

Válasz Penke Botond professzor úrnak

Mindenekelőtt tisztelettel megköszönöm Professzor úrnak az alapos bírálatot, valamint a kiemelt kérdéseket. Ezekre egyenként, a kérdések sorrendjében az alábbiakat válaszolom.

1. „Az élő sejtekben a citoszol rendkívül bonyolult, tízezernyi fehérjét (és más makromolekulát) tartalmazó (crowded) rendszer. Ezeknek a kis molekuláknak számtalan kölcsönhatás alakul ki. Természetesen létezik spontán asszociáció és a peptidek is mutatnak önszerveződést. Mivel a biokémiai-élettani folyamatok ilyen bonyolult közegben, sokszoros egyensúlyi és visszacsatolási körfolyamatokban mennek végbe, hogyan lehet egyáltalán modellkísérletekkel megközelíteni ezt a komplexitást?”

A kérdés nagyon érdekes és szerintem is idevágó. Egy élő sejt molekuláris komplexitását modellrendszerrel teljes egészében reprodukálni véleményem szerint rendkívül nagy kihívás lenne. Az általunk használt modellrendszerek feladata, hogy jól definiált kölcsönhatásokat izoláljanak, és azok mechanizmusát kontrollált körülmények között vizsgálhatóvá tegyék.

A dolgozatban ezt hierarchikus, fokozatos megközelítésként alkalmaztuk: az egyszerű peptid–kismolekula rendszerektől a membránmodelleken keresztül haladtunk a sejtes vizsgálatokig. A DHVAR4–tartrazin rendszerben (Ricci és mtsai, Q.Rev.Biophys, 2020) például a liposzómákon megfigyelt fokozott membránaktivitás, aggregáció és blebképződés in vitro fokozott antibakteriális aktivitással is társult. Az LL-37–hemin rendszerben (Juhász és mtsai, Sci.Rep, 2021) pedig a molekuláris kölcsönhatás sejtes szinten a citotoxicitás jelentős csökkenésében jelent meg. A kvórumérzékelő molekulák és antimikrobiális peptidek esetében (Zsila és mtsai, Front.Mol.Biosci, 2021) a következő komplexitási szintet már bakteriális extracelluláris vezikulákkal tervezzük vizsgálni.

Fontos, hogy általában nem egyetlen módszerből próbáltunk biológiai következtetést levonni, hanem spektroszkópiai, morfológiai, számítógépes és sejtes módszereket kombináltunk. A modell tehát nem a citoszol vagy a teljes sejt leképezése, hanem egy hipotézisvizsgáló eszköz. Jó példa erre a 3K β -peptid is. Az indukált konformációváltást az egyszerű foszfátos rendszertől az LPS-en keresztül E. coli baktériumokig vizsgáltuk, ahol az antibakteriális hatás PBS-ben is megmaradt (el Battioui és mtsai, Nat.Comm, 2024). A disszertáción túl ezt a 3K–ATP rendszerrel vittük tovább: multidrog-rezisztens E. coli törzsekkel szemben komplex LB-tápközegben is aktivitást mutatott, vagyis az alapelv egy lényegesen összetettebb biológiai környezetben is működött (Chakraborty és mtsai, Advanced Science, 2026).

Végül a CM15 és a suramin komplexképzését vizsgáló tanulmányunkban (Quemé és mtsai, ChemBioChem, 2019) azzal próbálkoztunk, hogy különböző összetételű liposzómákat is kevertünk a közegbe, így a két molekulacsoport közötti kölcsönhatást egy három fő komponenst tartalmazó rendszerben is vizsgálhattuk. Ez természetesen jóval összetettebb rendszereket eredményezett, és rámutatott arra, hogy a komplexképzést az összetevők hozzáadásának sorrendje is jelentősen befolyásolhatja. Nem mindegy ugyanis, hogy a két kölcsönható molekula közül az egyik előbb találkozik a lipid-kettősréteggel, és csak ezután adjuk hozzá a másik komponenst, vagy már az előzetesen kialakult komplexet adjuk a liposzómákat tartalmazó mintához.

Ezek a megfigyelések azt mutatták, hogy még egy ilyen erősen leegyszerűsített, háromkomponensű rendszerben is eltérő állapotok alakulhatnak ki a minta előtörténetétől függően, és a vizsgált időskálán nem feltétlenül jutunk ugyanabba az állapotba. Ez alapján számomra lenyűgöző, hogy az élő sejtekben a rendkívüli molekuláris komplexitás ellenére egyáltalán ilyen megbízhatóan működnek a biokémiai-élettani folyamatok.

Természetesen el kell ismernem, hogy a következő valódi tesztet az in vivo vizsgálatok jelentik, ahol elképzelhető, hogy több rendszerünk esetében a kívánt hatás eléréséhez további szekvenciaoptimalizálásra vagy a kölcsönható partnerek cseréjére lesz szükség.

2. „Nagyon érdekes, hogy a sejtmembrán, a külső membrán felülete is részt vesz a peptidek önszerveződésében. Ez igaz bizonyos ételfestékekre is: ezek is részt vehetnek a helikális konformáció kialakításában. Ezeknek a kísérleti eredményeknek milyen alkalmazási lehetőségei lehetnek?”

Köszönöm a Bíráló kérdését. Eredményeink egyik fontos tanulsága, hogy a membránok és a kis molekulák aktívan befolyásolhatják a peptidek konformációját, önszerveződését és ezen keresztül biológiai aktivitását.

Az ételfestékekkel végzett vizsgálatokban megmutattuk, hogy egy egyszerű kis molekulával befolyásolható egy antimikrobiális peptid bioaktív konformációja és aktivitása. A DHVAR4–tartrazin rendszerben a modellmembránokon megfigyelt kedvező hatás in vitro sejtes rendszerben is fokozott antibakteriális aktivitásként jelent meg. Ez alapján a kis molekulák a peptidaktivitás modulátoraiként is értelmezhetők.

Ezt a konformációvezérelt koncepciót vittük tovább a β -peptid rendszerbe. A 3K esetében a foszfát váltja ki a rendezett, zig-zag konformációt és az önszerveződést. E. coli esetében pedig az LPS foszfátcsoportjaihoz kapcsolódóan lamelláris struktúrák képződnek, amelyek károsítják a membránt. Vagyis az egyszerű foszfátos modellben azonosított jelenségtől eljutottunk a bakteriális sejtfelszínen működő rendszerig.

A disszertáción túl ezt a 3K–ATP rendszerben is továbbvittük: az ATP szintén kiváltja a szupramolekuláris szerveződést, amely E. coli jelenlétében is fennmarad (Chakraborty és mtsai, Advanced Science, 2026). Különösen fontos, hogy a rendszer multidrog-rezisztens E. coli törzsekkel szemben, jóval összetettebb bakteriális tápközegben (LB-médiumban) is megtartotta aktivitását.

Az alkalmazási lehetőséget ezért egy környezet által vezérelt peptidaktivitás-modulációban látom: kis molekulákkal vagy akár a célsejt saját komponenseivel szabályozható a peptid aktív szerkezete és önszerveződése. A következő kérdés, hogy ez mennyire vihető át fiziológiás és in vivo környezetbe. A kezdeti eredmények alapján a DHVAR4 és a DHVAR4–TZ esetében további in vivo vizsgálatokat tervezünk. Emellett egy most induló fejlesztési projektben (Life Sciences Catalyst I), Pál Csaba, Mándity István, Monostory Katalin, Farkas Viktor és csoportjaik együttműködésével a lamellin-peptidek optimalizálását és preklinikai validációját célozzuk meg, hogy ezeket a peptidrendszereket magasabb technológiai készültségi szintre fejlesszük.

3. „Milyen gyógyszerfejlesztési lehetőségek nyílnak meg a disszertációban összefoglalt, alapkutató jellegű eredmények ismeretében?”

Köszönöm a kérdést. A dolgozat eredményeit elsősorban alapkutatásnak tekintem, de több olyan mechanizmust azonosítottunk, amely gyógyszerfejlesztési kiindulópont lehet. Két példát emelnék ki.

Az egyik az antimikrobiális peptidek aktivitásának kis molekulákkal történő modulálása. A DHVAR4–tartrazin rendszerben megmutattuk, hogy egy kis molekula stabilizálhatja a peptid bioaktív konformációját, és a modellmembránokon látott kedvező hatás sejtes rendszerben is fokozott antibakteriális aktivitásként jelent meg. Ez arra utal, hogy nemcsak a peptidszekvencia, hanem annak molekuláris környezete is gyógyszertervezési paraméter lehet.

A másik irány a környezetérzékeny, önszerveződő lamellin β -peptidek fejlesztése. Itt már konkrét transzlációs lépéseket is tettünk: multidrog-rezisztens baktériumokon és komplex tápközegben

vizsgáltuk a rendszert, és jelenleg a második kérdésre adott válaszomban részletezett fejlesztési projekt keretében dolgozunk a lamellin-peptidek további optimalizálásán és preklinikai validációján.

Hasonló translációs lehetőségek más, a dolgozatban bemutatott rendszereknél is felmerülnek. A következő lépés minden esetben a hatékonyság, a szelektivitás, a stabilitás és az in vivo alkalmazhatóság igazolása. Ha ezek alapján valóban fejleszthető megoldás körvonalazódik, a megfelelő ponton a szellemi tulajdon védelmét, így a szabadalmaztatást is be kell építeni a fejlesztési folyamatba. A cél tehát nem az, hogy már kész gyógyszerjelöltekről beszéljünk, hanem hogy az alapkutatási eredmények közül az ígéreteseket tudatosan tovább vigyük a gyógyszerfejlesztés irányába.

Végezetül ismételten megköszönöm professzor úr értékes, pozitív hangulatú bírálatát, külön köszönöm elismerő megállapításait. Megjegyzéseinek és kérdéseinek előremutató gondolatosságát további kutatásaimban is szem előtt tartom.

Budapest, 2026. október 16.



Beke-Somfai Tamás