kézzelfogható praktikus kifutása is legyen. Éppen ezért –a szerkezeti ismeretek bővítése mellett- a részletezett kutatások mind az antimikrobiális hatású peptidekre fókuszálnak, illetve olyan konstrukciókra, melyekkel új, makroszkópikus antimikrobiális rendszereket remélhetünk.” alapján némi hiányérzete van a

bírálnak. A Jelölt maga is sokszor feltételes módon fogalmaz meg az eredményekkel kapcsolatos kitekintéseket, tehát nehéz leszűrní a bemutatott eredmények alapján, hogy ezek az eredmények mennyiben tudnak majd hozzájárulni a későbbiekben hatékony antimikrobiális peptid gyógyszerek kifejlesztéséhez.

Mindezek alapján az Értekezés nyilvános vitára bocsátását és a védés után Dr. Beke-Somfai Tamás számára az MTA Doktora cím odaítélését javaslom.

Budapest, 2026. június 15.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dr. Mező Gábor', written in a cursive style.

Dr. Mező Gábor
az MTA Doktora