

A kutatásban előirányzott feladatok végrehajtását hátráltatta az a körülmény, hogy két kutató, Bikádi Zsolt Ede és Hazai Eszter 2006. március 31-én a munkahelyről eltávoztak. Jelentős javulás következett be, amikor Németh Krisztina 2006. november 15-én bekapcsolódott a kutatásba. A személyi változások következtében a karotinoid modellek kutatása kisebb hangsúlyt kapott, de sokkal intenzívebb munka fordítódott az AGP fehérje kutatására és a kromatográfiás elválasztásokra.

#### AGP fehérje vizsgálata.

A kísérleti vizsgálatok főként akkor történtek, mielőtt a fehérje Röntgen szerkezete ismertté vált (Schönfeld et al. *J Mol Biol* **2008**, 384, 393-405), csak egy közlemény készült ezután. Így a szerkezeti sajátosságokat különböző eredetű fehérjéken, az AGP genetikai variánsain számos vegyületcsaládba tartozó liganddal (kumarinok, benzodiazepinek, antimaláriás szerek, nagyterefogatú aranykomplex) végzett kötődési vizsgálatokkal jellemezték. Kimutatták, hogy a fehérje kötősebe nagy terfogatú. Ez egyrészt lehetővé teszi több molekula együttes kötődését, másrészt a ligandumok többféle konformációban is elhelyezkedhetnek a kötődés során. Ezzel összefüggésben leírták dikumarol kötődéssel indukált kiralitásának deramciklán által kiváltott inverzióját is. Az eredmények a Röntgen szerkezet ismeretében részletesebben lesznek értékelhetők.

Farmakológiai jelentőségű felismerést tettek Imatinib, a myeloid leukémia gyógyszerének rezisztenciája tekintetében: az AGP genetikai variánsai eltérő, a kötődési erősségtől függő módon csökkentik a gyógyszer (Glivec®, Novartis) hatékonyságát. A kötődésért elsősorban felelős F1-S genetikai variánson jelentős gyógyszerinterakció várható. Mivel az F1-S frakció mennyisége egyénenként eltérő, a felismerés indokolja az individuális különbségek fellépését a betegek kezelésében.

Egy másik diagnosztikai jelentőségű eredmény rákos betegek klinikai vérmintáinak analiziséből származik: a fehérje nagy tisztaságú kinyerése 14 glikoforma (az AGP cukorláncának szerkezeti változata) észlelését tette lehetővé. A glikoformák eloszlása jelentősen megváltozik Hodgkin és non-Hodgkin limfómák, petefészek rák és melanoma esetében az egészséges emberhez képest. A változás főként a savanyúbb frakciókban jelentős.

#### Karotinoid aggregátumok vizsgálata

A karotinoid aggregátumok által okozott exciton sávpár intenzitásának változását kromofort nem tartalmazó, akirális hidrofob adalékok alkalmazásával kísérleti úton igazolták. Az aggregátumok szerkezetére korábban megadott modell (Simonyi et al. *Chirality* **2003**, 15, 680-698) kritikai ellenőrzése (Spano, *J Am Chem Soc* **2009**, 131, 4267-4278) megerősítette a karotinoidláncok közötti távolság és átfedési szög értékét. Az intenzitás változását nem-kovalens kölcsönhatások esetére elméleti alapon a kromoforok közötti távolság és az átfedési szög értékének változásával indokolták.

#### Elválasztástechnikai vizsgálatok

A vizsgálati minták tiszta előállítása esetenként fejlett módszerek kidolgozását igényelték. A pályázat teljes ideje alatt kromatográfiás eljárással nyerték ki kereskedelmi AGP fehérjéből az F1-S és A jelzésű genetikai variánsokat. Kötőhelyről való leszorítás enantiomer tisztaságú kompetitorral királis töltetet tartalmazó oszlopon történt HPLC módszerrel. Egy újonnan kidolgozott kapilláris elektroforetikus módszer alkalmazása tette lehetővé az AGP fehérje 14 glikoformájának elkülönítését egészséges és beteg emberek vérmintáiból.

A kromatográfiai tapasztalatok alapján egy Jedlik Ányos pályázat konzorciumi együttműködés keretében királis elválasztásra alkalmas kromatográfiai oszlop került kidolgozásra. A töltet szelektora egy permetil-béta-ciklodextrin származék. Az új oszlop számos gyógyszer (pl. kumarinok) racém formájának enantiomerelválasztására alkalmas.