



## SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

DR. KELLERMAYER MIKLÓS Igazgató

### Bírálat

Beke-Somfai Tamás:

### *Peptidrendszerek funkcionális szerveződése* című MTA doktori értekezéséről

Öröm és megtiszteltetés, hogy Beke-Somfai Tamás "*Peptidrendszerek funkcionális szerveződése*" című MTA értekezését bírálhattam.

Beke-Somfai Tamás disszertációjában antimikrobiális hatású, szintetikus peptidrendszerek szerkezetét, dinamikáját, egymással illetve más molekuláris és celluláris rendszerekkel való kölcsönhatásait vizsgálja rendkívül modern, komplex és komprehenzív kísérletes és számításhoz támaszkodó módszertani arzenállal. A vizsgált peptidrendszerek három fő csoportba sorolhatók: természetes peptidok,  $\beta$ -peptidok és triazol foldamerek. A jelölt a molekulák tervezésétől kezdve a szintézisen át az analitikáig kézben tartja, uralja a szerkezet-ábrázoló módszertant, amely a mai tudomány frontvonalába esik. Tekintettel arra, hogy az antibiotikum-rezisztencia előretörésével egyre nagyobb az igény alternatív antimikrobiális megoldásokra, Beke-Somfai Tamás témaválasztása és tudományos eredményei rendkívül időszerűek és fontos alkalmazási lehetőségeket hordoznak.

A **jelölt téziseit elfogadom**, új és jelentős tudományos eredményeit a következő három fő pontban foglalom össze:

1. Fontos felfedezéseket tett  $\alpha$ -aminosavakból szintetizált antimikrobiális peptidok spontán és indukált molekulászerkezetéről, micellákkal és biológiailag aktív szerves vegyületekkel való kölcsönhatásairól, a kialakult komplex szerkezetekről és biológiai hatásairól:

- Elméleti számításokkal és szimulációkkal kimutatta gyógyszermolekula hélix-stabilizáló hatását természetes, antimikrobiális modellpeptidben (AMP).
- Három kötődési formát azonosított AMP és lizofoszfátid sav micellák között: a) micellába ágyazott hélix, b) felületen kötődött hélix, és c) felületen kifestülő  $\beta$ -szál.
- Gazdavédő peptid és quorum-érzékelő molekula kölcsönhatása során kialakuló szupramolekuláris aggregátumot írt le.
- Gazdavédő peptidok és hem származékok közötti kölcsönhatásra fellépő indukált hélix-képződést és komplex, hierarchikus aggregátumképződést írt le.
- Felfedezte, hogy modellpeptid (CM15) suraminnal nagyméretű aggregátumot alkot, azonban lipid membrán jelenlétében az aggregáció csökken a membránba való penetrálódás miatt.
- Felfedezte, hogy az antimikrobiális hatás modulálható szerves kismolekulákkal.



## SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

**DR. KELLERMAYER MIKLÓS** Igazgató

2.  $\beta$ -aminosavakból szintetizált peptidok komplex szerkezeteit és biológiai hatásait tárta fel:

- Felfedezte, hogy a  $\beta$ -peptidok a természetes peptideknél nagyobb hajlamot mutatnak nanocsőképzésre.
- Aminosav szekvencia-optimalizációval elérte  $\beta$ -peptidok aggregátumainak méretkorlátozódását.
- Lamelláris szerkezetbe rendeződő  $\beta$ -peptideket fejlesztett, melyek kiemelkedő antibakteriális hatást fejtenek ki membránpenetrációs mechanizmussal.

3. Triazol aminosavakból foldamer rendszereket tervezett, fejlesztett, és karakterizált szerkezeti és energetikai szempontból, illetve csoportosított konformerek alapján.

Az értekezés alapjául 14, nemzetközi folyóiratokban megjelent közlemény szolgál, melyből a jelölt 12-ben terminális szerző. Az értekezéshez a jelölt további 30 közleménye kapcsolódik, illetve a jelölt ezen kívül még 60 cikk szerzője/társzerzője. Mindezek a számadatok jól illusztrálják a jelölt kiemelkedő publikációs aktivitását. A közleményekből összességében egy nagyívű, a modern peptidkémia és általában a szerves kémia szerteágazó területeire összpontosító tudományos munkásság bontakozik ki.

A 126 oldalas értekezés Irodalmi áttekintés fejezetében kompakt összefoglalást olvashatunk a kutatás tárgyát képező három fő peptidrendszeréről, a természetes és nem természetes peptidekről, illetve a triazolin alapú peptidekről. A Módszerek fejezet részletes, de nem elaprózott módon tárgyalja az alkalmazott széleskörű metodikát. Az Eredmények és diszkusszió fejezet tényszerűen, a tézispontok logikai szekvenciáját követve mutatja be a fő eredményeket, a publikált cikkekből vett ábrák segítségével, illetve igyekszik lehetséges magyarázatokat adni a megfigyelésekre és perspektívába helyezni a kutatást. Az Összefoglalás és kitekintés fejezet voltaképp a tézispontok részletes, tételes bemutatása. A saját publikációk felsorolását és irodalomjegyzéket az imponáló névsort felvonultató Köszönetnyilvánítás követi, végül az értekezés a lineáris dikroizmust bemutató érdekes és hasznos Függelékkel zárul.

### ***Megjegyzéseim:***

1. Beke-Somfai Tamás disszertációja tudományosan igen értékes, de nem könnyű olvasmány. Az olvashatóságot nehezíti a rengeteg rövidítés (a részletes jegyzék ellenére), a körülményes fogalmazás (angolból erőltetett magyarítás), pongyolaság és érthetetlen fogalomválasztás (pl. spécieszek, morfológiák), a nem koherens betűtípus, az összetett szavak nem megfelelő helyesírása, betűcserék, elütések, és a gondolatjel (melyet a jelölt előszeretettel használ) helyett a kötőjel alkalmazása.

2. Az értekezésből fájdalmasan hiányzik a Célkitűzések fejezet annak ellenére, hogy a Kémiai Osztály követelményrendszerében ez explicite szerepel.



## SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

**DR. KELLERMAYER MIKLÓS** Igazgató

3. A legtöbb (de em mindegyik) fejezet és alfejezet legelején olvashatunk egy dőltbetűs bekezdést, többnyire párbeszédet. Ezek feltehetően a jelölt személyes életének fontos mozzanatait, bizonyára elvi tanulságokkal. A többedik ilyen bekezdés után az az olvasó érzése, hogy az értekezés végén majd lesz egy csattanó, sőt, a csattanó iránti vágy a további fejezetekkel csak fokozódik. De a csattanó elmaradt. Kíváncsi volnék az elvi tanulságokra, a csattanóra, melynek bemutatását esetleg az MTA doktori védés alkalmával pótolni lehet.

4. Az értekezésben gyakorta megjelenő fogalom a szerveződés, asszociáció, aggregáció, stb. Sőt, a jelölt külön bekezdésben foglalkozik az aggregáció és asszociáció fogalmainak elkülönítésével (13-14. oldal). A szemantika mindazonáltal ennél sokkal szerteágazóbb, hiszen ide vonatkozik számos további fogalom, például oligomerizáció, polimerizáció, konkatamerizáció, vagy akár az epitaxiális növekedés (ami bizonyos AMP aggregátumoknál érdekes lehetőség). Egyértelműsítés, vagy akár egy fogalomjegyzék igen hasznos volna.

5. Bár kétségtelen, hogy a publikált eredményeket nem kell minden részletükben prezentálni a dolgozatban, a megértést segítő információ hiánya hátráltató lehet (lásd: mit mutatnak a nyilak a 46-47. ábrákon?).

6. Apró megjegyzés: sem a spektroszkópia, sem a mikroszkópia nem fluoreszcens. Helyesen: fluoreszcencia spektroszkópia illetve mikroszkópia.

### ***Kérdéseim:***

1. Fehérjék szerkezeti stabilitásának vizsgálatában bevett módszer a denaturáció (ureával, guanidinkloriddal, hővel, vagy utóbbi években mechanikai erővel). Ezek a módszerek mennyire használtak szintetikus peptidok szerkezeti analízisében?

2. A 16. oldalon szóba kerül a peptidok farmakológiai eliminációja, ami  $\beta$ -peptidok esetén különösen érdekes. A nem természetes aminosavakból álló peptidok vagy fehérjék pontosan milyen mechanizmussal kerülnek eltávolításra a szervezetből? Léteznek olyan proteázok, amelyek hasítják ezeket?

3. Vajon az evolúció miért az  $\alpha$ -aminosavakat preferálta/szelektálta a ma ismert biológiai peptidok/fehérjék felépítésében?

4. A királis, helikális szupramolekuláris rendszerek vizsgálatában, amellyel a jelölt is behatóan foglalkozik (lásd 44-47. oldal), hasznos módszer a másodharmonikus generációs (second harmonic generation, SHG) mikroszkópia, amely jelölésmentes szerkezeti vizsgálatokat tesz lehetővé. Van-e precedens ilyen módszer alkalmazására a helikális AMP-k esetén?



## SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

**DR. KELLERMAYER MIKLÓS** Igazgató

5. A vizsgált peptidek közül több is mutat jelentős aggregációt. Ilyen aggregációra hajlamos peptidrendszerek esetében többször előfordul, környezeti hatások függvényében, folyadék-folyadék fázisszeparáció. A vizsgált peptidek bármelyike mutat ilyen hajlamot?
6. A hemin spektroszkópiai vizsgálata során (21. ábra) a látható spektrális tartomány további részében (500 nm felett) megfigyelhető-e bármilyen változás? Kétségtelen, hogy a Soret-sáv dominálja az abszorpciós spektrumot, azonban a hem csoport 500-600 nm közötti csúcsai is érzékenyek fizikai-kémiai hatásokra.
7. A jelölt érdekes kísérletekben mutatta be, hogy lipid membrán jelenléte modulálja a CM15-suramin komplex aggregációs tulajdonságait. Izgalmas kérdés, hogy maga az élő sejt vajon hogyan tartja kontroll alatt a polimerizációt, aggregációt, fázisszeparációt és amiloidképződés komplex folyamatait? Kíváncsi volnék a jelölt átfogó, általános álláspontjára ebben a kérdésben.
8. A dolgozat szerint (79. ábra) a 3K modellpeptid hozzáadására az antibakteriális hatás azonnal jelentkezett. Ez milyen időskálára értendő?
9. A baktérium membránjára kitapadt 3K lamellin rendszer miért a sejt belseje felé (és nem kifelé) növekedik? Energetikai szempontból milyen magyarázat jön szóba?
10. Lamellin hatásra "folyadékszivárgás" lép fel a baktériumból (82. oldal). Ennek a folyamatnak mik a mikroszkópos (morfológiai, szerkezeti) jelei?
11. A "membránaktivitás" fogalma igen gyakran fordul elő az értekezésben. A jelölt pontosan hogyan definiálná ezt a fogalmat?
12. Igen érdekes jelenség a DHVAR4 és DHVAR4-TZ hatására eukarióta sejteken (HeLa) fellépő blebképződés. A blebképződés miozin II motorfehérje által vezérelt folyamat. Lehetséges, hogy a peptid nem csupán a membrán tulajdonságait, hanem a belső fehérjerendszereket (és így akár a miozin II-t) is modulálja? Ugyancsak ide vonatkozik, hogy blebképződés E.coli sejten is megfigyelhető, pl. fágfertőzés utolsó lépéseként. Lehetséges, hogy a vizsgált peptid akár baktériumokon is képes modulálni a blebképződés folyamatát?
13. A jelölt egy figyelemre méltó molekulaszám-analízissel hasonlítja össze a lamellin és más membránaktív szerek hatékonyságát (82-83. oldal). Érdekelne a jelölt álláspontja (hasznosság, hatékonyság, előnyök, hátrányok) a fágterápiáról, amelyben néhány bakteriofág (amely ráadásul saját magát replikálja parazitaként) elegendő egy-egy baktérium elpusztításához.



## SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

**DR. KELLERMAYER MIKLÓS** Igazgató

A fenti kérdések és megjegyzések mit sem vonnak le azon meggyőződésemből, hogy Beke-Somfai Tamás nemzetközi vonatkozásban is igen fontos tudományos teljesítményt foglalt össze értekezésében. Az eredményeket elegendőnek tartom az MTA doktora cím megszerzéséhez. A jelölt részére a nyilvános vita kítűzését feltétlenül javaslom.

Budapest, 2026. június 3.

Tisztelettel:

Dr. Kellermayer Miklós, az MTA doktora  
Intézetigazgató, egyetemi tanár