

A TARTALOMBÓL:

- Covid-19: védőoltások és vírusellenes kezelés
- Kombinatorikus kémia – történeti áttekintés
- Emlékmorzsák
Kajtár Mártonról és Parlagh Gyuláról



MAGYAR KÉMIKUSOK LAPJA

A MAGYAR KÉMIKUSOK EGYESÜLETE HAVONTA MEGJELENŐ FOLYÓIRATA • LXXVI. ÉVFOLYAM • 2021. MÁRCIUS • ÁRA: 850 FT

Covid-19



A lap megjelenését
a Nemzeti Kulturális Alap
támogatja

Nemzeti Kulturális Alap

A kiadvány
a Magyar Tudományos
Akadémia támogatásával
készült

varioMACRO cube

MODULÁRIS SOKRÉTŰ ELEMENALÍZIS



elementar
Analysensysteme GmbH

EXCELLENCE IN ELEMENTS

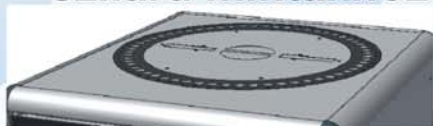


AKTIV INSTRUMENT Kft.

ANALITIKAI BERENDEZÉSEK, AUTOMATA ANALIZÁTOROK
1145 Budapest Pétervárad u. 14.
Tel.: (1)-789-2778, Fax: (1)-785-8489
Mail: kozpont@aktivinstrument.hu
web: www.aktivinstrument.hu

- mintabemérés 0,1-1500 mg

**Autosamplerek
szilárd mintákhoz**



60, 80 és 120 férőhely

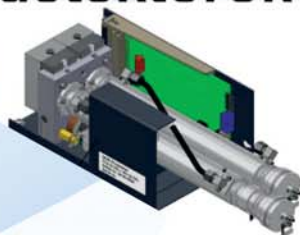


- He és Ar vivőgáz átkapcsolhatóan

**Autosampler
folyadék
mintákhoz**



**TCD, NDIR, EC
detektorok**

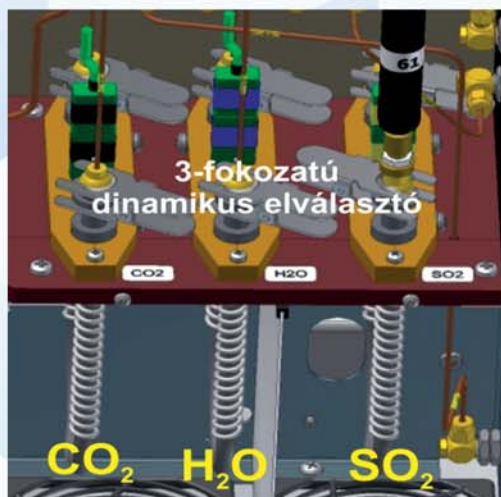


üzemmódok:

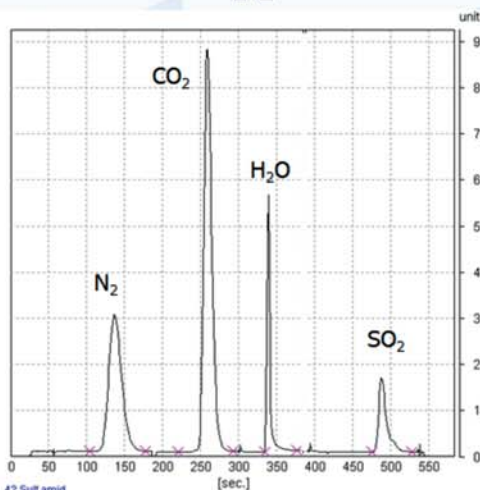
**CHNS
CNS
CHN
CN
N**

**További
mérhető
paraméterek:**

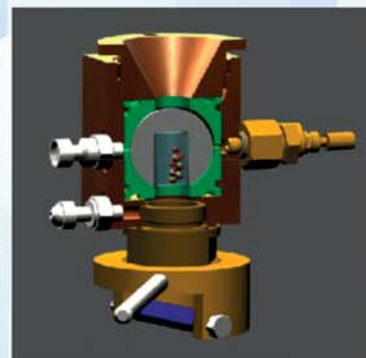
- oxigén
- klór
- TOC
- TIC



mérés akár 7000:1 C:N elemaránynál!



éles peak-elválasztás
mátrix-független kalibráció



garantáltan
vak-mentes mintabeadás



MAGYAR KÉMIKUSOK LAPJA

HUNGARIAN CHEMICAL JOURNAL

LXXVI. évf., 3. szám, 2021. március



A Magyar Kémikusok Egyesületének
– a MTESZ tagjának –
tudományos ismeretterjesztő
folyóirata és hivatalos lapja

Szerkesztőség:

Felelős szerkesztő: KISS TAMÁS
[SZEKERES GÁBOR] örökös főszerkesztő
Olvasószerkesztő: SILBERER VERA
Tervezőszerkesztő: HORVÁTH IMRE

Szerkesztők:

ANDROSITS BEÁTA, BANAI ENDRE,
LENTE GÁBOR, NAGY GÁBOR,
PAP JÓZSEF SÁNDOR, RITZ FERENC,
ZÉKÁNY ANDRÁS

Szerkesztőségi titkár: SÜLI ERIKA

Szerkesztőbizottság:

SZÉPVÖLGYI JÁNOS,
a szerkesztőbizottság elnöke,
ANTUS SÁNDOR, BLACS PÉTER,
BUZÁS ILONA, HANCSÓK JENŐ,
JANÁKY CSABA, KALÁSZ HUBA,
KEGLEVICH GYÖRGY, KOVÁCS ATTILA,
LIPTAY GYÖRGY, MIZSEY PÉTER,
MÜLLER TIBOR, NEMES ANDRÁS,
ifj. SZÁNTAY CSABA, SZABÓ ILONA,
TÖMPE PÉTER, ZÉKÁNY ANDRÁS

Kapják az Egyesület tagjai és a megrendelők
A szerkesztésért felel: KISS TAMÁS

Szerkesztőség: 1015 Budapest, Hattyú u. 16.
Tel.: 36-1-225-8777, 36-1-201-6883
Fax: 36-1-201-8056
E-mail: mkl@mke.org.hu

Kiadja a Magyar Kémikusok Egyesülete
Felelős kiadó: ANDROSITS BEÁTA
Nyomdai előkészítés: Planta-2000 Bt.
Nyomás: Europrinting Kft.
Felelős vezető: ENDZSEL ERNŐ
ügyvezető igazgató

Terjeszti a Magyar Kémikusok Egyesülete
Az előfizetési díjak befizethetők a CIB Bank
10700024-24764207-51100005 sz.
számlájára „MKL” megjelöléssel
Előfizetési díj egy évre 10200 Ft
Egy szám ára: 850 Ft. Külföldön terjeszti
a Batthyany Kultur-Press Kft.,
H-1014 Budapest, Szentháromság tér 6.
1251 Budapest, Postafiók 30.
Tel./fax: 36-1-201-8891, tel.: 36-1-212-5303

Hirdetések-Anzeigen-Advertisements:
SÜLI ERIKA

Magyar Kémikusok Egyesülete,
1015 Budapest, Hattyú u. 16.
Tel.: 36-1-201-6883, fax: 36-1-201-8056,
e-mail: mkl@mke.org.hu

Aktuális és archivált számaink honlapunkon
(mkl.mke.org.hu) olvashatók

Index: 25 541
HU ISSN 0025-0163 (nyomtatott)
HU ISSN 1588-1199 (online)
DOI: 10.24364/MKL.2021.03

A lapot az MTA MTMT indexeli, és a REAL,
továbbá az Országos Széchényi Könyvtár
(OSZK) Elektronikus Periodika Adatbázisa
és Archivuma (EPA) archiválja



Évente egy alkalommal kapok felkérést arra, hogy a Magyar Kémikusok Lapjába beköszöntőt írjak. Ebben ritkán szoktam az adott szám cikkeit ajánlani; talán nem okoz csalódást, ha ezt most sem teszem. Ehelyett szakmai közéleti kérdésekről szeretnék írni. Érdekes módon ez most Kiss Tamás felelős szerkesztő februári beköszöntőjének folytatása lesz.

Kiss Tamás írt Karikó Katalinról, aki nem önszántából hagyta ott 1985-ben a Szegedi Biológiai Kutatóközpontot, s már ott elkezdett, külföldön folytatott tudományos munkája nagyon fontos volt a koronavírus elleni Pfizer-BioNTech- és Moderna-vakcina fejlesztésében. Felelős szerkesztőnek ennek kapcsán így tette fel a kérdést: vajon egy magyar kutatónak időben el kell hagynia hazánkat ahhoz, hogy esélyes legyen a Nobel-díjra? Nekem inkább Moldova György sommás megállapítása jutott eszembe erről: Magyarországon időnként Stradivari-hegedűkkel szoktak befűteni. A februári beköszöntő véglegesítése után érkezett a hír, hogy Karikó Katalint Szeged város díszpolgárának, a Szegedi Tudományegyetem pedig díszdoktorának választotta. Noha a kutatónőnek lenne oka arra, hogy ne érezze magát teljesen boldognak ezektől a kitüntetésekől, ezt mégsem érezheti senkivel.

A másik ügy, amelyről Kiss Tamás írt februárban, a nagy vidéki tudományegyetemek fenntartóváltása. Aki nem zárkózik el teljesen a napisajtótól, az elkerülni sem tudta ezt a témát januárban. Nyilván mindenki értesült arról is, hogy Debrecenben és Szegeden elég súlyos és néha személyessé váló, a sajtóban is alaposan megszéllőztetett konfliktusokat okozott az ügy. Én a Pécsi Tudományegyetemen dolgozom: itt is volt komoly egyet nem értés a fenntartóváltás kérdésében, mégis sokkal békésebb mederben zajlottak a dolgok, mint a másik két egyetemen. Nem akarom ennek az okát hosszasan boncolgatni, de azt azért leírom, hogy milyen események után hozta a pécsi szenátus ugyanazt a döntést, mint a debreceni és a szegedi. Hallgatói kezdeményezésre két online plénumot is szerveztek egy hét különbséggel, az első maga a rektor mondta el, amit tudott, és kérdésekre is válaszolt. Az első plénumon a résztvevők száma meghaladta a 900-at, s mindkét esemény szavazással zárult. A Természettudományi Kar minden dolgozója titkos szavazással mondhatott véleményt a fenntartóváltásról (kétszer is). A második előtt volt egy online dolgozói fórum, ahol a rektor és a dékán válaszolt a kérdésekre, amelyeket nem kellett előre leadni. A Bölcsészettudományi Kar és az Általános Orvostudományi Kar a munkatársai számára nyilvánossá tette saját Kari Tanácsának azt az ülését, ahol az ügyet tárgyalták. Végül a szenátus nyilvános, az interneten mindenki (nem csak az egyetem polgárai!) számára élőben követhető ülésen hozott döntést a kezdeményezésről, ahol a fenntartóváltás támogatását a szavazatok kétharmados többségéhez kötötték.

A mai magyar világban talán nem árt néha példát mutatni arra, hogy korábbi sérelmeken túl lehet lépni, és súlyosan ellentmondásos kérdésekről is tudunk kulturáltan beszélgetni.

Pécs, 2021. március

Lente Gábor

TARTALOM

VÉDEKEZÉS A COVID-19 ELLEN

Duda Ernő: Milyen védőoltásokkal szabadulhatunk meg a SARS-CoV-2 vírus okozta járványtól? **66**

Keserő György Miklós: Vírusellenes kezelési lehetőségek Covid-19 fertőzésben **71**

VEGYIPAR ÉS KÉMIATUDOMÁNY

Zádori Antal: Oldatok melegítése a cukoriparban **74**

HAZAI KUTATÓMŰHELYEK BEMUTAKOZÁSA

Dormán György: A kombinatorikus kémia tündöklése, hanyatlása és újjászületése. Hatása a modern gyógyszerkutatásra. I. **76**

JUBILEUM: AZ MKL 75. ÉVFOLYAMA

Mátyus Péter: Feladatunk a kémia társadalmi megbecsülésének helyreállítása (2006) **83**

Buzás Ilona: Egyesületünk feladatai **84**

KITEKINTÉS

Csupor Dezső: Ködpiszkaló. Védőoltás, nem fagyálló! **85**

Egy „újonc” idegméreg **86**

Kutasi Csaba: Védekezés a háziporátka ellen, funkcionális textíliákkal is **88**

VEGYIPAR ÉS KÉMIATÖRTÉNET

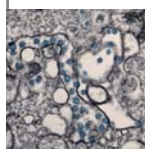
Tömpe Péter: Parlagh Gyula emlékére **91**

Sohár Pál: Emlékmorzsák Kajtár Márton barátommal közös bonni tanulmány-utunkról **92**

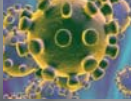
VEGYÉSZLELETEK

Lente Gábor rovata **94**

A HÓNAP HÍREI

96

Címlapunkon:
Az első amerikai
Covid-19 fertőzöttből
vett minta
transzmissziós
elektronmikroszkópos
felvétele.
A képen a kör alakú
vírusrészecskék kék
színűek (CDC)



Duda Ernő

■ Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Biológiai Intézet

Milyen védőoltásokkal szabadulhatunk meg a SARS-CoV-2 vírus okozta járványtól?

A védőoltások az orvostudomány leghatásosabb és legolcsóbb eszközei a fertőző betegségek ellen. Az a tény, hogy a várható élettartam kétszáz év alatt megduplázódott, elsősorban a védőoltásoknak köszönhető. Ellentétben az általános vélekedéssel, a védőoltások nemcsak az akut betegség ellen védenek, hanem a késői szövődményekkel (krónikus, autoimmun vagy daganatos betegségekkel) szemben is. A Covid-19 járványnak csak a hatásos védőoltások tömeges alkalmazása vethet véget. Szerencsére, eddig példátlanul gyorsan, hónapok alatt sikerült hatásos vakcinákat kifejleszteni. Azt szeretnénk ebben a cikkben összefoglalni, hogy milyen vakcinák állnak rendelkezésre, ezek hogyan működnek, kifejlesztésük hogyan vált lehetségessé, egyben támogatást is adni abban a kérdésben, várhatóan kinek melyik lesz a legalkalmasabb.

A védőoltások célja

A környezetünkben élő milliárdféle baktérium, archea, vírus, gomba, egysejtűek, férgek, rovarok közül alig néhány száz vagy ezer olyan van, amelyik egészséges embert képes lenne megbetegíteni. Ennek oka, hogy immunrendszerünk nagyon sokféle, nagyon hatásos védekezőmechanizmussal rendelkezik. Természetesen az őseinket fertőző kórokozók között voltak olyanok, amelyek lépést tudtak tartani immunrendszerünk egyre bonyolultabb működésével, és maguk is fejlődtek, olyan géneket, olyan faktorokat fejlesztettek ki (virulenciafaktorok), amelyek az immunrendszer egyes védőmechanizmusait képesek hatástalanítani. Egy olyan „profi”, mint például a *Salmonella*, akár tucatnyi ilyen virulenciagént is hordoz, ezek rendszerint „patogenitási szigeteket” alkotnak a kórokozó genomjában (**1. ábra**).

Minden betegség, amelyen átesünk, maradandó nyomot hagy bennünk: egyrészt védelmet az illető kórokozóval szemben, másrészt viszont annak virulenciafaktorai hosszan tartó, akár egész

életre szóló kárt okoznak szervezetünkben. Fejlődési rendellenességet, bénulást okozhatnak, mint a rubeola vagy a gyermekbénulás vírusai, immunhiányos állapotot hozhatnak létre, mint a HIV vagy a bárányhimlő. Évtizedek múltán közvetlenül vagy közvetve daganatos betegségeket okozhatnak, mint a májgyulladás B és C vírusai, vagy a HIV, egyes herpeszvírusok vagy a papillómavírusok. Szinte valamennyi kórokozó fertőzése nyomán kialakulnak autoreaktív immunfolyamatok, amelyek a szervezetünk különböző szerveit, sejtípusait károsítják.

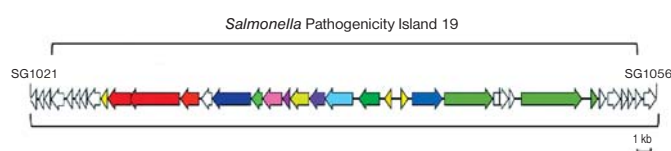
A védőoltás célja, hogy csak a védelmet alakítsa ki, de ne engedje szóhoz jutni a kórokozó virulenciafaktorait, ne csak az akut betegséget előzze meg, de védjen meg bennünket a későbbi szövődményekkel szemben is. Ez elérhető azáltal, hogy inaktíváljuk a kórokozót, vagy megfosztjuk virulenciagénjeitől (attenuáljuk). Ám a tapasztalatok azt mutatták, hogy az elölt vagy inaktívált kórokozónak is lehetnek veszélyes trükkjei – ezekről később lesz szó. Ezért általános tendencia, hogy minél kevesebb komponenst tartalmazzon a védőoltás, lehetőleg csak egyetlen fehérjét, esetleg annak egy darabját (vagy az ezt kódoló nukleinsavat), ami szükséges és elegendő a hatásos védelem kialakításához.

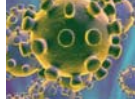
A védőoltások változatai

Az első védőoltásnak nevezhető készítményt Jenner használta a halálos feketehimlő ellen. A fejőnőkben enyhe megbetegedést okozhat a tehén himlője (vakcinia-vírus). Ez a vírus szerkezetileg nagyon sokban hasonlít a feketehimlő kórokozójára, de virulenciafaktorai a tehén immunrendszere ellen hatásosak. Jenner a tehénhimlős betegek bőrén kialakult hólyagok tartalmával fertőzte meg alanyát, aki immunissá vált a halálos kórral szemben. (Egy Bene Ferenc nevű doktor működésének köszönhetően a császári Magyarország az első között vezette be széleskörűen a himlőoltást.) A vakcinia-vírus lényegében a himlő „**legyengített**”, **attenuált** változatának tekinthető, mert virulenciafaktorai kevésbé működnek emberben, viszont fehérjéinek hasonlósága révén tartós immunitást tud kialakítani.

Pasteur, majd követői, akik még nem ismerték a vírusok fogalmát, megfigyelték, hogy a halálos betegségek kórokozóját el lehet pusztítani hőkezeléssel, szárítással. Így a szaporodásképes baktériumok, vírusok nagy része elpusztul, virulenciafaktorai kevésbé tudnak működni, de az immunogenitás megmarad. Ezen az elven működnek az **inaktívált vakcinák**. Számos olyan beteg-

1. ábra. Egy profi kórokozó, a *Salmonella* baktérium virulenciagénjeinek csoportja (Carlos A. Santiviago után)





ség van, amely ellen ilyen védőoltásokat használunk, mert ez a technológia nagyon egyszerű, olcsó, nem kíván különösebb szakértelmet és bonyolult berendezéseket. A rendkívül hatásos inaktívált polióvírus-vakcinát Jonas Salk készítette el a pusztító gyermekbénulás-járványok megfékezésére a múlt század 50-es éveiben.

Mai szemmel roppant silány termék volt. A szövettenyésztés akkoriban gyermekcipőben járt, majomvese-sejtekben termelték a vírust, és formalinnal hatástalanították. A későbbi vizsgálatok során kiderült, hogy egészséges majmok veséjéből vagy 40 féle vírus is belekerült szennyezésképpen az oltóanyagba, köztük az SV40 néven elhíresült tumorvírus is, amelyet a formaldehid nem tud inaktíválni. De a vakcina működött, a civilizált világban megszűntek a poliójárványok, és szerencsére az SV40 senkiben nem okozott betegséget. Később Albert Sabin megoldotta a vírus atenuálását, és kidolgozta a „Sabin-cseppek” néven ismert, szájon keresztül is hatásos választ kiváltó oltóanyag előállítását.

A Covid-járvány megköveteli, hogy több milliárd ember védelméről gondoskodjunk. Számos cég, amely korábban is ellátott milliárdfős piacokat Kínában, Indiában, a védőoltás gyártásnak ezt az olcsó és hatékony módját választotta. Ilyen készítmények a SinoVac és a Sinopharm vakcinái, amelyekkel már sok millió embert beoltottak szerte a világban (125 országban!), de a nyugati normák szerinti 3. fázisú klinikai fázis eredményei nem hozzáférhetőek. A Sinopharm (China National Biotech Group) oltóanyagával az Egyesült Arab Emírátságokban, Argentínában, Peruban, Pakisztánban, Marokkóban oltottak embereket, állítólag kitűnő eredménnyel, az arab hírügynökségek szerint meg is kapták a helyi felhasználási engedélyt. A kitűnő eredmény alatt hatásos védelmet kell érteni, a biztonságról nincsenek adatok. Ezeknek az országoknak a lakossága többnyire jóval fiatalabb, és autoimmun tünetekre sokkal kevésbé hajlamos, mint az előregedett európai vagy magyar lakosság.

A legyengített kórokozó előállítása hosszadalmas művelet, nemzedékeken keresztül kell felhalmozni a kórokozóban a gyengítő mutációkat. Az ilyen oltásnak az a legnagyobb hibája, hogy az atenuálás során bekövetkező mutációk véletlenszerűen javíthatóak és a kórokozó esetleg *visszavadulhat*, mint ez a polióval megtörtént pár éve Nigériában. Ez oltás-kiváltotta járványhoz is vezethet. A molekuláris biológia forradalma mára lehetővé tette, hogy sokkal egyszerűbben, gyorsabban, visszafordíthatatlan módon gyengítsük a kórokozókat. Egyes aminosavaknak akár 6 féle kodonja is van, de az emberi sejtek ezek közül csak 1–3-at használnak, a többit kiszolgáló tRNS-ek nagyon ritkák. A koronavírus ellen a Codagenic cég fejleszt vakcinát olyan módon, hogy a vírus genomjában sok aminosav kodonját megváltoztatják ilyen, ritka tRNS által felismert kodonra. Ezáltal a fehérjeszintézis sebessége, vele együtt a vírus szaporodási sebessége nagyságrendekkel csökkenthető. Ezáltal a fertőzés kezdetétől sokkal több ideje marad az immunrendszernek, hogy hatásos választ adva megakadályozza a betegség kialakulását. Mivel sok mutációról van szó, nem fordulhat elő visszavadulás.

Az oltóanyagok következő generációja az **al-egység- (split) vakcináké**. Ezek a kórokozónak egyetlen fehérjét tartalmaznak csak – azt, amelyik ellen a kialakuló válasz hatásos védel-

met biztosít a fertőzéssel szemben. Amikor kiderült, hogy a retrovírusok reverz transzkriptáz enzime képes DNS-sé átírni a virális RNS-eket, sőt integrálni, beépíteni azokat az emberi DNS-be, világossá vált, hogy a vakcinákban nem kívánatos elem a kórokozó nukleinsava. Ráadásul a rekombináns DNS-technológia lehetővé tette, hogy egyes fehérjéket idegen rendszerekben is meg tudjunk termeltetni. Így kezdtek a baktériumok emberi inzulint termelni, az élesztőgombák pedig például a hepatitisz B vírus antigénjét. Ezt a fehérjét aztán kivételes tisztaságban elő lehet állítani és fel lehet használni vakcinálásra.

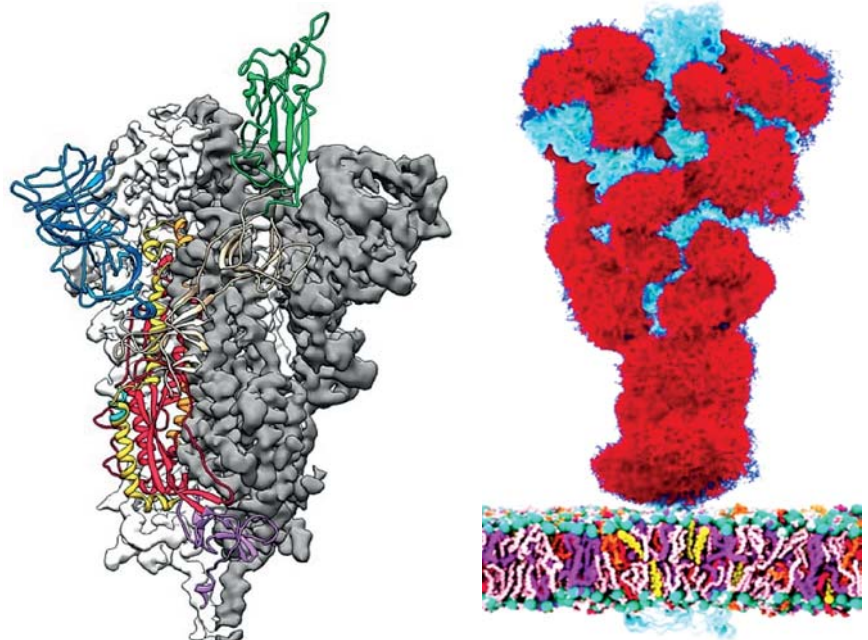
A szaporodásképes, legyengített vírusokkal szemben, sem az inaktívált vírusok, sem azok rekombináns fehérjéi nem immunogének eléggé. Az immunrendszer sejtei „veszélyjelző” receptorokat használnak, de ezek nem érzékelik az inaktív vírusokat vagy azok alkotórészeit. Ezért azok csak akkor képesek immunválaszt kiváltani, ha tesztünk melléjük olyan anyagokat, amelyek riadalmat keltenek az immunsejtek körében. Ezek az „adjuván-sok” lehetnek veszedelmes baktériumok alkotórészei, olaj-a-vízben szuszpenziók, kolloidok, mikrokristályok vagy olyan mesterséges készítmények, amelyek a természetes „veszélyjeleket” imitálják. A „veszélyjelző” receptorok agonistái (amelyek a receptorhoz kötődve biológiai választ idéznek elő), bármilyen ártalmatlanok is, az immunrendszer számára a támadás rémét jelentik, és beindítják az immunválaszt.

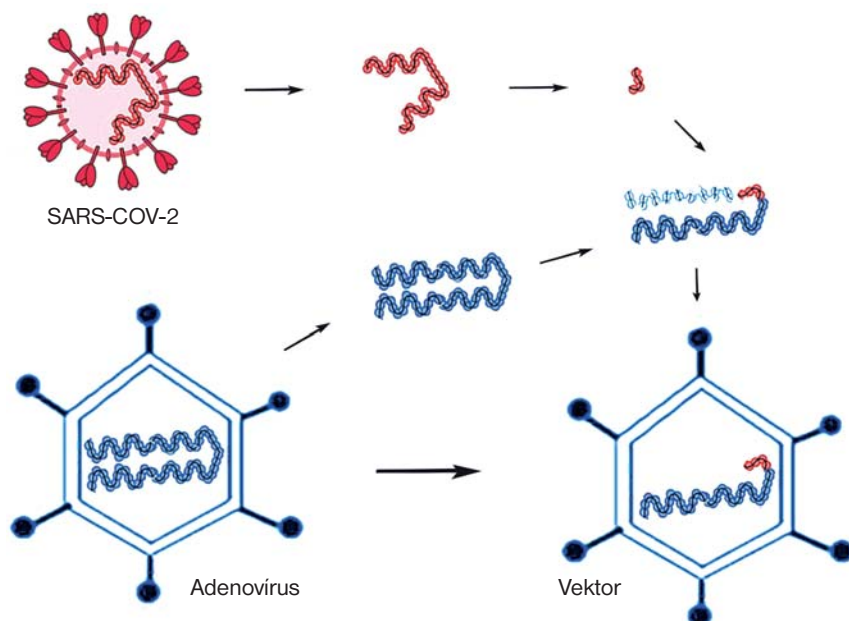
A Novavax cég a vírus S fehérjéjének (2. ábra) pontos mását (natív állapotú trimer) állítatja elő rovarsejt-bakulovírus rendszerben. Ettől fokozott immunogenitást, intenzívebb választ várnak, ráadásul egy nagyon korszerű adjuvánssal kombinálják. A kísérletek szerint ez a vakcina bizonyítottan véd a brit és dél-afrikai mutánsok által okozott betegséggel szemben is, jóváhagyására várhatóan márciusban kerül sor.

Érdemes megjegyezni, hogy a többféle konformációra képes S fehérjének a receptorral való kölcsönhatás előtti (prefúziós, vágatlan) formáját kell az ellenanyagoknak hatástalanítani, mert csak ez jelent védelmet. Ezt bizonyos mutációkkal stabilizálni le-

2. ábra. A SARS-CoV-2 vírus receptorfelismerő S fehérjéjének szerkezete.

A bal oldali modellen a receptorkötő domén zöld színnel van jelölve. A jobb oldali ábrán a fehérjét borító, a fehérje immunogenitását csökkentő szénhidrát-oldalláncok vannak piros színnel jelölve





3. ábra. A vektorvakcina „összeszerelése”

het. Ismereteink szerint az összes jóváhagyott vagy fejlesztés alatt álló vakcina ilyen mutáns szekvenciákat használ az optimális immunválasz kiváltása céljából.

A védőoltások harmadik generációja, a **vektorvakcinák** is a biotechnológia csodái. Olyan, eredetileg is ártalmatlan vírusokból lehet előállítani ezeket, amelyek tünetmentes vagy enyhe tünetekkel járó fertőzést okoznak. Az eredeti vírus géneinek egy részét, például a szaporodáshoz elengedhetetlenül szükséges nukleinsav-polimerázokat kivágjuk a vírusból, és kialakítunk olyan sejtvonalakat, amelyekben ezek a gének működnek (3. ábra). Az előállított deléciós vírus – polimerázai nélkül – semmilyen sejtben nem képes szaporodni, csak ezekben a mesterségesen előállított sejtekben. A kivágott gének helyére viszont beépíthetünk idegen szekvenciákat: például génterápia céljából a beteg sejtjeiből hiányzó géneket, immunterápia céljából tumorpusztító géneket. Vagy esetünkben vakcinálási célra a kórokozó antigénjének a kódját. A beoltott vagy szájon, orron keresztül bejuttatott „vektor” beviszi a sejtekbe a kórokozóból származó gént/géndarabot, de maga nem képes szaporodni. Megtermelődik az antigén, kialakul az immunitás a kórokozó ezen antigénjével (ill. a vektor szerkezeti fehérjével) szemben, de a bevitt vektor napok alatt lebomlik.

A vektorvakcináknak köszönhető, hogy a halálos vesztség az EU területén már több mint egy évtizede nem fordul elő, még vadállatokban sem. Egy „ehető”, szájon keresztül fertőző vektor juttatja be a vadakba a vesztség egyetlen génjét, aminek révén tartós immunitás alakul ki az állatokban.

Az Ebola ellen kifejlesztett vakcina az emberi adenovírus (Ad5) vektorra épült. Használata során derült ki, hogy a korábbi adenovírus-fertőzés (nátha, torokfájás) nyomán kialakult ellenanyagok csökkentik a védőoltás hatásosságát. Az oxfordi kutatók által kifejlesztett AstraZeneca vakcinában a vektor már egy csimpánz-náthavírusból lett kifejlesztve. A Szputnyik V és a Janssen oltóanyaga pedig egy ritka, Ad26 néven ismert vírusról alapul. A vektorvakcinák esetében érdemes megjegyezni, hogy egy későbbi vakcinálásra nem tanácsos az előző oltás vektorán alapuló készítményt használni (ezért is vannak tárgyalások az Astra és a Gamaleja Intézet között kombinált oltások, közös fejlesztések ügyében).

A vakcina negyedik generációjának is tekinthetők az **mRNS-alapú vakcinák**. Ezek kb. egy évtizede jelentek meg (Karikó Katalin felfedezését követően) rosszindulatú betegségekben szenvedő betegek kezelésére. Az egyes tumorokra jellemző markerek ellen kiváltott immunválasz gyakran segíti a hagyományos kezelést, esetenként látványos gyógyulásokat eredményez. Ezek az immunterápiás kezelések vezettek arra, hogy egy fehérje RNS-ének bejuttatása a (dendritikus sejteknek nevezett immun-) sejtekbe robusztus immunválaszt vált ki, súlyos mellékhatások nélkül. Tehát a most alkalmazott védőoltások nem a semmiből kerültek elő, hanem többévi klinikai tapasztalat áll mögöttük.

Az mRNS általában rövid életű, nincs ez másképp a vakcinában használt mRNS-sel sem. Pár órán keresztül irányítja a virális fehérje termelését, majd maga lebomlik. Másnapra az oltóanyagnak már nyoma sincs a szervezetben. Az mRNS *ex vivo* (szervezetten kívüli) stabilitását és a sejtbejuttatást egy nanoméretű lipidhártya biztosítja, ennek gyenge stabilitása miatt kell a Pfizer- és a Moderna-készítményeket extrém hidegen tárolni. A CureVac cég, amelynek szintén mRNS-alapú vakcináját 2021 első negyedének végére várjuk, megoldotta, hogy a készítményt szokványos hűtőszekrényben is lehessen tárolni.

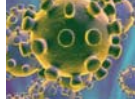
Az mRNS-vakcinák az oltóanyagoknál szokatlanul magas, 95 százalék körüli védettséget váltanak ki, ami messze meghaladja az 50+ százalékos követelményt. Szerencsére, ez nem jár együtt a mellékhatások felszaporodásával, egyedül súlyos asztmás betegek esetében figyeltek meg ritka anafilaktoid reakciót, amit megfelelő kezeléssel azonnal kontrollálni lehetett.

Az mRNS-vakcinák az oltóanyagoknál szokatlanul magas, 95 százalék körüli védettséget váltanak ki, ami messze meghaladja az 50+ százalékos követelményt. Szerencsére, ez nem jár együtt a mellékhatások felszaporodásával, egyedül súlyos asztmás betegek esetében figyeltek meg ritka anafilaktoid reakciót, amit megfelelő kezeléssel azonnal kontrollálni lehetett.

Passzív immunizálás

Az aktív immunizálás mellett számos cég fejleszt passzív immunizációra alkalmas készítményeket, főleg időskorúak, immunhiányosok, transzplantáltak, illetve daganatos betegek védelmére, vagy már *megbetegedett* emberek kezelésére. Betegségen átesett emberek véréből izolált, ellenanyagot termelő plazmasejtek géneit felhasználva elő lehet állítani monoklonális ellenanyagokat, amelyek a vírus receptorkötő doménjéhez (RBD) kötődnek, hatásosan inaktíválva azt. Ezt a megközelítést használja az Eli Lilly (a bamlanivimab már meg is kapta a használati engedélyt). A Regeneron cég más módszert alkalmazott: emberi ellenanyagokat termelő (humanizált) egereket immunizáltak, és a vírus-RBD ellen legnagyobb affinitást mutató két monoklonális ellenanyagot (casirivimab és imdevimab) felhasználva „koktélt” készítettek. Ha igaz, hogy Trump elnök valóban megfertőződött, akkor ennek a koktélnak köszönheti alig hihetően gyors felépülését.

Ezek az ellenanyagok azonnal kifejtik hatásukat, így a frissen megfertőződött betegekben megelőzhető velük a tünetek súlyosbodása. Prevenciaként is jól felhasználhatók, hiszen (kivételesen magas titerük miatt) hónapokra védettséget biztosítanak például immunhiányos vagy immunszuppresszált egyének számára. (A súlyos koronavírusos betegek kezelésére viszont alkalmatlanok, mert olyankor már nem a vírus mennyisége, hanem az immunválasz pusztító volta a döntő.) Érdemes megemlíteni, hogy amíg az AstraZeneca önköltségi áron adja a vakcináját Európában, de



a drága mRNS vakcinák ára is 30 euró alatt marad, a monoklonális ellenanyagok ára ezer dollár körül mozog.

A védőoltások poliklonális védeltséget alakítanak ki, ami azt jelenti, hogy a vírus fehérjének számos pontját támadják a különböző ellenanyag-molekulák. A passzív immunizálás során viszont egyetlen (Eli Lilly), illetve két (Regeneron) támadási pont van csak. Ennek következtében a passzív immunizálást fenyegeti leginkább a vírus mutációinak felbukkanása, hiszen a monoklonális ellenanyagok elveszíthetik neutralizálóképességüket az adott célpont minimális megváltozása következtében.

SARS-CoV-2 és más „lopakodó” vírusok

Egyre több adat lát napvilágot arról, hogy a SARS-CoV-2 koronavírus-fertőzésen átesett emberek akár hónapokon belül újra megfertőződhetnek, sőt, vannak, akikben egyáltalán nem is alakul ki védetség. Az első kérdés, amely sokakban felmerül: hogyan lehetséges olyan vakcinát kifejleszteni, amely talán évekre védetséget nyújt az új típusú koronavírussal szemben, miközben tudjuk, hogy a természetes fertőzés, amelybe sokan belehalnak, nem képes erre. Ennek az az oka, hogy a SARS-2, más koronavírusokhoz, egyes influenzavírusokhoz vagy a Zika-vírushoz hasonlóan, *lopakodó* vírus. Ezalatt azt értjük, hogy az immunrendszer „radarja” nem, vagy alig észleli ezeket.

A SARS-2 vírus a szaporodásához szükséges géneken kívül olyan géneket is hordoz, amelyekre például sejtenyésztésben semmi szükség (járulékos vagy *accessory* gének). Ezek tipikus virulenciafaktorok: hat olyan génről is tudunk, amelyek képesek az interferon- (IFN) választ gátolni. Az interferonválaszt szervezetünk első, hatásos védelme a vírusfertőzésekkel szemben. Sejtjeink ugyanis úgy vannak programozva, hogy – amennyiben vírus fertőzi meg őket – IFN-t termelnek. Az IFN – a többi sejtre hatva – vírusnak ellenálló állapot kialakítását teszi lehetővé ezekben a sejtekben. A SARS-2 gátolja az IFN termelését, ráadásul gátolja a vírusreplikációs állapot kialakulását!

Immunsejtjeink számos „mintafelismerő” receptorral rendelkeznek. Ezek egy része észleli a kórokozók jellegzetes molekuláris mintázatait (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs). Más receptorok a veszélyeket érzékelik (*danger-associated molecular patterns*, DAMPs). Elpusztított sejteinkből felszabadulnak olyan molekulák, amelyek egyébként nem fordulnak elő sejten kívül. Ezek jelenléte sejtpusztulásra utal, ez az a „veszély”, amit ezek a receptorok érzékelnek. E kétféle receptorcsalád *majdnem minden esetben* biztosan jelzi az immunrendszer számára, hogy kórokozóval, fertőzéssel van dolgunk.

Rövidítések (a cikkben és máshol)

ACE2: *angiotensin convertase enzyme-2* (angiotenzin-konvertáló enzim 2)

ADE: *antibody-dependent enhancement* (antitestfüggő felerősítés)

DAMP: *danger-associated molecular pattern* (veszély-kapcsolt molekuláris mintázat)

FcR: az ellenanyag konstans fragmensét (Fc) felismerő receptor

IFN: *interferon*

NSP: *non structural protein* (nem szerkezeti fehérje)

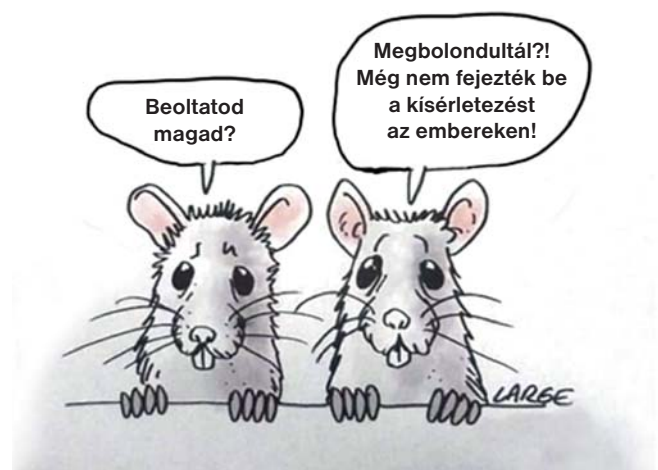
PAMP: *pathogen-associated molecular pattern* (patogén-kapcsolt molekuláris mintázat)

SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus-2)

A kórokozókat felismerő receptorok az evolúció évmilliói alatt alakultak ki, csak olyan kórokozókat ismernek fel, amelyek őseinkkel együtt fejlődtek nagyon hosszú időn keresztül. Az új koronavírus nem tartozik ezek közé. A „veszély”-receptorok között viszont vannak olyanok, amelyek képesek megkülönböztetni a saját és a virális RNS-molekulákat. Ennek az az alapja, hogy a saját RNS-eink szintézis után mindig másodlagos módosításokon mennek keresztül. Például az 5' vég vagy levágódik (eltávolítva a trifoszfát-véget), vagy fordított *cap* szerkezet alakul ki, 3' véget létrehozva. A SARS-2 ezt a receptort is képes kijátszani, mert az nsp14 és nsp16 járulékos fehérjék a virális RNS 5' végéhez kapcsolódva *cap* funkciót látnak el. (Az mRNS 5' végén elhelyezkedő nukleotidhoz egy 7-metilguanozin-molekula kapcsolódik trifoszfát-kötéssel. Ez a *cap*, „sapka”, kell ahhoz, hogy a riboszóma felismerje az mRNS-t, de a sejt ribonukleázai ne bontsák le.)

Az IFN-válasz elmaradása miatt sok emberben napokig teljesen elmarad a vírusellenes védekezés, a vírus szabadon szaporodik, és csak a szövetek pusztulásakor felszaporodó „veszély”-mintázatok keltik fel az immunrendszer figyelmét. Ez sajnos egyeseknél – a veszélyjelek elképesztő tömegét észlelve – elszabadult gyulladási reakciót, citokinvihart (bradykinin-vihart) vált ki, ami akár el is pusztíthatja a beteget.

Az „idegen” antigének felismeréséért az adaptív immunrendszer felelős. (A T sejtek a csecsemőmirigyben „megtanulják”, melyek a „saját” antigének, minden egyéb „idegen”, *non-self*). Mivel az élelem, a környezetünk, a velünk élő hasznos mikroorganizmusok is rengeteg idegen antigént tartalmaznak, védekezni csak azok ellen az antigének ellen kell, amelyekhez PAMP- vagy DAMP-jelek is társulnak. A lopakodó kórokozók – ilyenek tehát egyes influenzatörzsek, a Zika-vírus vagy a SARS-2 is – gyakran hordoznak olyan molekuláris mintázatokat (epitópokat), amelyek nagyon hasonlítanak a gazda-antigénekre. Ezek ellen az immunrendszer általában nem védekezik. Ha azonban a keletkező „veszély”-molekulák szintje igen magas, beindul a védekezés, és autoimmun folyamatok indulnak be. Ilyen például a *Streptococcus*-fertőzést követő reumás láz, vagy a Zika-vírus-fertőzés után fellépő Guillain-Barré-szindróma.



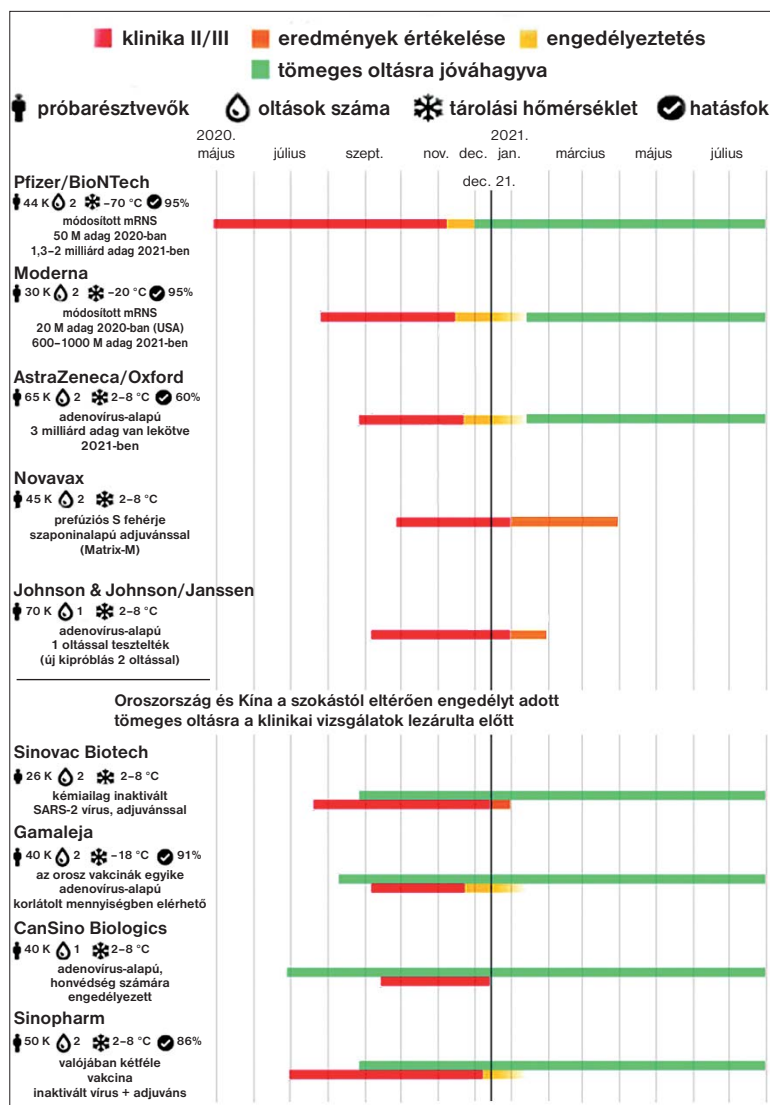
Ennek fényében érthető, hogy a sok „saját” antigént tartalmazó, az RNS-ét álcázó, IFN-választ gátló vírus ellen nem alakul ki hatásos immunválasz – különösen akkor, ha a velünk született immunrendszer mechanizmusai (komplement-aktiválás, fagociták, NK sejtek) meg tudják akadályozni a felső légúti fertőzés továbbterjedését. Ezt látjuk gyakran gyermekeknél, tünetmentes fertőzötteknél.



Sajnos, a betegség során a vírus fehérjéin kívül lipidburkának alkotóelemei ellen is kialakulhat válasz, ami a szisztémás lupuszt okozó anti-foszfolipid ellenanyagokhoz hasonló antitestek termelődését váltja ki. Ezek az ellenanyagok (komplexei) a neutrofil granulocitákban öngyilkos folyamatot, NETózist váltanak ki. Ilyenkor a sejt magjából kiszabaduló DNS és hisztonok „csapdát” alkotnak, ami megkötö a vírusokat és a baktériumokat. Sajnos, esetenként a vérárvadást beindító fehérjéket is megkötik, így (mikro)trombusok, pici vérárvadékok keletkezhetnek. Ez a koronavírus-betegség egyik jellemzője; infarktus, tüdőembólia, sztrók, mélyvénás trombózis is kialakulhat. Aggasztó, hogy nemcsak a betegség ideje alatt, hanem hónapokkal később is. A betegséggel járó intenzív fájdalom is az érelzáródások következtében kialakuló, lokális hipoxiás (oxigénhiányos) állapot velejárója.

Az autoreaktív antitestek károsítják az Annexin A2 fehérjét is, amely a mikrovaszkulátúra, így például a légzőhólyagocskák kapillárisainak karbantartásáért felelős. Ezeknek is szerepe lehet a hólyagokban megjelenő vizenyő felszaporodásában, ami súlyosan gátolja a gázcsere-t. A szakirodalom az elmúlt hónapokban autoimmun jelenségek tüdejéről számolt be, amelyek a vírus „saját” mintáinak következtében indulhatnak be.

4. ábra. A SARS-2-COV elleni vakcinák tulajdonságai és klinikai eredményei, engedélyeztetésük



Az ábrán még nem szereplő CureVac-vakcina mRNS-t tartalmaz, 2020 decemberében kezdődött a IIb/III. fázisú klinikai vizsgálata, 2 dózisú, hűtőszekrényben tárolható.

Mindennek a következő vakcinák fejlesztése során komoly jelentősége lesz. A SARS-2 esetében fennáll a veszélye annak, hogy a vírus alkotórészei ellen kialakuló válasz a betegség szövődményeihez hasonló autoimmun folyamatokat indíthat el. Erre különösen nagy esély van azokban a személyekben, akik egyébként is hajlamosak autoimmun tünetekre, betegségekre (Crohn-betegség, asztma, lupusz, ekcéma, multiplex szklerózis stb.) Sajnos, ezeknek a betegségeknek a gyakorisága Európában a második világháborút követően több tízszeresére nőtt.

A 4. ábrán látható, hogy a kínai és orosz mentalitás, filozófia nagyon eltér a nálunk uralkodónál. A nyugati cégek akár fél éven át folytattak klinikai vizsgálatokat a hatásosság és a biztonságosság bizonyítására (ami alatt százazrek haltak meg), mert az egészséges emberbe juttatott vakcina semmiféle káros hatással nem rendelkezhet. A keletiek, bízva abban, hogy a vakcina kevésbé ártalmas, mint a betegség, milliókat oltottak be klinikai vizsgálatok tapasztalatai nélkül (százazrek életét megmentve). Amíg mi a legveszélyeztetettebb időseket oltjuk, addig ott a munkásokat oltják, mert azok működtetik a gazdaságot. Mindenesetre, annyiban egyet kell érteni a kínaiakkal, hogy a betegség átélése ezerszer veszedelemesebb, mint bármely vakcina!

A legtöbb vakcina két oltást igényel, optimálisan 3–4 hét különbséggel (kivétel lesz a Janssen oltása, amelynél nincs szükség az emlékeztető oltásra). Már az első oltást követő második héten elkezd kifejlődni a védettség, ami 3–4 hét után már biztosan véd a halálos és súlyos betegséggel szemben, de a tünetekkel járó fertőzés elleni védettség biztosan csak a második oltást követően áll elő. Ezért javasolták a britek, hogy a korlátozott hozzáférhető összes oltóanyagot használják fel első oltásként, ne tartalékolják a második oltásra. Ha az újabb adagok csak késéssel érkeznek, nem jelent gondot, ha valaki csak 4–6 héttel később kapja meg az emlékeztetőt.

A vakcinafejlesztés időtartama jelentősen lerövidíthető, ha az időigényes klinikai tesztek alatt már elkezdődik az ipari méretű termelés. Erre soha nem került korábban sor, mert a cégek nem vállalták be azt az anyagi kockázatot, hogy a vakcina jó eséllyel sikertelen lesz. A jelen esetben mind az EU, mind az Egyesült Államok vezetése felmérte a vakcinák jelentőségét, és átvállalta a sikertelenség kockázatát, több mint 10 milliárd euróval/dollárral támogatva a legígéretesebb vakcinák fejlesztését. Az EU, 440 milliós lakosságának védelmére, december elejére hat céggel kötött szerződést (további tárgyalások is folynak) kb. 2 milliárd (!) adag vakcina szállítására. Ezeket a tagállamok lakosságának arányában fogják szétosztani. Ezzel elkerülhető, hogy olyan vásárlók, mint hazánk vagy Bulgária ne maradjanak le olyan „tehetősek” mögött, mint például Németország vagy Hollandia.

IRODALOM

- [1] Katalin Karikó, Michael Buckstein, Houping Ni, Drew Weissman: Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* (2005) 23(2), 165–75.
- [2] Barney S. Graham, Morgan SA. Gilman, Jason S. McLellan: Structure-based vaccine antigen design. *Annual Review of Medicine* (2019) 70, 91–104.
- [3] Jakob Kreysen, S. Mønsen Reincke, Harald Prüss: Do cross-reactive antibodies cause neuropathology in COVID-19? *Nature Rev. Immunol.* (2020) 20, 645.
- [4] Different COVID-19 Vaccines, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines.html> (letöltés: 2021. február 5.)



Keserű György Miklós

■ Természettudományi Kutatóközpont, Gyógyszerkémiai Kutatócsoport

■ Magyar Koronavírus Kutatási Akciócsoport

Vírusellenes kezelési lehetőségek Covid-19 fertőzésben

A kínai Wuhanból induló, Covid-19 járványt okozó SARS-CoV-2 koronavírus gyors terjedése és a járvány széles körű kibontakozása még a legfejlettebb országokat is váratlanul érte. A járvány kitörésekor a vírussal kapcsolatos ismeretek korlátossága, valamint a védekezéshez szükséges tárgyi és szervezési feltételek hiányosságai jelentős terhelést okoztak az egészségügyi ellátórendszerben. Az egészségügyi, társadalmi és gazdasági következmények mérséklésében meghatározó szerepet játszanak az utazási korlátozások, a védőeszközök széles körű használata, a fertőtlenítés előírása, a szociális távolságtartás stratégiája, az ellátórendszer technikai felkészítése, valamint a lehetséges terápiás protokollok kidolgozása és a 2020 végétől megindult vakcináció.

Cikkünkben a Covid-19 fertőzöttek kezelésére szolgáló lehetőségek közül a kifejezetten vírusellenes terápiás lehetőségeket tekintjük át. A SARS-CoV-2 koronavírus felépítését, tulajdonságait és szaporodásának jellegzetességeit a nemzetközi tudományos közösség példátlan összefogásának eredményeképpen néhány hónap alatt sikerült megfejteni. Ezek az alapvető eredmények nélkülözhetetlenek bizonyultak a lehetséges terápiás megoldások kidolgozásában. A gyors terjedés, a fertőzöttek nagy száma és az ellátórendszer terhelése miatt a legrövidebb időn belül bevethető megoldások élveznek prioritást. Ezért elsőként olyan megoldások jöttek szóba, amelyek már meglévő, eredetileg más betegségekre kifejlesztett és alkalmazott gyógyszereket használnak Covid-19 fertőzöttek kezelésére. A már törzskönyvezett gyógyszerek Magyarországon kétféleképpen alkalmazhatók új indikációban. Lehetőség kínálkozik meglévő gyógyszereknek a szokásos indikáción kívüli, úgynevezett „off-label” alkalmazására, valamint meglévő gyógyszerek indikációjának kiterjesztésé-

re is. Az így azonosított kezelési lehetőségek távolról sem tekinthetők tökéletesnek, azonban a gyors beavatkozási lehetőségnek köszönhetően sok fertőzött kezelésében jelentettek és jelentenek hatékony terápiát. A járvány kezelésében nyilvánvalóan a vakcinációnak van döntő szerepe. Azonban a vakcinákkal kapcsolatos gyártási és logisztikai problémák megoldásáig, a megfelelő átoltottság eléréséig a vírusellenes terápiás lehetőségekre továbbra is szükség van. Sajnos, még kiterjedt vakcináció mellett is kicsi az esélye annak, hogy a SARS-CoV-2 koronavírus eltűnik a Földről. Különböző mutációi várhatóan hosszú időn keresztül velünk maradnak, ezért az ismert gyógyszerek Covid-19 célú újrapozicionálása mellett szükség van új, specifikus terápiás lehetőségek kifejlesztésére is. A hazánkban működő kutatócsoportok célzott projektjeit összegyűjtve cikkünk második felében ezekre a fejlesztésekre is kitérünk.

Az indikáción kívüli használat alapesetben Magyarországon engedélyköteles, azonban az európai és az amerikai gyakorlattal összhangban az Országos Gyógyszerészeti és Élelmszer-egészségügyi Intézet (OGYÉI) 2020. március 27-én ezen jelentősen könnyített. Az engedély előzetes kérelmezésének felfüggesztése lehetővé tette, hogy a koronavírus-terápiában felmerült gyógyszerkészítmények használatához az ellátóhelyeknek *nem kellett előzetes engedélyt kérni az OGYÉI-től*. A már bevezetett gyógyszerek úgy is használhatók a Covid-19 fertőzés kezelésére, ha kiterjesztik az indikációt. Ennek azonban feltétele, hogy az új indikációban a hatékonyságot és a biztonságosságot tudományosan megalapozott klinikai vizsgálatokban igazoljuk. A koronavírus-járvány hatására az OGYÉI ebben is lépett, és engedélyezte minden olyan fejlesztés alatt lévő gyógyszer indikációjának Covid-19 irányú kiterjesztését, amelyre

legalább „fázis I” klinikai vizsgálatot már lefolytattak, vagy ilyen vizsgálat már folyamatban van.

Az újrapozicionálási lehetőségek felméréséhez a vírus sajátosságai mellett a betegség szakaszaira is tekintettel kell lennünk. A betegség a megfertőződéssel kezdődik, majd egy rövid, néhány napos inkubációs szakaszt követően jelentkeznek az első tünetek: többek között láz, köhögés, fáradtság, fejfájás. Ezek jelzik, hogy megkezdődött a betegség úgynevezett virális szakasza, mely körülbelül hét-nyolc napig tart. Ezután a fertőzöttek egy részénél nehézlégzés alakul ki, melynek hátterében legtöbbször kezdődő tüdőgyulladás áll. A tüdőgyulladás már a gyulladásos szakasz kezdetét jelzi, majd a tünetek súlyosbodásával a gyulladás kiterjed a teljes tüdőre. Emiatt légzési elégtelenség léphet fel: ezek a betegek már nyilvánvalóan kórházi ellátásra szorulnak. A gyulladásos folyamatok kiterjedésével szükség lehet légzéztámogatásra, intenzív terápiás ellátásra. A gyulladás előrehaladtával a gyulladásos faktorok gyors és lökészerű fellépése vezethet a citokinvihar kialakulásához, amely életveszélyes állapotot is okozhat.

A vírusellenes kezelési lehetőségek ennek megfelelően elsősorban a fertőzés kezdeti, virális szakaszában lehetnek hatásosak, amikor az emberi szervezetet jelentős vírusterhelés éri. A Covid-19 betegséget okozó SARS-CoV-2 vírus a koronavírusok családjába tartozik, mely onnan kapta az elnevezését, hogy a felszínén tüskeszerű kinövéseket okozó fehérjék azonosíthatók. A vírusfertőzés során a vírus tüskéfehérje egy, az emberi sejt felszínén lévő másik fehérjéhez, az ACE2-receptorhoz kapcsolódik, így a vírus és az emberi sejt kapcsolatba kerül. Ezt követően a sejt membránjában kifejeződő másik fehérje, a TMPRSS2 proteáz elvágja ezt a tüskéfehérjét, és ezzel elindul az a folyamat, melynek

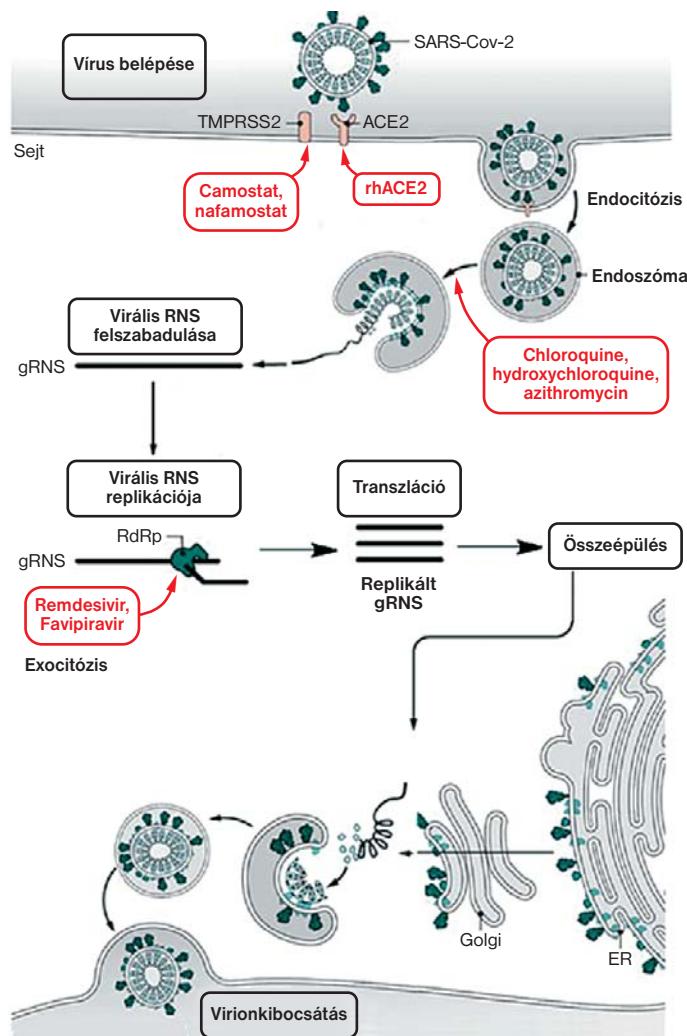


során a vírus bekerül a sejt belsejébe. A sejt belsejébe került vírusból kiszabadul a virális RNS, majd az RNS-függő RNS-polimeráz fehérje segítségével megkezdődik a virális RNS szaporítása, a replikáció. A fel-szaporított virális RNS ezt követően – transzláció hatására – virális fehérjévé alakul, amelyből a vírus fő proteáz enzime segítségével létrejönnek a vírus fehérjéi. Végül ezek a fehérjék összeépülnek, és a kész vírus elhagyja a sejtet (1. ábra).

A vírus endocitózissal jut be a gazdasejtbe, amit az angiotenzin-konvertáló enzim II (ACE2) fehérje, illetve a sejtmembránban található transzmembrán szerin proteáz 2 TMPRSS2) fehérje gátlásával lehet megakadályozni. Amikor a vírus már bejutott a gazdasejtbe, a következő lépés a virális RNS replikációja és átírása. Ebben a folyamatban helikázok és RNS-függő RNS-polimerázok vesznek részt, amelyek szintén szóba jöhetnek lehetséges célpontként. Az életciklus következő lépése a transzláció és a megfelelő virális fehérjék létrehozása, amelyet leginkább proteázgátló vegyületekkel gátolhatunk. Végezetül elvi lehetőség kínálkozik a virion alkotóelemei összerendezésének, illetve az új vírusok kibocsátásának a gátlására is.

A SARS-CoV-2 koronavírus gazdasejtekbe történő bejutásában lényeges szerephez jut a sejt felszíni ACE2 fehérje. Tekintettel arra, hogy az ACE-inhibitorokat széles körben alkalmazzák a magasvérnyomás-betegség kezelésében, e gyógyszerek lehetséges szerepe már a járvány korai szakaszában felmerült. Egyrészt feltételezték, hogy a kezelés mellékhatásaként fokozódhat az ACE2 fehérje kifejeződése, ami fokozhatja a Covid-19 fertőzés esélyét. Ugyanakkor az is felmerült, hogy az ACE-gátlás akár kedvező hatással is lehet a betegség lefolyására. Az időközben kiértékelt két nagy megfigyelésalapú klinikai vizsgálat szerint azonban a vizsgált gyógyszerek hatása és a Covid-19 fertőzöttség között nem mutatható ki összefüggés.

A vírusterfőzés kialakulását az ACE2 fehérje és a vírus tüskefehérje közötti felismerés gátlásával is meg lehet akadályozni. Erre a megközelítésre példa a ma már hazánkban is elérhető bamlavinimab, az első ideiglenes engedéllyel rendelkező monoklonális antitest-terápia, amelyet az első amerikai gyógyult betegek egyikéből vett vérmintából fejlesztettek ki. A bamlavinimab a SARS-CoV-2 koronavírus semlegesítésére alkalmas, rekombináns technológiával előállított IgG1κ típusú monoklonális antitest, amely a vírus tüskefehérjének receptorkötő alegységéhez kapcsoló-



1. ábra. Újrapozicionálási lehetőségek a SARS-CoV-2 koronavírus életciklusában

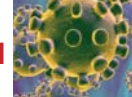
rhACE2: rekombináns humán ACE2, gRNS: genomális RNS, RdRp: RNS-függő RNS-polimeráz, ER: endoplazmatikus retikulum (DOI: 10.1126/science.abb9332 alapján)

dik, és ezáltal megakadályozza, hogy a tüskefehérje az emberi sejtek felszínén jelen lévő ACE2 receptorokhoz kapcsolódjon.

A SARS-CoV-2 tüskefehérjét hatékonyan és specifikusan kötő, a monoklonális ellenanyagok hatásához részben hasonló hatóanyag fejlesztésébe magyar kutatók is bekapcsolódtak. Az Eötvös Loránd Tudományegyetem vezetésével, valamint a Pécsi Tudományegyetem, a Richter Gedeon Nyrt. és az ImmunoGenes Kft. részvételével létrejött magyar konzorcium egy két részből álló fúziós fehérjét fejleszt, amelynek egyik eleme a vírust a sejtekbe vezető ACE2 receptor szintetikus előállított része: ez felismeri a tüskefehérjét, így a vírus az emberi sejtek receptorai helyett a fúziós fehérjéhez kötődik. A másik komponense az IgG (immunglobulin G) stabilizálásért felelős ún. Fc-régió. A pécsi Szentágothai János Kutatóközpont kutatóinak sikerült igazolniuk, hogy a fúziós fehérje sejt kultúrában gátolja a SARS-CoV-2 fertőzőképességét, és azt is kimutatták, hogy

hőcsögekben megakadályozta a súlyos betegség kialakulását. Az ELTE és az ImmunoGenes kutatói pedig már állatkísérletekben is bizonyították a biológikum hosszú felezési idejét, stabilitását. A Richter Gedeon szakértőinek segítségével előállított hatóanyag engedélyezéséhez szükséges dokumentációt a konzorcium hamarosan benyújtja az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) részére, és ezzel a várakozások szerint elkezdődhetnek a klinikai vizsgálatok. A megközelítés jelentőségét növeli, hogy nemcsak a fertőzötteket képes megvédeni a súlyos betegségtől, de alkalmas a fertőzés megelőzésére is.

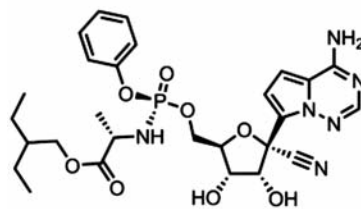
A vírus gazdaszervezetbe történő bejutását a TMPRSS2 fehérjét gátló szerin-proteáz inhibitorok segítségével is megkísérelték gátolni, ezek közül a camostatot, illetve a nafamostatot érdemes megemlíteni. A camostatot 1985-ben Japánban törzskönyvezték, eredetileg hasnyánlmirigy-gyulladás indikációban. Szerin-proteáz-gátló hatásának köszönhetően merült fel az al-



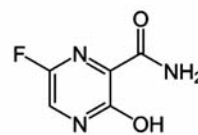
kalmazása Covid-19-cel fertőzöttek kezelésére. Hasonló hatásmechanizmussal rendelkezik a nafamostat, amelyet 1999-ben szintén Japánban törzskönyveztek. Jóllehet mindkét gyógyszer sikeresen gátolta a vírus szaporodását humán *in vitro* kísérletekben, csak alacsony betegszám mellett és jellemzően nem klinikai vizsgálatban alkalmazták őket, és ez alapján jelenleg nem lehet egyértelmű következtetést levonni a hatékonyságra. A kezelések hatékonyságának és biztonságosságának igazolására további vizsgálatok szükségesek.

Az emberi szervezetben található különféle szerin-proteázok szerteágazó biológiai funkciója miatt ugyanakkor lényeges, hogy a TMPRSS2 fehérje gátlása kellően szelektív legyen. Ehhez olyan gátlószerekre van szükség, amelyek nemcsak hatékonyak, de specifikusan ismerik fel a fehérje kötőhelyét. Ilyen inhibitorok kifejlesztésére vállalkozott az ELTE és a Természettudományi Kutatóközpont kutatói által alapított spin-off cég, az Evolveritas Kft. Az inhibitorfejlesztés a cégben már korábban is sikerrel alkalmazott *in vitro* fehérjeevolúciós technikán, a fágbemutatáson alapul. A módszerrel az emberi szervezetben jelen lévő egyik inhibitorvázból kiindulva milliárdnyi egyedi variánst készítenek, és kiszekelálják azokat, amelyek specifikusan gátolják a TMPRSS2 proteáz enzimátikus aktivitását. Ehhez először nagy mennyiségben, aktív formában kell előállítaniuk a rekombináns TMPRSS2 proteázt. Ez nem triviális feladat, mivel a TMPRSS2 membránfehérje, amely rendkívül hajlamos önmagával és más fehérjékkel diszulfidhidas komplexeket képezni. Jelenleg a rekombináns fehérje termelésének és izolálásának optimalizálásán dolgoznak annak érdekében, hogy megfelelő mennyiségű és minőségű célfehérje álljon rendelkezésre az inhibitorok irányított evolúciójához.

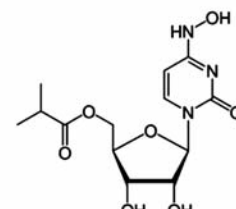
A virális RNS endoszómából való kijutásában tulajdonítottak szerepet a klorokinnak, illetve a hidroxiklorokinnak. A klorokint 1934-ben fedezték fel Németországban: maláriaellenes gyógyszer, amelyet profilaxisban is használnak. A hidroxiklorokint 1955-ben az Egyesült Államokban regisztrálták autoimmun gyulladások, illetve reumatoid artritisz kezelésére. E vegyületek esetében többféle hatásmechanizmus is felmerült: elképzelhetőnek tartották például, hogy a virális RNS kijutása kerül gátlás alá az endo/lizoszóma pH-változtatásával, vagy a közvetlen RNS-kötődés miatt létrejön a transláció gátlása, vagy általánosabban a vírusfertőzés következményeképpen kialakuló gyulladásra fejtenek ki



remdesivir



favipiravir



molnupiravir

2. ábra. A SARS-CoV-2 koronavírus RNS-függő RNS-polimerázát gátló antivirális gyógyszerek

hatást. Bár a korai *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok reményt keltőek voltak, a klinikai vizsgálatok e gyógyszerek hatékonyságát Covid-19 fertőzésben nem igazolták. A klorokin és a hidroxiklorokin esete ezért jó példa arra, hogy az újrapozicionálás sikerességét egyedül tudományos igényű klinikai vizsgálatokban lehet bizonyítani.

Az antivirális szerek egyik legfontosabb támadáspontja az RNS-függő RNS-polimeráz, amelyre korábban több specifikus gátlószert is kifejlesztettek. Tekintettel arra, hogy a Covid-19 fertőzést okozó SARS-CoV-2 vírus az RNS-vírusok családjába tartozik, a Covid-19 járványban leginkább ezeket a gyógyszereket, elsősorban a remdesivirt és a favipiravirt próbálták ki (2. ábra).

A remdesivir „nukleozid prodrug”, amely a sejtbe jutva aktiválódik, majd a virális RNS-be beépülve megakadályozza annak reprodukcióját. A remdesivirt 2009-ben az Egyesült Államokban fejlesztették ki, alapvetően hepatitis C vírus, a Marburg-vírus, illetve az ebolavírus okozta fertőzések ellen. Az intravénás adagolású gyógyszerrel számos vészhelyzeti indíttatású és több tudományos igényű klinikai vizsgálatot végeztek Covid-19 fertőzésben, illetve jelenleg is több ilyen vizsgálat van folyamatban, amelyek eredménye döntő lehet a remdesivir alkalmazhatóságának és terápiás értékének megítélésében. Annak érdekében, hogy a remdesivir a szükséges mennyiségben a magyar betegek számára is elérhető legyen, a Richter Gedeon Nyrt. az Innovációs és Technológiai Minisztérium (ITM) megbízásából kidolgozta és megvalósította a remdesivir hatóanyag és gyógyszerkészítmény fejlesztését. Az összehangolt és nagyléptékű erőfeszítéseknek köszönhetően a hazai előállítású remdesivir a HECRIN klinikai kutatási konzorcium által szervezett vizsgálatban több ezer magyar beteg gyógyulásához járulhatott hozzá.

A SARS-CoV-2 vírus RNS-függő RNS-polimerázának gátlására alkalmas másik antivirális gyógyszer a favipiravir, amelyet 2014-ben az influenza A és B típusának ke-

zelésére vezettek be Japánban. A favipiravir szájon át adható, széles spektrumú antivirális gyógyszer, amely számos RNS-vírus ellen alkalmazható sikerrel. Idetartoznak a sárgalázvírus, a Dengue-vírus, a nyugat-nílusi vírus, a korábbi SARS- és MERS-vírusok, az influenzavírusok, a Lassa-láz, a különböző hantavírusok, az ebola-, illetve a Szudán-vírusok is. Favipiravirral eddig több vészhelyzeti forgatókönyv szerint befejezett kínai és egy tudományos igényű japán klinikai vizsgálat történt. Az eddig nyilvánosságra hozott adatok ugyan biztatóak, de a favipiravir hatékonyságát és biztonságosságát Covid-19 fertőzésben kauzusi populáció tudományos igényű klinikai vizsgálatokkal eddig még nem erősítették meg. A Covid-19 járvány hazai terjedésével kutatócsoportunk a favipiravir antivirális készítmény fejlesztésével és vizsgálatával kezdett foglalkozni. Ennek érdekében indult meg az ITM támogatásával a magyar favipiravir-fejlesztés, amelynek alapvetően három célja volt. Az első cél a független hazai gyártás biztosítása a magyar Covid-19 betegek számára, második célként a már említett tudományos igényű klinikai vizsgálatot jelöltük meg, amellyel a hatékonyságot és a biztonságosságot tudjuk igazolni Covid-19 fertőzésben. Ez egyben megalapozhatja a favipiravir újrapozicionálását influenza-indikációból Covid-19 fertőzés kezelésére. A projekt egy harmadik lehetséges célja, hogy amennyiben a favipiravir hatékonysága és biztonságossága a Covid-19 fertőzésben igazolódik, akkor a kidolgozott technológia alapján a gyártás felfuttatásával a magyar igények biztosítását követően exportcikk lehessen Magyarország számára. A hatóanyag és a gyógyszerkészítmény fejlesztését a Természettudományi Kutatóközpont által vezetett konzorcium (TTK – Első Vegyi Industri Zrt. – Richter Gedeon Nyrt. – Meditop Kft.) valósította meg. A favipiravir ipari léptékű gyártásának elindítására a tárgyalások folyamatban vannak. A klinikai vizsgálatok szervezését és lebonyolítását a Pécsi Tudományegyetem HECRIN kon-



zorciuma valósítja meg. A két vizsgálat közül a japán Avigan készítményt használó referenciavizsgálat az OGYÉI engedélye alapján már elindult, míg a magyar favipiravir készítménnyel tervezett vizsgálat engedélyezés alatt van. Amíg ezek a vizsgálatok befejeződnek, a favipiravir-tartalmú gyógyszerkészítmények Magyarországon indikáción kívüli alkalmazás formájában elérhetőek. Az OGYÉI engedélye alapján a favipiravirt jelenleg is folyamatosan használják koronavírusos betegeknek a kezelésére, ez a kezelési lehetőség szerepel a Magyar Koronavírus Kézikönyvben. A kedvező tapasztalatok alapján a favipiravir hatékonynak és biztonságosnak bizonyult a koronavírus-fertőzés kezdeti, virális szakaszában.

Az újrapozicionált remdesivir és a favipiravir mellett új RNS-függő RNS-polimeráz-gátlók fejlesztése is megkezdődött, amelyek közül a molnupiravir (**2. ábra**) van legközelebb az engedélyezéshez. Hasonlóan a remdesivirhez, a molnupiravir is prodrugként működő nukleozidanalóg, azonban szájon át adagolható. A gyógyszer fejlesztését az Emory Egyetemen eredetileg influenza-indikációban kezdték, de az emberi koronavírusok szélesebb csoportjában is hatékonyságot mutatott. Az egyetem egy biotechnológiai vállalkozáson keresztül biztosított jogokat a fejlesztést jelenleg is folytató gyógyszervállalatnak, ennek köszönhetően a molnupiravirt már „fázis 2/3” klinikai vizsgálatokban tesztelik mind kórházban, mind pedig otthonukban gyógyuló betegeken. Az első eredmények 2021 első negyedében várhatóak.

A vírus fehérjei közül azonban nem egyedül az RNS-függő RNS-polimeráz jöhet szóba célpontként. Potenciálisan új, vírusel-

lenes terápiás lehetőségeket célzó kutatómunkánk során az Oxfordi Egyetem, az angliai Diamond részecskegyorsító és az izraeli Weizmann Intézet kutatócsoportjainak együttműködésével a SARS-CoV-2 koronavírus további fehérjeit vizsgáltuk. Figyelmünk elsőként a vírus fő proteázára irányult, amelynek alapvető szerepe van a vírust alkotó fehérjék előállításában. A terápiás lehetőségek szempontjából bízható, hogy a vírus fő proteázának működése alapvetően eltér az emberi proteázokétól, így a kifejlesztett gátlószereknek várhatóan nem lesznek a proteáz gátlásából adódó veszélyes mellékhatásai. A kutatások az AIDS-vírus elleni gyógyszerek kifejlesztése során már sikerrel alkalmazott, szerkezet-alapú gyógyszertervezés alapján indultak el, azonban a koronavírus fő proteáza ellen már az új, molekuláris LEGO-konceptiót használták. A vizsgált fehérjéhez kötődő egyszerű molekuláris építőelemek, azaz fragmentek hatékony felismerését röntgenkristallográfiás szűrővizsgálatokkal elemezték. A Diamond részecskegyorsítónál kiépült infrastruktúra több mint 1500 fehérjefragmens komplex vizsgálatát tette lehetővé, ezek között került sor kutatócsoportunk egyedi, tervezett fragmenteinek vizsgálatára, amelyek nemcsak megtalálják a fehérje alkalmas üregeit, de ott reakcióba is lépnek a fehérjével, így beleragadnak a zsebeibe. Ezek a molekulák olyan erős és tartós kölcsönhatást alakítanak ki, ami megakadályozza a gyógyszermolekula távozását a kötőhelyről és így a gátlás állandósul. A vizsgálatok alapján fragmenteink közül több is hatékonynak bizonyult: ezek ígéretes kiindulópontul szolgálhatnak új mechanizmusú gátlószerek azonosításához. A találatok továbbfejlesztésében együtt-

működünk a Nemzeti Virologiai Laboratóriummal, valamint a ComInnex Zrt.-vel és a TargetEX Kft.-vel.

A lehetséges antivirális terápiák fejlesztésében fontos szerepet kaphatnak a vírus nem szerkezeti fehérjei is. Ezek közül az NSP3 fehérje megakadályozza az emberi sejtek természetes védekezésének leküzdésében kulcsszerepet játszó antivirális jelátvitelt. A fehérje gátlásával azonban nemcsak a védekezőképesség javulhat, hanem a vírus fertőzőképessége is számottevően csökkenhet. Egy másik, általunk vizsgált nem szerkezeti fehérje az endonukleáz aktivitással rendelkező NSP15, amely az RNS hasításával alapvető szerepet játszik a vírus életciklusában. Az NSP3 és NSP15 célpontok esetében a molekuláris LEGO-konceptió mellett a Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémia Tanszékén rendelkezésre álló nukleozid-analóg könyvtárakat is vizsgáljuk.

Cikkünkben elsősorban a magyar vonatkozású kutatásokra és fejlesztésekre fókuszáltunk, azonban fontos megemlíteni, hogy a világ tudományos közössége a gyógyszeripari szereplőkkel együttműködve több olyan kutatási programon is dolgozik, amelyek új vírusellenes kezelési lehetőségeket céloznak. Ezek részben új gyógyszeres, részben pedig terápiás fehérjéket, illetve antitesteket alkalmazó biológiai terápiák, amelyek immáron specifikusan a SARS-CoV-2 vírus ellen irányulnak. Bár ezeknek az új terápiás lehetőségeknek a hatékonyság és biztonságosság igazolásáig még több kutatási és fejlesztési fázist kell sikeresen teljesíteniük, a nemzetközi közösség összefogásának köszönhetően belátható idővel megjelenhetnek a terápiás gyakorlatban.



Zádori Antal

Oldatok melegítése a cukoriparban

A technológiai műveletek előtt a gőzfűtéses hőcserélőkben a cukoroldatokat megfelelő hőmérsékletre melegítik, majd a megtisztított cukoroldatot besűrítik. Ehhez a szükséges gőzt a gyár hőerőműve szolgáltatja, mely a gyárat villamos energiával is ellátja.

A besűrítés többfokozatú bepárlóberendezésben történik. Az első bepárlófokozatba, melyet a gőzturbinából távozó gőzzel fűtenek, vezetik a híg cukoroldatot. A többi bepárlófokozatot a megelőző bepárlófokozat cukoroldatából fejlesztett gőz fűti. A sorba kapcsolt bepárlófokozatokban egyre kisebb hőmérsékleten forr a cukoroldat.

A bepárlóberendezés elvételes. A bepárlófokozatokban fejlesztett gőz egy részét elvezetik a hőcserélők és a bepárlókristályosítók fűtésére.

Ha a bepárlóberendezés fokozatait a hő áramlásának sorrendjében sorszámozzuk, az n-edik számú bepárlófokozatból elvett gőz, jó közelítéssel, mennyiségének n-szeresével járul hozzá a berendezés elpárologtatási teljesítményéhez. A berendezés jó teljesítményének elérése céljából azzal a legnagyobb sorszámú fokozatból elvett gőzzel kell a technológiai fűtést végezni, amellyel még hatásos fűtés érhető el.

A cukoroldat melegítésére a sorba kapcsolt hőcserélőkből hő-



cserélő telepet alakítanak ki. A hőcserélő telep hőcserélőit az elérni kívánt hőmérsékletnek megfelelő gőzelvétellel fűtik. Csak a hőcserélő telep utolsó hőcserélőjéhez kell a kívánt hőmérsékletnek megfelelő, kisebb sorszámú bepárlófokozatból elvett gőzt felhasználni.

A cukor bomlása 120 °C hőmérséklet felett felgyorsul, ezért a technológiai műveleteket ennél kisebb hőmérsékleten végzik. A kis hőmérséklet miatt nem nagy a hőcserélő készülék köpenyének és fűtőcsöveinek hőtágulása közötti különbség, ezért a szerkezeti anyagok rugalmassága ki tudja egyenlíteni. A cukoriparban a készülékköpenyhez mereven rögzített csőköteggel, csőköteges hőcserélő megfelel.

A cukorgyári gőzfűtéses hőcserélő (1. ábra) felülnézetén és alulnézetén a fűtőtest láthatóvá tétele érdekében a készülékfedeleket el lehetek távolítva. A fűtőtestet a készülékköpenyhez (1) hegesztett felső csőköteggel (2), az alsó csőköteggel (3) és a két csőköteggel csőprésszel rögzített fűtőcsövek (4) alkotják.

A hőcserélők fűtőcsöveiben az oldat sebességének a növelése lényegesen javítja a hőátadási tényezőt. A csőköteges fűtőtest fűtőcsöveiben az áramlási sebesség, a fűtőcsöveknek sorba kapcsolt járatokra való felosztásával, növelhető.

Az ábra szerinti csőköteges hőcserélő fűtőteste hatjáratú. A járatok felső fordulókamráit a felső csőköteggel hegesztett elválasztólemezek (5) és a készülékfedél (6), a járatok alsó fordulókamráit az alsó csőköteggel hegesztett elválasztó lemezek (7) és a készülékfedél alkotják.

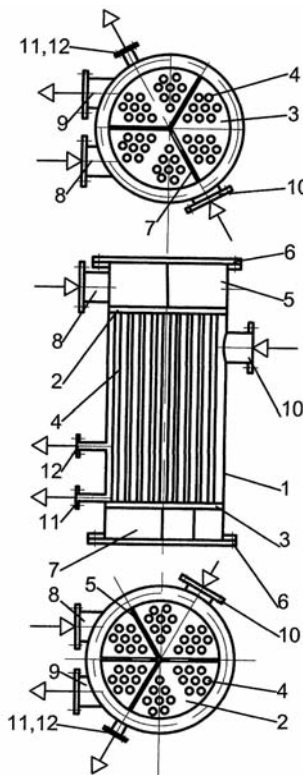
Az oldat a bevezető csőcszonkon (8) át jut a hőcserélőbe, és a mellette elhelyezett, elvezető csőcszonkon (9) át távozik a hőcserélőből. A sorba kapcsolt járatokat az oldat átáramlásának sorrendjében számozva, a páratlan sorszámú járatok fűtőcsöveiben az oldat lefelé, a páros sorszámú járatok fűtőcsöveiben felfelé áramlik.

A fűtőcsövek kiosztásának szerkesztésekor egymással 60°-os szöget bezáró vonalakkal hálózatot kell készíteni a csőköteggel számára. A hálózat metszéspontjai az elhelyezhető fűtőcsövek középpontjait jelölik. A szomszédos fűtőcsövek középpontjai egyenlő oldalú háromszöget képeznek. A hálózat egyik metszéspontjának a csőköteggel középpontjával kell egybeesnie.

A hálózat alapján határozható meg, hol legyenek a csőköteggel a fűtőcsősorok helyett az elválasztólemezek. A bejelölt elválasztólemezekkel szemben, a másik csőköteggel sem készíthető furat.

A fűtőcsövekben áramló oldat sebességének növelése lényegesen növeli az oldat áramlási ellenállását. A cukorgyári csőköteges hőcserélők fűtőcsöveiben az oldat 1 m/s áramlási sebessége megfelelő hőátadást tesz lehetővé, és elfogadható marad a hőcserélőkben keletkező nyomásesés.

A gőzt egy csőcszonkon (10) át vezetik a fűtőtestbe, a kondenzvíz egy csőcszonkon (11) át távozik a fűtőtestből. A nem kondenzálódó gázok feldúsulását a fűtőtestben egy csőcszonkon (12) át történő, kismértékű és folyamatos gőzelvezetés akadályozza meg.

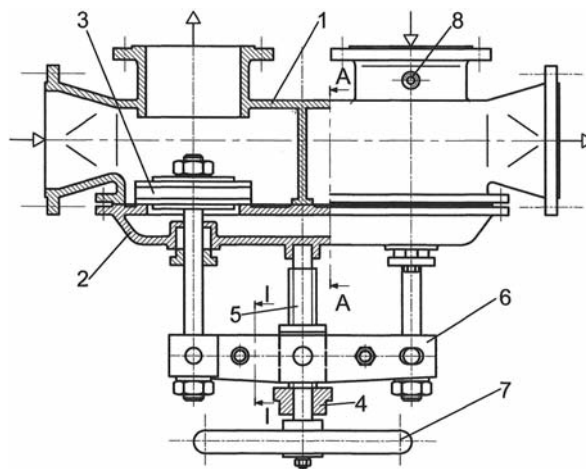


1. ábra. Gőzfűtéses hőcserélő

A gőzfűtéses hőcserélő metszetrajzán ezek a csőcszonok be vannak forgatva a metszet síkjába.

A hőcserélőből távozó kondenzvíz hőjét, valamint a hőcserélő fűtőtestéből a kiszellőztetés érdekében elvezetett gőz hőjét a cukorgyár gőzrendszerében hasznosítják.

Egyes technológiai folyamatoknál fokozott mértékű lerakódás keletkezik a hőcserélő fűtőcsövein. Ennek eltávolításához a rögzítő szemescsavarok megoldása után a készülékfedeleket ki kell nyitni. A két készülékfedele, könnyű nyitásuk érdekében, tehermentesítő rudazat köti össze. A tehermentesítő rudazat, az ábra áttekinthetőbbé tétele érdekében, nincsen feltüntetve. Hasonló okból a hőcserélő köpenyéhez rögzített készülékpaták sem szerepelnek az ábrán.



2. ábra. Kettős szelep hőcserélőhöz

Valamennyi cukoripari hőcserélőhöz egy kettős szelep (2. ábra) tartozik. A kettős szeleppel a hőcserélőket hőcserélőteleppé lehet sorba kötni, lehetővé téve, hogy a hőcserélő kikapcsolása esetén is az oldat folyamatosan áramoljon a hőcserélőtelepen át.

A szelepház (1) két, egymás melletti csomkján áramlik az oldat a hőcserélőbe, illetve jut vissza a hőcserélőből. Ennek a két csomknak a belső vége szeleplülésnek van kiképezve. A szelepfedélnek (2) szeleplússal ellátott két nyílását megkerülő csatorna köti össze.

Az ábrán a kettős szelep nyitott helyzetben látható. Ekkor az oldat átáramlik a hőcserélőn. A két szeleptányér (3), melynek mindkét oldalán hőálló gumiból készült tömítőfelület van, lezárja a szelepfedél megkerülő csatornáját.

A kettős szelep lezárásakor a szelepfedél és a szelephíd (4) által csapágyazott szeleporsó (5) egy keresztartó (6) és két szelepszár segítségével állítja át a szeleptányérokat a másik végállásba, lezárva a hőcserélő felé az áramlást. A szeleporsót egy kézi kerékkel (7) lehet forgatni.

Lezárt helyzetben az oldat továbbra is keresztuláramlik a kettős szelepen a szelepfedél megkerülő csatornáján át.

Az ábrán, az (I) vonaltól kezdve, el lett távolítva a keresztartó felső része, hogy láthatóvá váljon a szelepszár felerősítése a keresztartóhoz. Az elzárószervezet kialakítása lehetővé teszi, hogy a két szeleptányér azonos erővel zárjon a szeleplúsra.

A kettős szelep két csőcsomkján menetes csatlakozó (8) van a hőmérő érzékelőjének rögzítésére.

Mind a gőzfűtéses hőcserélő, mind a kettős szelep szimmetrikus, ezért az oldat áramlási iránya az ábrákon bejelöléssel ellentétes is lehet. Az oldat áramlási irányát a hőcserélőtelepen a helyi adottságoknak megfelelően lehet megválasztani.



Dormán György

■ TargetEx Kft., SZTE Gyógyszerésztudományi Kar

A kombinatorikus kémia tündöklése, hanyatlása és újjászületése

Hatása a modern gyógyszerkutatásra | I. rész

Cikksorozatunkat Furka Árpád professzornak ajánljuk közelgő 90. születésnapjára a kombinatorikus kémia történetében betöltött, nemzetközileg elismert, úttörő szerepéért.

Négyrészes sorozatunkban a gyógyszerkutatás elmúlt 25 évében komoly szerepet játszó kombinatorikus kémia felmerülését, virágzását, hanyatlását, végül újjászületését kívánjuk bemutatni kitekin-téssel a hazai szakmai műhelyek hozzájárulására is.

Előzmények és kezdetek: a kombinatorikus kémia felmerülése, okai, létjogosultsága

A 90-es évek elején még évente kb. 50 új kémiai szerkezetet (NCE, new chemical entity) tartalmazó gyógyszert törzskönyveztek, az új évezred első évtizede második felében viszont ez a szám 20 alá került. A 90-es évek eleje óta évente törzskönyvezett új kémiai entitások stagnáló számát növekvő számú biológiai szűrésre bocsájtandó molekulával kívánták újra növekvő pályára állítani. A stagnálás mellett a K+F ráfordítások is jelentősen emelkedtek az évek során. Ezt részben annak tudták be, hogy az a kémiai tér, ami a biológiai szűrés rendelkezésére állt, nagyon szűk volt.

A nyilvánvaló innovációs deficit eredményeként a gyógyszersektor nagy erőket mozgósított új megközelítések, koncepciók és technológiák kifejlesztésére, hogy növeljék a felfedezés sikerarányát. Az új feltörekvő technológiák sorába tartozott a nagy kapacitású biológiai szűrés kifejlesztése. Eközben a 2000-es évek elejére a humán génállomány feltérképezésével 5–10 000 új célfehérje került be a gyógyszerkutatás folyamatába; melyek közül 1000–1500-ra becsülték a betegségállapottal kapcsolatba hozható és egyben kismolekulával befolyásolható (druggable) molekuláris fehérje célpontok (targetek) számát. Ez tovább növelte a nagy gyógyszergyárak molekula-

igényét, ill. a fehérje-célpontok különbözősége magasabb kémiai diverzitást is követelt.

A kombinatorikus kémia (röviden kombi-kem) csaknem 30 éves múltta tekint viszsza. Piaci igényét az előbb vázolt, több okból megnövekedett molekulaigény hozta létre.

A gyógyszerkutatásban a 90-es évek közepétől kezdve egyre elterjedtebben használták a nagy molekulagyűjteményeket, például a historikus molekulabankokat, kombinatorikus könyvtárakat vagy az ezekből a szerkezeti sokszínűség szerint kiválasztott kisebb vegyülettárakat mg-nyi mennyiségben.

Az új gyógyszerek kifejlesztésére használt molekuláris mozgásteret általában 10^{18} és 10^{200} közé teszik a különböző közlemények. *Bohacek* és munkatársai [1] 10^{63} gyógyszerjellegű (< 30 nem-hidrogénatom, molekulatömeg < 500 Dalton; C-, N-, O-, P-, S-, F-, Cl- és Br-atom) molekulát becsül. *Drew* és munkatársai [2] ennél kisebb számot becsülnek (<100 szénatom, $3,4 \times 10^9$). A hiányzó molekulaszámot (20–25 millió ilyen vegyületet) a kombinatorikus kémia volt hivatott előállítani. A szintetikusan elérhető kémiai teret 10^{20} és 10^{24} vegyület közé becsülik (400 kémiai reakcióval és kereskedelmi forgalomban elérhető építőelemekkel számolva), míg az előállított szerves vegyületek számát akkoriban 10^8 -ra tették. Később *Reymond* és munkatársai megalkották a lehetséges kémiai teret lefedő univerzális könyvtárát. A virtuális, GDB-13 könyvtár 977 millió szerves molekulát tartalmaz (C, N, O, S, Cl ≤ 13 atom) kémiai stabilitás és szintetikus megvalósíthatóság figyelembevételével. [3]

A 90-es évek közepére a molekuláris biológia fejlődése lehetővé tette a DNS-klóno-

zást és fehérjekifejeződést (expressziót). A nagy áteresztőképességű biológiai szűrés (HTS) elterjedését a rekombináns fehérjék rutinszerű elérhetősége tette lehetővé, és így lehetőség nyílt a fehérje-célpontokon nagyszámú kismolekula biológiai aktivitásának szűrésére reális időtartam alatt. Ez 100–200 000 adatpont/nap/teszt áteresztőképességet jelent a klasszikus 96 lyukú mikrotiter-lemezekben, de a miniaturizált technológiákkal (nanoliter térfogatban, mikrogramm vegyületigénnyel 384, ill. 1536 lyukú lemezekben) ennek sokszorosát is el lehet érni. Megjegyzendő, hogy a klasszikus 96 lyukú lemez 8×12 -es elrendezése *Takátsy Gyula* magyar virológus nevéhez fűződik az 1950-es évekből. [4] Míg naponta 10–50 körüli mintát tudtak manuálisan szűrni, a lemezek mozgatásának, a minta adagolásnak, [5] és a lemezek leolvasásának automatizálása eredményeként napi több tízezer minta aktivitásának mérésére nyílt lehetőség.

A szerves kémiai szintézisek tekintetében hasonló hatékonyságnövekedés vált szükségessé, hogy ezt a magas mintaszámot el lehessen érni. A 90-es években egy hagyományos gyógyszerkémikus évente átlagosan 40–50 különböző szerkezetű kismolekulát állított elő egyedi szintézissel. [6] A kombinatorikus (és párhuzamos) kémia reagensek sorozatával izoláltan vagy keverékben nagyszámú analóg vegyületet tudott elkészíteni az alábbi képlet alapján.

Hagyományos reakció: $A + B \rightarrow A-B$

Kombinatorikus kémia:

$A(1-n) + B(1-n) \rightarrow A(1-n)-B(1-n)$

A kombi-kem a 80-as évek végén a szilárd fázisú peptidkémiai kiindulva fejlődött ki. Lényegében olyan molekulasorozatok, -könyvtárak előállítását jelenti, ame-



lyekben a szintézissorban minden felhasználható és rendelkezésre álló molekuláris építőelem minden lehetséges kombinációja képviselve van. [7] A kombinatorikus koncepció szerint az így előálló nagyszámú vegyület jobban kitölti a kémiai teret. A kombikém a biológiai rendszerek működéséhez hasonló alapelveken nyugszik; beleértve a diverzitást és funkcionalitást, és a nagymértékű változatosság teszi lehetővé a legalkalmasabb kiválasztódását.

A kezdeti innovációk kora („sok vegyületet, gyorsan”)

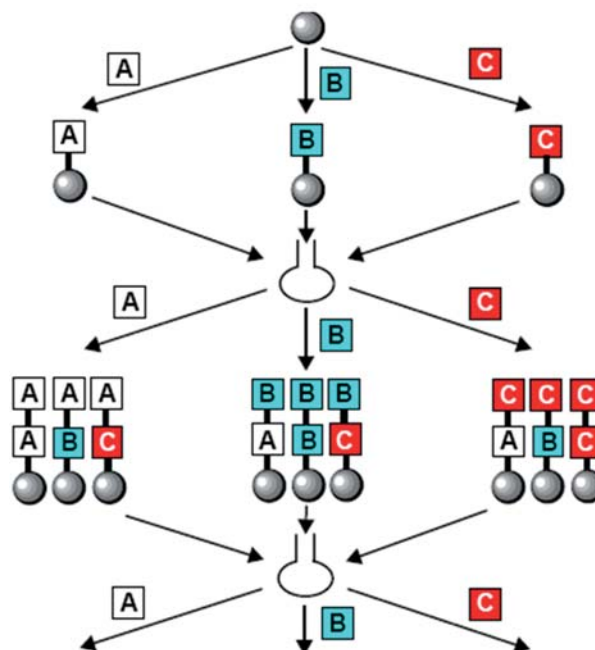
A kombinatorikus és párhuzamos kémia alapelveit több helyszínen egymástól függetlenül közel egy időben fektették le. Mind egyik gyökere a szilárd fázisú peptid- és oligonukleotid-szintézisekben keresendő, ami elsősorban Merrifield 1960-as években megvalósított úttörő munkájához kapcsolódik. [8] A korai idők számos igen kreatív fejlesztést eredményeztek, amelyek egy része azóta már inkább tudománytörténet.

Közjegyzői dokumentumok alapján úgy tekintjük, hogy a kombikém legfontosabb alapelveit elsőként Furka Árpád professzor (ELTE) fektette le a világon a 80-as évek elején [9, 10] a szilárd fázisú peptidszintézisek tapasztalatai alapján, ahol egyetlen univerzális kapcsolási reakció rendszeres ismétlésével az aminosavsorrend tetszőleges kombinációját lehetett elérni azok keverékeként.



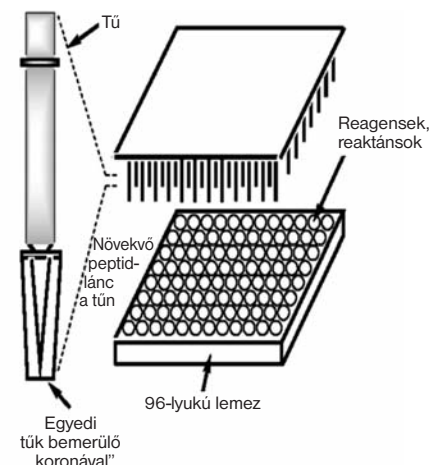
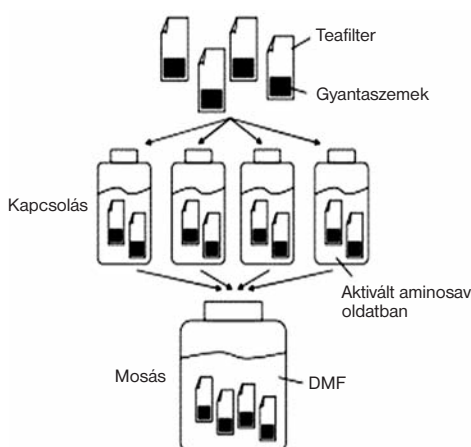
Furka Árpád

Felfogni is képtelenség, hogy például a 245 aminosavat tartalmazó peptidek esetén, amelyekben minden egyes pozícióban a 20 természetes aminosav valamelyike lenne beépítve, ez elméletben összesen 20^{245} ($= 5,65 \times 10^{318}$) különböző szekvenciát jelentene, a kapcsolási lépések számáról nem is beszélve, ha egyedi szintézisben állítanánk elő. Mégis a Furka-féle, ún. osztásos-keveréses eljárás szerint a tetrapeptid ekvimoláris keverékének előállítása csupán 80 reakciólépést igényelne. Ez esetben a keverék a 20 különböző aminosav összes lehetséges variációját, 160 000 különböző tetrapeptidet tartalmazna. Az eljárás lénye-



1. ábra. Osztásos-keveréses kombinatorikus technológia

2. Ábra. „Teafilter” (balra) és többszörös tűsoros (jobbra) technológiák (DMF = dimetilformamid)



ge, hogy minden egyes peptidkapcsolás után (amit akár 20 aminosavval is külön, de párhuzamosan végeztek el) a terméket összekeverik, majd annyi részre osztják, ahány aminosavval kívánják kapcsolni a következő lépésben.

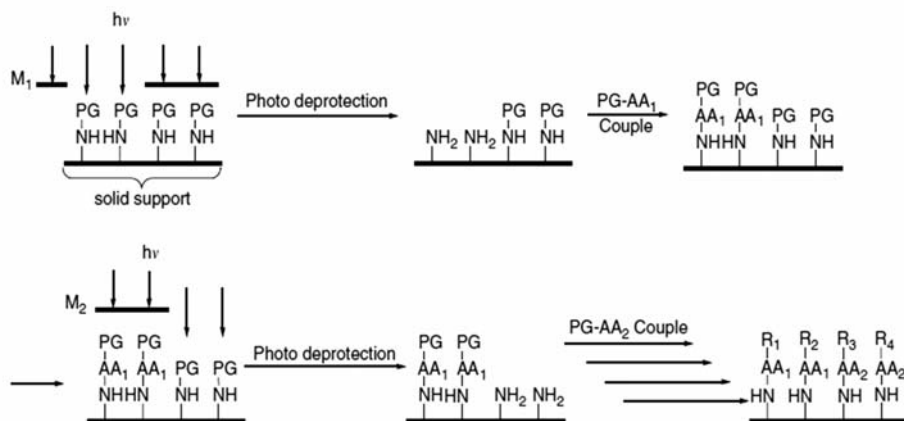
A Furka által kidolgozott osztásos-keveréses eljárás (1. ábra) egy „klónja” a Lam által közölt [11] „one-bead-one-compound” („egyetlen gyantaszem, egyetlen vegyület”) módszer, ahol az aminosav-kombinációk ekvimolekuláris keverékét oly módon állították elő, hogy minden egyes gyantaszem csak egyféle molekulát tartalmazott.

A biológiai szűrés során a szintézisben kapott keverékből az aktív vegyület csak egyfajta visszakeresés (dekonvolúció) által határozható meg, amiről később lesz szó. Houghten „teafilter” módszere [12] a fentiekhez hasonló elven alapszik, viszont itt a polisztirol gyantát tartalmazó „teafilter-

rek” címkézése alapján a szerkezet egyszerűen visszakereshető. A módszer kiterjesztése, technikai méretnövelése viszont korlátozott volt (2. ábra, bal oldal).

A párhuzamos szintézis elvét először Geysen és munkatársai alkalmazták peptidok szintézisére 1984-ben (Geysen-féle multipin array – többszörös tűsort vagy tűsormátrixot tartalmazó készülék). [13] Itt minden „tű” visszakereshetően egyetlen szerkezetet tartalmazott. (2. ábra, jobb oldal). Furka Árpád az osztásos-keveréses technológia térbeli visszakereshetősége érdekében a tűsort összekötötte („zsinór”-szintézis), a keverékben végrehajtott reakciólépéseket egy szortírozótálcán rögzítette, majd a következő lépést egy előre meghatározott szisztéma szerint hajtotta végre. [14]

Fodor és munkatársai [15] kreatív módon aminosavak mikrolemezre immobiliz-



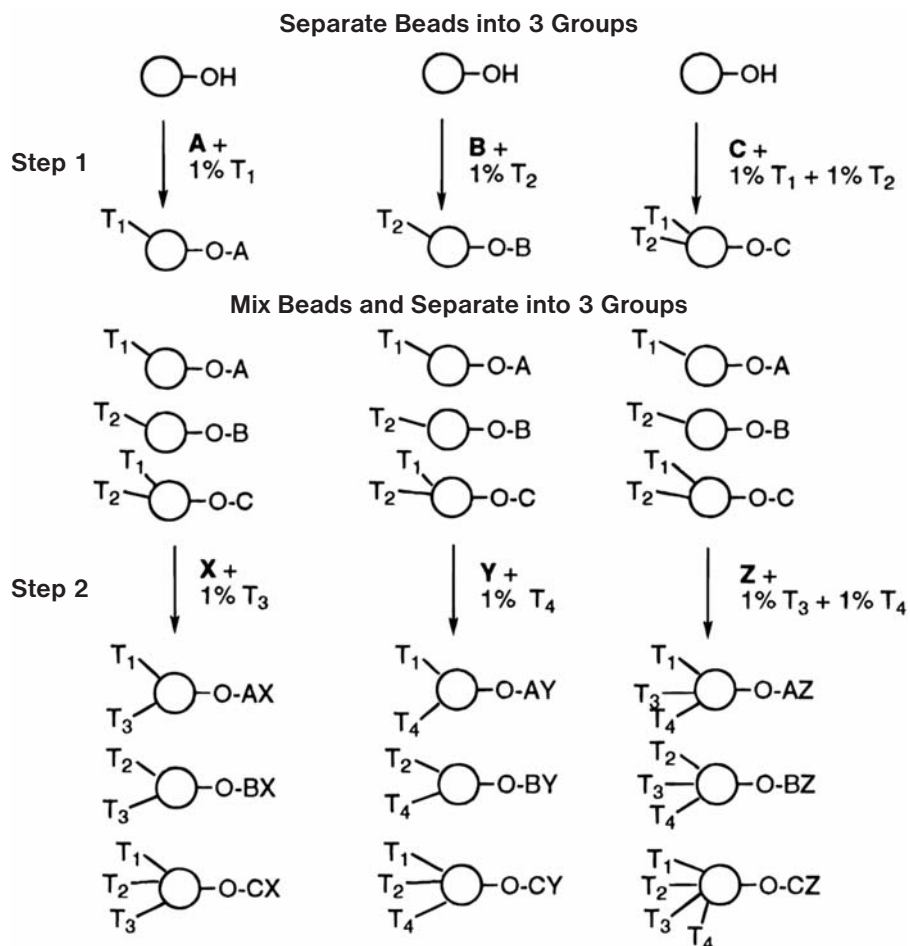
3. ábra. Fodor-féle fotolitografikus szintézis

zált sorozatára építettek ki peptidkönyvtárat ellenőrzött (fotolitografikus) módon (3. ábra). Minden egyes aminosav fényre hasítható védőcsoportot tartalmazott, így megfelelő mintázatu rácsok és adott hullámhosszú fény besugárzása segítségével a peptidok bizonyos térbelileg meghatározott csoportján a védőcsoport eltávolításával újabb aminosavakat lehetett a szekvenciába beépíteni. Ezzel „a fény által vezérelt, térben címkézhető párhuzamos szintézissel” (light-directed spatially address-

sable parallel chemical synthesis) 1024 különböző peptidet állítottak elő 10 lépésben, és fluoreszcens antitestekkel való kölcsönhatásukat közvetlenül a mikrolemezekre inkubálva tesztelték.

Meg kell még említeni a Frank-féle „spot”- („folt”) szintézist; az eljárás során kémiaiag reaktívva módosított cellulóz-membránokon hajtottak végre párhuzamos peptidszintézist. [16] E két módszer alapozta meg később a kémiai mikrosorok (mikrochip, mikroarray) alkalmazását.

4. ábra. Osztásos-keverékes szintézis többszörös címkézéssel (T1–T4)



A peptidszintézis osztásos-keverékes szilárd fázisú technológiáját tetszőleges kis-molekula-könyvtár előállítására is kiterjesztették lineáris szintézissel, ahol a kapcsolási reakciókban a szerkezeti diverzitást hordozó építőelemek változatainak sokféle kombinációjával állítottak elő keverékvegyületkönyvtárakat gyors és költséghatékony módon. [17] Willoughby és munkatársai 320 alkönyvtárban (400 vegyület/alkönyvtár) összesen 128 aminoalkil-2-arylindol-származékot állítottak így elő. A biológiai szűrést a gyantáról lehasított formában a keverék-alkönyvtárakkal végezték el számos G-fehérje-csatolt receptoron. Minden osztásos-keverékes lépésnél félretettek az intermedierekből, így az aktív vegyületeket tartalmazó alkönyvtárba tartozás alapján reszintézisek sorozatával és ismételt biológiai mérésekkel azonosították.

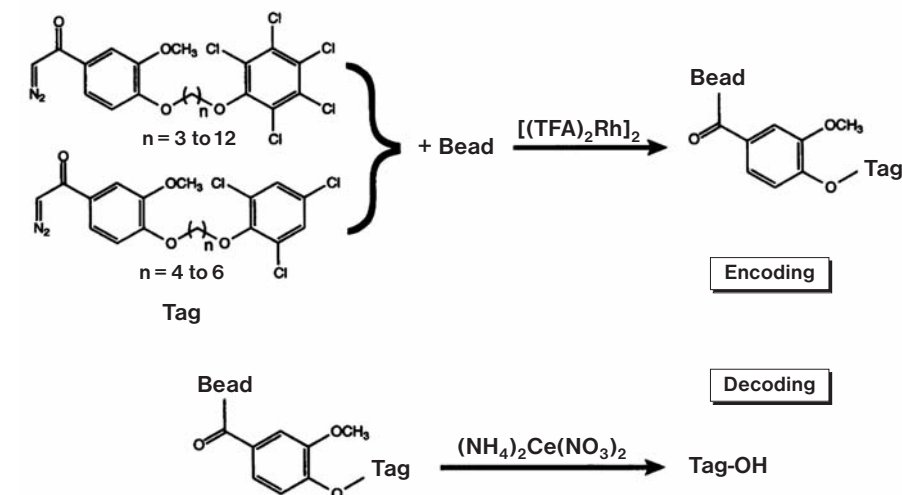
Szerkezet-visszakeresési (dekonvolúciós) törekvések keverékkönyvtárak esetén

Furka Árpád a hatásos anyag megtalálására egy iterációs módszert javasolt, ami az eltett intermedierek-keverékek felhasználásával ismételt, célzott szintézist és aktivitásmérést igényelt. [18] Bár a megoldás logikus, mégis látható, hogy keverékek biológiai szűrése esetén azt, amit a szintézis megvalósítása során időben nyerünk, az aktív vegyületek szerkezetazonosítása során részben el is veszítjük.

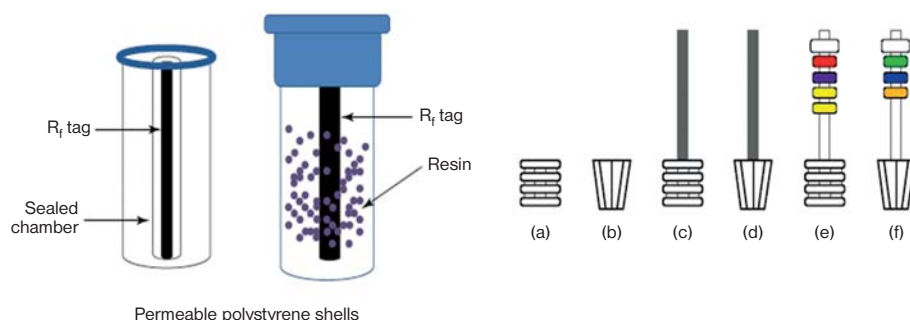
Míg peptidok és oligonukleotidok esetén az aktív vegyületek rutin szekvenálási módszerekkel azonosíthatók, ez kis-molekulák esetén kreatív megoldásokat igényelt. Still [19] és Baldwin [20] kifejlesztette az ún. címkével kódolt könyvtárakat (tag-encoded libraries) (4. ábra). Különböző mértékben helyettesített halogénaromás címkéket kapcsolnak a gyantaszemekhez (5. ábra), amit az aktívknak talált vegyületek esetén a gyantaszemekről lehasítva elektroncsapdás gázkromatográfiával azonosítottak. A biológiai aktivitásszűrés itt is gyantához kötötten történt.

Geysen és munkatársai [21] olyan változatos szerkezetű, stabilizotóp-összetételű címkéket kapcsolnak a gyantához az adott szintetikus lépések után, amelyek jellegzetes mintázatot eredményeztek a tömegspektrumban, és a mintázathoz hozzá tudták rendelni a szintézistörténetet.

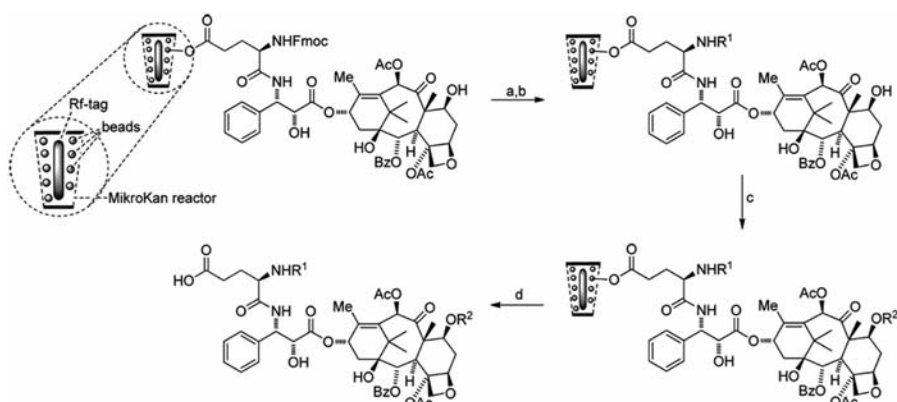
Nicolaou és munkatársai [22] keverékkönyvtárak aktív vegyületeinek visszafejtésére fejlesztették ki a rádiófrekvenciás kódolási módszert, aminek az az alapja, hogy



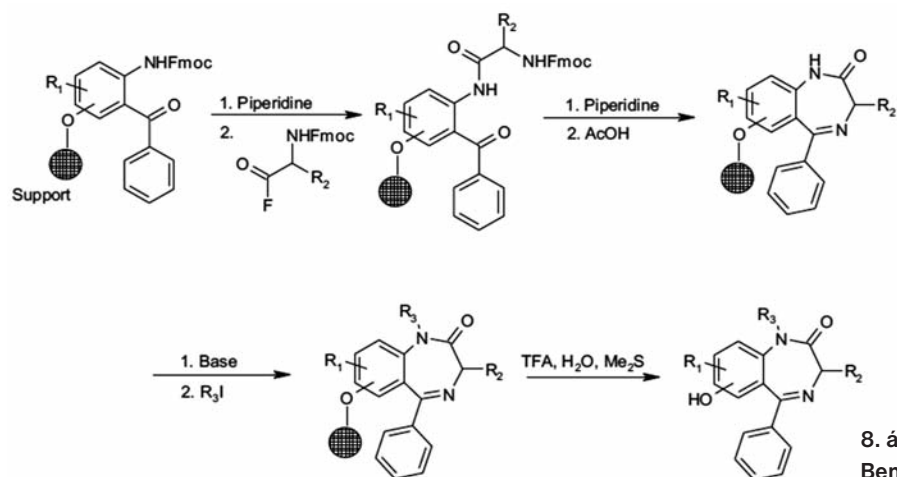
5. ábra. Halogénaromás címkék alkalmazása keveréksztézisben



6. ábra. Rádiófrekvenciás címkézés



7. ábra. Taxolanalagon-könyvtár szintézise rádiófrekvenciás címkézéssel [24]



8. ábra. Szilárd fázisú egyedi szintézis. Benzodiazepin-könyvtár szintézise

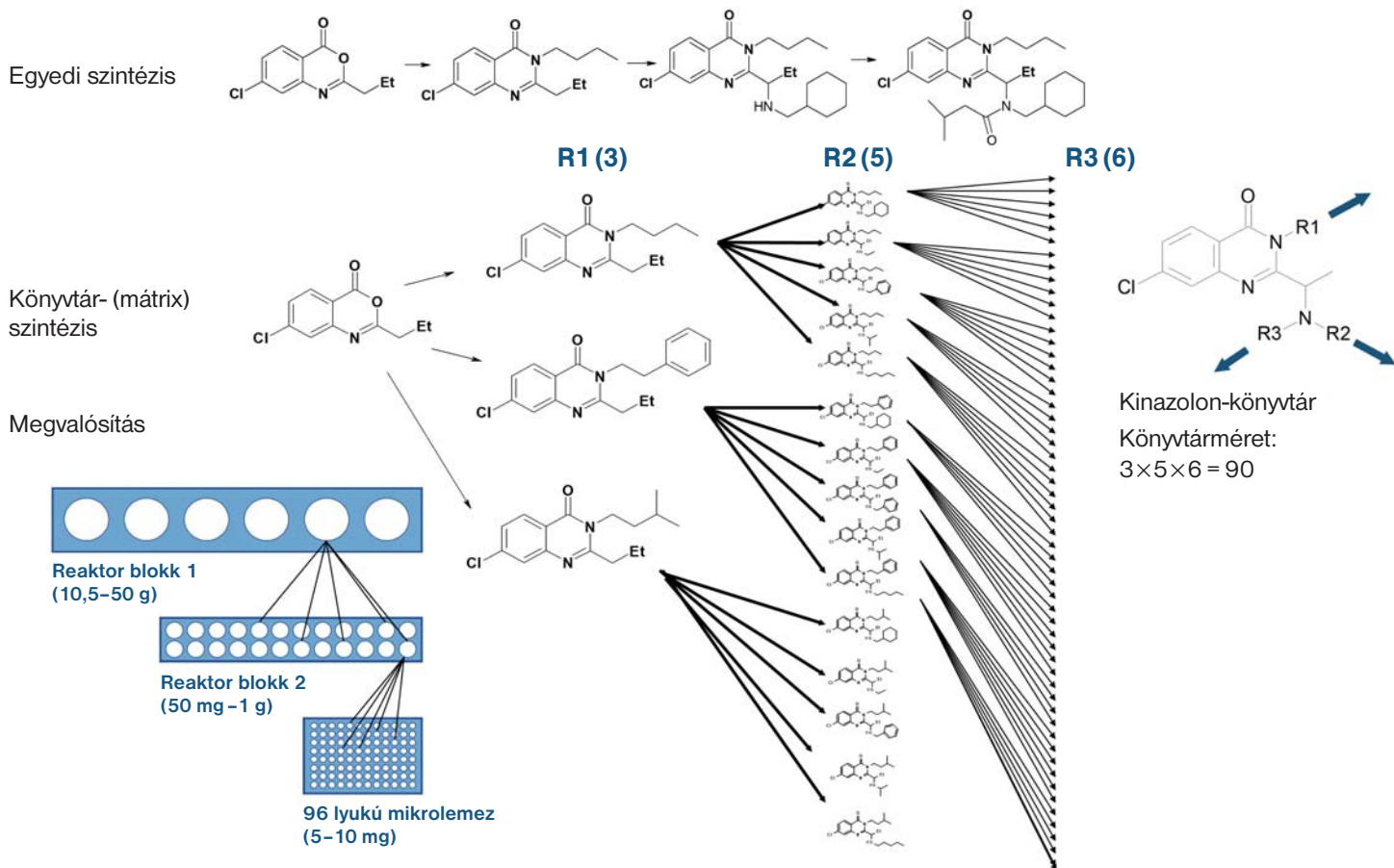
a gyantaszemek egy csoportját egy kémiai-lag inert porózus üveghordozóba (SMART memory device) helyezték egy miniatűrített memóriaeegységgel együtt (6. ábra). Az osztásos-keveréses szilárd fázisú könyvtárszintézist követően a sugárzott rádiófrekvenciás mintázat alapján könnyen beazonosítható volt, hogy mely gyantaszemek keverékét tartalmazza, amivel a szintézistörténet kiolvasható volt. Ezen az alapon működtek az IRORI Mikrokan-reaktorok, melyek segítségével Nicolaou Taxol, epotilon- és más természetes anyagok analógjainak könyvtárát állította elő keverékben (7. ábra). [23]

Lerner [25] és Brenner 1992-ben fektették le a szilárd fázisú DNS-kódolt könyvtárszintézis (DNA encoded library, DEL) alapjait. A gyantához kapcsolt címkéként egyedi nukleotidszekvenciákat használtak, amelyeket az aktívnak talált vegyületek esetén PCR- (polimeráz láncreakció) technikával sokszoroztak, majd szekvenálással azonosítottak. A technológia fejlődésével ez a módszer hozzájárult – mint később láthatjuk – a kombinatorikus kémia reneszánszához a 2010-es évek közepén.

Folyadékfázisú keveréksztézisek viszszafejtésére a fluoros fázisú címkézés [26] teremtett lehetőséget. A könyvtárszintézis építőelemeit ellátták növekvő fluortartalmú szénhidrogénekkel tartalmazó címkével. A keveréksztézisek végrehajtása után a termékeket fluoros kromatográfiával szétválasztották, majd a címkét lehasították, és a vegyületeket azonosították a fluortartalomtól függő retenciós idők alapján.

Párhuzamos (nem keverék) szilárd fázisú szintézissel elsőként Bunin és Ellman állított elő nem-peptid kismolekula-könyvtárát, [27] amely 192 benzodiazepin-származékot tartalmazott. A párhuzamos egyedi szintézis szükségtelenné tette a visszakeresést (8. ábra).

Bár a szilárd fázisú szintézis elterjedését a könnyű automatizálás is támogatta, és a gyantaszemekre való biológiai szűrés robusztus technológia, sikerességéhez számos feltételnek kellett megfelelni. Ilyen feltétel például az azonos gyöngyméret és az uniform helyettesítés, kompatibilitás, ill. stabilitás vizes és szerves közegben, így a módszernek számos korlátja van. A gyan-tán történő szűréshez pedig alkalmas eszközt kellett kifejleszteni a gyantaszemek-hez történő nem specifikus kötődés elkerülésére, [28] valamint sejtalapú assay-ben ez nem is használható. Schreiber és mun-



9. ábra. Párhuzamos (mátrix) szintézis folyadékfázisban (ComGenex Rt., 1994–2006, Darvas és munkatársai, Pure Appl Chem, 2001, 73, 1487–1498.)

katársai [29] ezért a gyöngyöket egy „szortírozó” mikrorácsra helyezték, a kismolekulákat fotokémiai úton lehasították a gyantáról, a gyantaszemeket mosták, majd eltávolították, és a keletkező 50–150 nanoliter térfogatú cseppecskéket nanolemezekre már egyedileg szűrték.

A klasszikus szerves kémia párhuzamosítása (folyadékfázisú párhuzamos szintézis)

A 90-es évek végére világossá vált, hogy nem-peptid kismolekulák esetében a szilárd fázisú szintézisút kidolgozása, keverék esetén az analízis és az aktívak vizsgálata, ill. a gyantán való szűrés is nehézségbe ütközik. A koncepció viszont alkalmas volt nagy áteresztőképességű, folyadék- (oldat-) fázisú, párhuzamos szintézistechnológiák kialakítására is a klasszikus szerves kémia több ezer ismert reakciójának közvetlen alkalmazásával, amit mátrix- vagy array-szintézisnek is neveztek. Eszerint a párhuzamos könyvtárszintézis úgy valósítható meg, hogy elvben az összes a számú A reagens (építőelem) és az összes b számú B reagens (építőelem) reakciója $a \times b$ számú AB termék eredményez egy $a \times b$ számú izolált, többtu-

busú mátrix-reaktorblokkban. A párhuzamos szintézis lényegében az osztásos-keveréses stratégiához hasonló elvet követ, csak nem keverékben, hanem elkülönített edényzetben. Itt is nagyobb mennyiségben kezdik a szintézist, majd adott részre osztják, és új reagensszettel végzik el a következő reakciólépést párhuzamosan, célszerűen általánosított reakciókörülmények között. Minden egyes diverzitást kialakító lépést követően a termékeket annyi részre osztják, ahány reagenssel a következő diverzitási elem beépítésekor reagáltatják. Így a vegyületek száma a többlépéses mátrixszintézis során nő, de mennyisége ennek arányában csökken. Az utolsó milligrammos mennyiségben végrehajtott lépést általában már 96 lyukú mikrotiterlemezeken automatikus folyadékkezelő robotokkal valósítják meg. Ezt a faserű könyvtár kiépítési stratégiát mutatja a 9. ábra.

Például 3 diverzitási pont (R_1 , R_2 , and R_3) kiépítése esetén $nR_1 \times nR_2 \times nR_3$ lehetséges szerkezetet tudunk generálni az R_1 , R_2 , R_3 szubsztituenseket hordozó reagenssel való párhuzamos szintézis eredményeként.

A folyadékfázisú párhuzamos szintézisek térhódítása a 2000-es években

A 2000-es évek során a szilárd fázisú szintézis a reakciók adaptálásával (és annak időigényével) együtt drágának bizonyult, és így fokozatosan háttérbe szorult a folyadékfázisú párhuzamos szintézis mellett. A szilárd fázisú (egyedi/keverék) és folyadékfázisú párhuzamos szintézisek előnyeit és hátrányait foglalja össze az 1. táblázat. [30,31,32]

Míg a folyadékfázisú párhuzamos szintézisek lényegében a szerves kémia összes reakcióját alkalmazzák, a szilárd fázisú reakciók esetén néhány népszerűvé vált reakció variálásával képezik a könyvtárakat (aromás nukleofil szubsztitúció, Mitsunobu-alkilezés, keresztkapcsolási reakciók C–C kötés, ill. C–N kötés kialakítására stb.). [33]

Folyadékfázisú párhuzamos kémia lényegében a standard szerves kémiai reakciók megvalósítását jelenti annyi különbséggel, hogy a reakcióutat „könyvtárasítani” kell; lineáris esetben diverzitást kialakító lépések és funkciócsoport-cserék váltják egymást. A diverzitást kiépítő lépéseket különböző reagensekkel párhuzamo-



Szilárd fázisú (egyedi/keverék) szintézisek		Folyadékfázisú parallel szintézisek	
Nagy reagensfelesleg alkalmazható a teljes konverzió elérése érdekében	+	A reagensfelesleg és melléktermék eltávolítása szilárd hordozóhoz kötött, ún. takarító gyantákkal lehetséges, vagy preparatív HPLC-vel	–/+
A reagensfelesleg és a melléktermék egyszerű eltávolítása szűrőssel	+		
Könnyen automatizálható	+	Nehezebben automatizálható, minden reakció külön edényzetet igényel	–
Bifunkcionális reagensek használata védőcsoport nélkül	+	Védőcsoport használata szükséges	–
Komoly technikai kihívások: a gyantához kötés pontos mennyiségi viszonyai/a gyanta duzzadása miatt bizonyos oldószerek nem használhatók, a hordozó behatárolja a kémiát	–	A technikai kihívások kisebbek, bármilyen kémia és oldószer használható	+
Számos reakció megvalósítása nem rutinszerű: hosszú (4–6 hónap) adaptációs idő, nagyobb költségek	–	Több ezer szerves kémiai reakció közvetlenül alkalmazható, új reakciók is	+
Speciális eszközök szükségesek, nagyobbak a költségek	–	Standard laboratóriumi eszközök használhatók, kisebb költségek	+
Csak lineáris szintézisút valósítható meg	–	Lineáris és konvergens szintézisút is megvalósítható	+
Reakció követése nehéz szilárd fázison (IR, Magic Angle Spinning, NMR stb. speciális műszer szükséges), nincs tisztításra és azonosításra lehetőség a lépések közt	–	Reakciókövetés hagyományos eszközökkel, tisztítás, azonosítás lehetséges lépésenként	+
Méretnövelés kevésbé lehetséges	–	Méretnövelés lehetséges, 0,1–0,2 mmol (~10 mg) többévi biológiai szűrésre elegendő	+
Plusz lépések kellenek a gyantához kötéshez és lehasításhoz	–	Nem szükséges plusz lépés	+
A gyantáról hasítás helyén azonos „függelék” van, ami a diverzitást csökkenti	–	Nincs ilyen „függelék”	+
Heterogén reagensek nem használhatók	–	Heterogén reagensek használhatók	+
Szűk paraméterter (t/p) alkalmazható	–	Kiterjesztett paraméterter (t/p) alkalmazható, Mw is	+
Többmillió keverék-könyvtár előállítható, főleg az elsődleges találat azonosításra használják	+	Kisebb egyedi vegyületeket tartalmazó könyvtár (aktív találatok validálása, vezérmolekula azonosítása optimalizálás céljából)	–
Az aktív vegyület dekonvolúciója szükséges	–	Az aktív, egyedi vegyület azonossága ismert	+

1. táblázat. A szilárd és folyadékfázisú szintézisek előnyei/hátrányai

san végzik el azonos, standardizált körülmények között a megfelelő edényzetben. A könyvtárszintézisnél a tipikus szerves kémiai problémák jelentkeznek, mint például a hosszú reakcióidő vagy az alacsony konverzió, amit a hőmérséklet emelésével és a mikrohullámú technológia alkalmazásával lehet javítani. [34] Az időközben kifejlesztett új technológiák nagyban hozzájárultak a hatékonyság növeléséhez: pl. a robotizált, automata reagensdagolás, az automatizált mintakezelés/monitorálás, a kétdimenziós reaktorsorok.

A szilárd fázisú hordozóhoz kötött reakcióval lehet javítani. [34] Az időközben kifejlesztett új technológiák nagyban hozzájárultak a hatékonyság növeléséhez: pl. a robotizált, automata reagensdagolás, az automatizált mintakezelés/monitorálás, a kétdimenziós reaktorsorok.

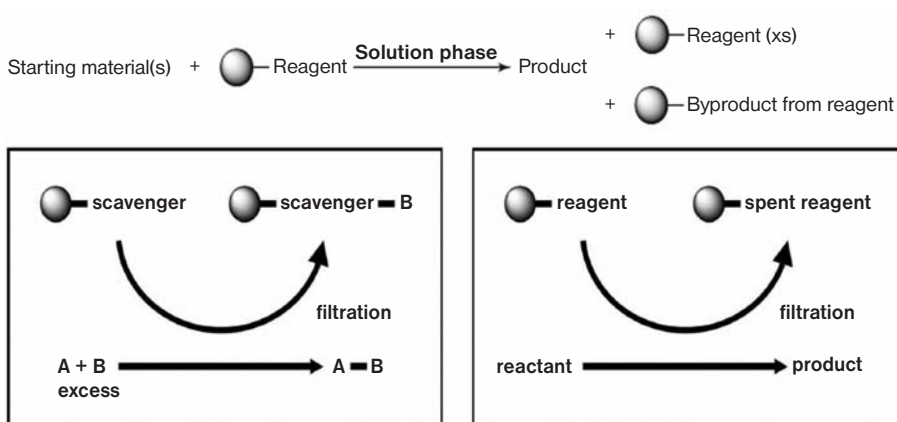
A szilárd fázisú hordozóhoz kötött reakcióval lehet javítani.

gensek és feleslegmegkötő (scavenger) gyanták alkalmazása révén a szilárd és folyadékfázisú szintézisek pozitív elemeit lehetett ötvözni (10. ábra). [35]

Ley és munkatársai [36] soklépéses könyvtárszintéziseket valósítottak meg ilyen módon tisztítás nélkül („telescoping”) folyadékfázisban (11. ábra, a következő oldalon). A módszer a későbbiekben megteremtette a folyamatos áramlásos reaktorokban való könyvtárszintézist, ami az átteresztőképességét jelentősen megnövelte.

A cikksorozat 2. részében a minőségi könyvtártervezés módszereit és a szerkezeti diverzitás kiépítését célzó szintetikus megközelítéseket mutatjuk be.

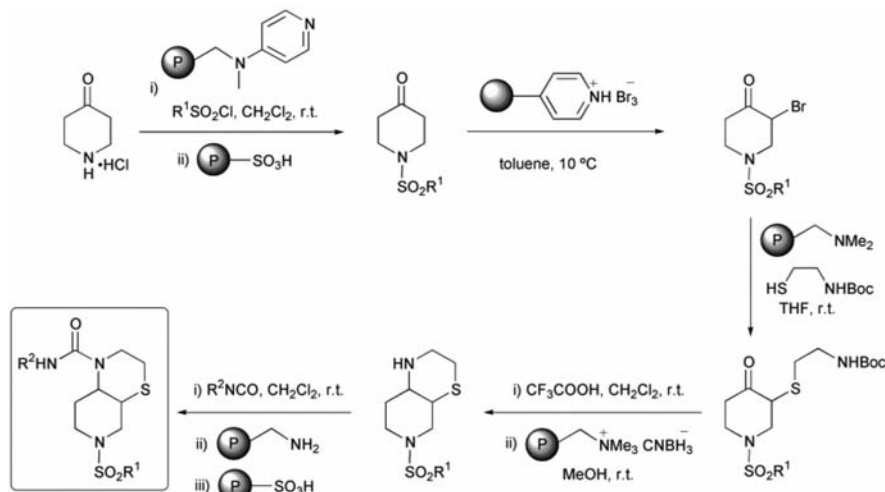
10. ábra. Szilárd fázisú hordozóhoz kötött reagensek és feleslegmegkötő gyanták alkalmazása párhuzamos szintézisekben



Köszönetnyilvánítás. A szerző köszönettel tartozik dr. Gerencsér Jánosnak a kézirat szakmai lektorálásáért.

IRODALOM

- [1] Bohacek, R.S., McMartin, C., Guida, W.C. (1996) The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective. Med. Res. Rev. 16, 3–50.



11. ábra. Könyvtárszintézis szilárd hordozós reagensekkel és feleslegmegkötő gyantákkal – 480 piperidin-tiomorfolin könyvtár szintézise (Ley et. al.) [36]

- [2] Drew, K. L., Baiman, H., Khwaounjoo, P., Yu, B., & Reynisson, J. (2012). Size estimation of chemical space: how big is it?. *J. Pharm. Pharmacol.*, 64(4), 490–495.
- [3] Blum, L. C., & Reymond, J. L. (2009). 970 million drug-like small molecules for virtual screening in the chemical universe database GDB-13. *J. Am. Chem. Soc.* 131(25), 8732–8733.
- [4] Braun T, Lomniczi B: (2014) Egy itthon méltatlanul kezelt magyar találmány: a Takátsy-mikrotitrátor és a laboratóriumi mikrolap világsikere, *Magyar tudomány*, 175(9), 1097–1104.
- [5] Schnorrenberg, G., & Gerhardt, H. (1989). Fully automatic simultaneous multiple peptide synthesis in micromolar scale-rapid synthesis of series of peptides for screening in biological assays. *Tetrahedron*, 45(24), 7759–7764.
- [6] Merritt, A. (2014). Parallel Synthesis and Library Design. In: *The Handbook of Medicinal Chemistry* (pp. 32–65).
- [7] Bata I., Hermecz I., Kombinatorikus Kémia (2000). (A kémia újabb eredményei sorozat, 87. kötet), Akadémiai Kiadó, Budapest.
- [8] Merrifield, R. B. (1963). Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.*, 85(14), 2149–2154.
- [9] Furka, Á. (2002). Combinatorial chemistry: 20 years on. ...*Drug. Discov. Today*, 7, 1–4.
- [10] Furka, A., Sebastyén, F., Asgedom, M., & Dibó, G. (1991). General method for rapid synthesis of multi-component peptide mixtures. *Int. J. Pept. Protein Res.*, 37(6), 487–493.
- [11] Lam, K. S.; Salmon, S. E.; Hersh, E. M.; Hruby, V. J.; Kazmierski, W. M.; Knapp, R. J. (1991). A new type of synthetic peptide library for identifying ligand-binding activity. *Nature* 354(6348), 82–84.
- [12] Houghten RA. (1985) General-method for the rapid solid-phase synthesis of large numbers of peptides – specificity of antigen-antibody interaction at the le-

- vel of individual amino-acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*; 82, 5131–5135.
- [13] Geysen HM, Meloen RH, Barteling SJ. (1984). Use of peptide synthesis to probe viral antigens for epitopes to a resolution of a single amino acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 81, 3998–4002.
- [14] Furka Á., Christensen, J. W., Healy, E., Tanner, I. R., & Saneii, H. (2000). String synthesis. A spatially addressable split procedure. *J. Comb. Chem.*, 2(3), 220–223.
- [15] Fodor SPA, Read JL, Pirrung MC, Stryer L, Lu AT, Solas D. (1991). Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis. *Science.* 251, 767–773.
- [16] Frank, R. (1992). Spot-synthesis: an easy technique for the positionally addressable, parallel chemical synthesis on a membrane support. *Tetrahedron*, 48(42), 9217–9232.
- [17] Willoughby, C. A., Hutchins, S. M., Rosauer, K. G., Dhar, M. J., Chapman, K. T., Chicchi, G. G., ... & Di Salvo, J. (2002). Combinatorial synthesis of 3-(amidoalkyl) and 3-(aminoalkyl)-2-arylindole derivatives: discovery of potent ligands for a variety of G-protein coupled receptors. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 12(1), 93–96.
- [18] Furka Á.: (2001) A kombinatorikus kémia, *Természeti Világa*, 131: 265–269.
- [19] Nestler, H. P., Bartlett, P. A., & Still, W. C. (1994). A general method for molecular tagging of encoded combinatorial chemistry libraries. *J. Org. Chem.*, 59(17), 4723–4724.
- [20] Burbaum, J. J., Ohlmeyer, M. H., Reader, J. C., Henderson, I., Dillard, L. W., Li, G., Baldwin, J. J. (1995). A paradigm for drug discovery employing encoded combinatorial libraries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 92(13), 6027–6031.
- [21] Geysen, H. M., Schoenen, E., Wagner, D., & Wagner, R. (2003). Combinatorial compound libraries for drug discovery: an ongoing challenge. *Nature Rev. Drug Discov.*, 2(3), 222–230.

- [22] Nicolaou, K. C., Xiao, X. Y., Parandoosh, Z., Seney, A., & Nova, M. P. (1995). Radiofrequency encoded combinatorial chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34(20), 2289–2291.
- [23] Nicolaou, K. C., Sorensen, E. J., & Winssinger, N. (1998). The art and science of organic and natural products synthesis. *J. Chem. Educ.*, 75(10), 1225.
- [24] Rizzo, S., & Waldmann, H. (2014). Development of a natural-product-derived chemical toolbox for modulation of protein function. *Chem. Rev.* 114(9), 4621–4639.
- [25] Brenner, S., & Lerner, R. A. (1992). Encoded combinatorial chemistry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89(12), 5381–5383.
- [26] Luo, Z., Zhang, Q., Oderaotoshi, Y., & Curran, D. P. (2001). Fluorous mixture synthesis: a fluorous-tagging strategy for the synthesis and separation of mixtures of organic compounds. *Science*, 291(5509), 1766–1769.
- [27] Bunin BA, Ellman JA. (1992). A general and expedient method for the solid-phase synthesis of 1,4-benzodiazepine derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 114, 10997–10998.
- [28] Komnatny, V. V., Nielsen, T. E., & Qvortrup, K. (2018). Bead-based screening in chemical biology and drug discovery. *Chem. Comm.* 54(50), 6759–6771.
- [29] You, A. J., Jackman, R. J., Whitesides, G. M., & Schreiber, S. L. (1997). A miniaturized arrayed assay format for detecting small molecule-protein interactions in cells. *Chem. Biol.* 4(12), 969–975.
- [30] Boger, D.L., Desharnais, J., Capps, K. (2003) Solution-Phase Combinatorial Libraries: Modulating Cellular Signaling by Targeting Protein–Protein or Protein–DNA Interactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 42(35), 4138–4176.
- [31] Baldino, C.M., (2000). Perspective articles on the utility and application of solution-phase combinatorial chemistry. *J. Comb. Chem.* 2(2), 89–103.
- [32] Aubé, J., S.A. Rogers, and C. Santini, (2014). Enabling Technologies in High Throughput Chemistry. In: *Comprehensive Organic Synthesis II*, Volume 9. Eds: P. Knochel, G. A. Molander, (pp. 1–27), Elsevier, Amsterdam.
- [33] Gerencsér, J., Balázs, Á., & Dormán, G. (2014). Transition Metal-Catalyzed Coupling Reactions in Library Synthesis. In *Synthesis and Modification of Heterocycles by Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions* (pp. 305–358). Springer, Cham.
- [34] Szommer T, Gerencsér J, Dormán G, Úrge L, Darvas F (2006). A mikrohullámú technika alkalmazása a kombinátorikus kémiában, *Magyar Kémikusok Lapja* 61, 41–45.
- [35] Kirschning, A., Monenschein, H., & Wittenberg, R. (2001). Functionalized polymers – emerging versatile tools for solution-phase chemistry and automated parallel synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 40(4), 650–679.
- [36] Ley, S. V., Baxendale, I. R., Bream, R. N., Jackson, P. S., Leach, A. G., Longbottom, D. A., Taylor, S. J. (2000). Multi-step organic synthesis using solid-supported reagents and scavengers: a new paradigm in chemical library generation. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, (23), 3815–4195.

A TargetEx Kft. új RNáz-inhibítort fejlesztett ki molekuláris biológiai és diagnosztikai célokra

A TargetEx Kft. 2019-ben 75 millió forint vissza nem térítendő támogatást nyert a Mikro- és Kisvállalkozások Innovációs Tevékenységének Támogatása című pályázaton. A több mint 112 millió forintos összköltségvetésből a „Piackszék, innovatív RNáz-inhibitorok fejlesztése molekuláris biológiai, diagnosztikai célokra” című projekt valósult meg. A kifejlesztett termék és a technológia már elérhető a nemzetközi piacon.

A molekuláris biológiában, illetve diagnosztikában nagy mennyiségben használt kereskedelmi reagenskészletek egyik összetevője az RNáz-inhibitor. Használata lehetővé teszi, hogy az RNS-tartalmú minták ana-

lízise során végrehajtott reakciókban (pl. RT-PCR) az RNS-t ne bontsák le az RNázok, így ne kapjunk téves eredményt. Ezeket az eljárásokat széles körben alkalmazzák a tudományos kutatásban és a humán diagnosztikában – így például a Covid-diagnosztikában is. A TargetEx a feladatot olyan fehérje előállításával oldotta meg, amely speciális aminosavcserék miatt stabilabb a piacon levő termékeknél. Emellett kifejlesztettek egy pufferrendszert is, amellyel tovább növelhető a termék stabilitása. Végül kidolgozták a piacra vitelhez megfelelő léptékű fehérjetermelés és -tisztítás technológiáját is.

Feladatunk a kémia társadalmi megbecsülésének helyreállítása

MÁTYUS PÉTER*

A Magyar Kémikusok Egyesülete folyóirata, a Magyar Kémikusok Lapja, minden év első számában helyet biztosít ahhoz, hogy az Egyesület egy-egy tisztségviselője röviden felidézze az elmúlt év legfontosabb eseményeit, és megoszthassa gondolatait a tisztelt Olvasóval a kémia társadalmi helyzetéről, jövőbeni szerepéről, valamint vázolja a mindebből adódó feladatokat. Ez alkalommal nekem jutott ez a megtiszteltetés.

Az Egyesület munkájának egyik legfontosabb területét tudományos rendezvények szervezése képezi, mert ezzel hozzájárul a magyar kémikusok szakmai továbbképzéséhez, a magyar kémia hírnevének és a kémia társadalmi presztízsének növeléséhez. Nem utolsósorban azonban, a sikeres rendezvények anyagilag is segítik az Egyesület működését.

A múlt év rendezvények szempontjából kiegyensúlyozott volt, köszönhetően főként annak, hogy egy jelentős nemzetközi (XVI. FECHM Conference on Organometallic Chemistry, Budapest, 330 résztvevő) és több sikeres hazai eseményre (pl. Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 340 résztvevő; Környezetvédelmi Analitikai és Technológiai Konferencia, Eger, 85 résztvevő; Biztonságtechnikai Konferencia, Siófok, 70 résztvevő) került sor. Ezek közmegelegedést kiváltó, talán nem túlzás, szinte kifogástalan kivitelezése mutatja, hogy a magyar kémiáért és az Egyesületért elkötelezettséget érző szakemberek a Magyar Kémikusok Egyesületének adminisztratív vezetésével nagyobb események megrendezésére is kellően felkészültek. A konferenciák mellett a szakosztályok, szakcsoportok rendezvényei (pl. előadói délutánok) is nagy fontosságúak, nemcsak az új tudományos eredmények bemutatása miatt, hanem mert lehetőséget teremtenek szakmai-baráti eszmecserékre is. A jól szervezett programoknak köszönhetően, jelentős törzsközönsséggel, szinte szokássá tud válni egy-egy esemény. Ilyen pl. a Bruckner-termi előadás-sorozat, melynek rendezője az MTA Szerves és Bioorganikus Bizottsága (a sorozat szervezésében Egyesületünk csupán formálisan vesz részt).

A Magyar Kémikusok Egyesületének, miként a világ szinte bármelyik országában lévő társszervezetének is, napjainkban az egyik legnagyobb feladatát a *kémia társadalmi megbecsülésének helyreállítása* képezi. Hiszen annak ellenére, hogy a XXI. század természettudományaiban a kémia jelentősége tovább fokozódik, a társadalomban a 'kemofóbia' egyre jobban terjed. A közvélemény számára a kémia általában veszélyforrás és környezetromboló. Ennek a szemléletnek a megváltoztatásáért az Egyesületnek sokat kell tennie: határozottabb társadalmi megjelenésére van szükség. Az Egyesületnek aktív szerepet kell vállalnia abban a tevékenységben, mely elhárítja a sokszor megalapozatlan, irracionális vádak, és megmutatja, hogy a XXI. század számos problémájára és kihívására kémia nélkül nem adható válasz: az energiaválság leküzdésére alkalmas

energiaforrások kidolgozásában, a biomedicinális jelenségek megértésében, új típusú gyógyszerek és anyagok tervezésében és kifejlesztésében a kémia egyaránt kulcsszerepet játszik. A sajtóval való rendszeres kapcsolat (pl. sajtótájékoztató, ismeretterjesztő műsorok), az Egyesületi honlap gazdagítása és azon keresztül is, az aktuális eseményekre való reagálás, oktatási intézmények rendszeres látogatása eljuttathat széles rétegekhez, és tudásbázist képezhet a közvélemény kémiára is vonatkozó objektív ítéletéhez. Jövőnk szempontjából különösen fontos a megfelelő kémiaoktatási koncepció kidolgozása, továbbá a hazai kutatási-fejlesztési prioritások meghatározása. Készülnünk kell e munkákra, olyan módon is, hogy kezdeményezőkné kell lennünk az MTA-val, természetesen elsősorban a Kémiai Tudományok Osztályával, de annak más osztályaival is, továbbá a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatallal, valamint más releváns testülettel való szervezettebb együttműködés kialakításában. Mindez azért is fontos, mert a kémia társadalmi presztízsének helyreállítására irányuló egyesületi munka szorosan kapcsolódik az Egyesület érdekvédő és -érvényesítő feladatköréhez is, amennyiben a kémia pozitív imázsa a magyar vegyipar egészének is érdeke.

Hazánk több mint egy éve tagja az egyre bővülő Európai Uniónak. Nem kétséges, hogy jövőnk nem képzelhető el közös Európa nélkül. Mégis, a tagországok eltérő gazdasági viszonyai, anyagi érdekeltségeik nem kis mértékben gátolják az európai eszmeiség kiteljesedését. Egyesületünk az integrációt különösen az oktatás és kutatás területén képes támogatni nemzetközi rendezvényeivel és kapcsolatrendszerével. Ez a tevékenység azért is fontos, mert a felsőoktatás és a tudományos kutatás azok a területek, melyeken a nemzetközi együttműködés igénye és pozitív megítélése szinte egyöntetű. A Magyar Kémikusok Egyesületének az lehet a szerepe ebben a folyamatban, hogy a kémia területén segíti a környező országok komplementáris erőforrásainak feltárását, együttműködéseket iniciál, és akár határokon átvéelő intézmények létrehozásához aszisztál, mindebben természetesen különös figyelmet szentelve a határon túli magyarság bevonásának. Nemzetközi kapcsolataink alakításában az Egyesületnek, mint testületnek és a magyar tisztségviselőknek nemzetközi szervezetekben való megjelenése is pozitív hatást fejt ki, s mindez a magyar kémia megítélése és fejlődése szempontjából is nagy fontosságú.

A Magyar Kémikusok Egyesületének – a fentiek illusztrálják – sokrétű tevékenysége és feladata van. Ezt elvégezni, illetve a feladatokat közmegelegedésre megoldani, csakis a magyar kémikusok táborának támogatásával, értő közreműködésével és összefogásával, az Egyesületi vezetést áldozatkész munkájával lehetséges.

Ezúton kívánok mindehhez, minden tisztelt határon innen és határon túl élő magyar kémikusnak egészséget, valamint örömet, boldogságot eredményező, nem csak kémiai, tennivalókat az újévben.

* MKE Szerves- és Gyógyszerkémiai Szakosztály; Semmelweis Egyetem, Szerves Vegytani Intézet, Budapest

Egyesületünk feladatai

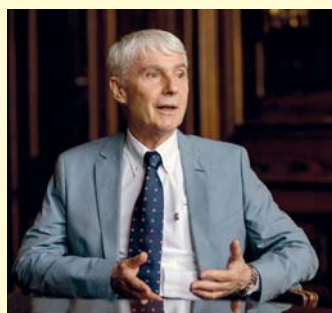
Mátyus Péter összegző, áttekintő írása lapunk 61. évfolyamának 1. számában jelent meg. 2006-ban közölt megállapításai (amelyeket még a Szerves és Gyógyszerkémiai Szakosztály elnökeként vett papírra) a kémia társadalmi helyzetéről, jövőbeni szerepéről, az Egyesület előtt álló feladatokról – gyorsan változó és fejlődő világunkban – 14 év után is érvényesek. A felvázolt feladatok teljesítésének módját értelemszerűen át kell gondolnunk, át kell értelmeznünk a jelen társadalmi-gazdasági környezetben, igazítanunk kell a kormányzati tényezőkben, az MTA helyzetében és szervezetében bekövetkezett és várhatóan bekövetkező változások függvényében.

A fentieket néhány gondolattal illusztrálhatjuk.

A kémia társadalmi megbecsülésének helyreállítását célzó, a cikkben felvázolt feladatok ma is központi szerepet töltenek be az egyesületi munkában. Változatlanul törekednünk kell annak bemutatására, hogy milyen haszonnal jár az egész társadalom számára a kémikusok kutató-fejlesztő tevékenysége, az új megoldások bevezetése az ipari ágazatokban, a mezőgazdaságban, az egészségügyben.

Az egyesületi célok, feladatok meghatározásában különös figyelmet kell fordítanunk a kormányzati szervekkel, az MTA újonnan létrejövő szerveivel, az ipar szereplőivel való együttműködésre, a nemzetközi kapcsolatok fenntartására és bővítésére, szem előtt tartva az Európai Unió azon prioritásait, amelyek a kémia, a vegyipar fejlesztését tűzik ki célul, illetve amelyekben a kémikusoknak jelentős szerep juthat. Mindezen feladatokban lényeges a határon túli magyarsággal már eddig is szép eredményeket elért kapcsolatok, közös programok továbbfejlesztése. Változatlanul törekednünk kell az Egyesületnek a nemzetközi szervezetekben való intenzív részvételére, a külföldi társegyesületekkel való együttműködés fenntartására, mindezeknek a lehetőségek szerinti bővítésére. Elengedhetetlen továbbá a kémiatanárok részvétele az egyesületi életben, ennek nagy hagyományai vannak.

Változatlanul az Egyesület életének legfontosabb fórumai mind a hazai, mind a nemzetközi részvétellel szervezett tudományos konferenciák, előadói ülések, szakmai napok: a tudományos eszmecserék, a személyes kapcsolatépítés színterei. E rendezvények szervezése jelentős feladatot jelent az egyesületi tagok számára, mind nagyobb kihívás ugyanakkor Egyesületünk Titkársága szempontjából. Nemcsak a technikai fejlődésből adódó új eszközökkel kell a Titkárság munkatársainak lépést tartaniuk az előkészítés és lebonyolítás során, hanem újabb megoldásokat is kell találniuk a hatékony konferenciaszervezésre az érdeklődők finansziális lehetőségei, valamint oktatási, illetve kutatás-fejlesztési kötelezettségeiből adódó terhelésük figyelembevételével. Példaként említhetjük, hogy sikeresnek bizonyult az MKE Titkárság által kezdeményezett megoldás: már több alkalommal is egy időben, azonos helyszínen került sor két önálló rendezvény, a Környezetvédelmi Analitikai és Technológiai Konferencia, valamint a Spektrokémiai Vándorgyűlés megszervezése (Sümege 2011, Debrecen 2017, Balatonszárszó 2019). Az utóbbi évek fejlődése azt mutatja, hogy a környezetvédelemben széles körben alkalmaznak olyan új mérés technikákat, amelyek fejlődésének bemutatására a spektrokémiai szekciók előadásaiban számíthatunk, ugyanakkor a spektrokémikusok figyelme is jelentős mértékben fordul környezetünk állapota, valamint az élé-



Mátyus Péter vegyész-mérnök, az MTA doktora. A Gyógyszerkutató Intézetben töltött évek után a Semmelweis Egyetem (SE) Szerves Vegytani Intézetét vezette, majd az SE Gyógyszerkutatási és Gyógyszerbiztonsági Centrumának igazgatója lett. Jelentős hazai és nemzetközi szakmai szervezetekben töltött és tölt be vezető tisztséget.

Szakmai tevékenysége elsősorban a gyógyszerkémia különféle területeire, például a hatóanyagtervezés és az optimalizálás koncepcionális és stratégiai kérdéseire, az adatalapú egészségügyi/ipari innovációra irányul. Több általa vezetett eredeti gyógyszerkutatói projekt gyógyszerjelöltjének humán vizsgálatára is sor került. A Covid-járvány kezelésére felállított koronavírus-kutató akciócsoport egyik kutatásvezetője.

miszerek vizsgálata felé. A párhuzamosan szervezett két konferencia bármelyikének résztvevői – érdeklődésük szerint – mindkét rendezvény előadásait meghallgathatták, és közös poszterszekciót látogathattak meg, sőt sor került közös plenáris előadásokra is.

Kiemelendő szerepet játszik a fiatal kémikusok és a potenciálisan leendő kémikusok, tehát a középiskolások bevonása az egyesületi életbe. Az utóbbi években megalakult a Fiatal Kémikusok Fóruma, amely szakosztályi szintű egység az Egyesületen belül. Az ifjúsági tagok tagdíjkedvezményt kapnak, konferenciáinkon kedvezménnyel vehetnek részt, de támogatást kaphatnak külföldi rendezvényeken való részvételhez, valamint évente legfeljebb 13 diplomamunkát díjazunk. Egyesületünk előadói üléseket is szervez (például kétfévente a Fiatal Kémikusok Előadói Ülése); a fiatal kémikusok eredményeinek bemutatását szolgáló néhány esemény a teljesség igénye nélkül: Kémiai Előadói Napok a Csongrád megyei Csoport szervezésében, előadói verseny fiatal kutatóknak az Őszi Radiokémiai Napok keretében, román–magyar konferenciasorozat (YRICCCE).

A középiskolások kémia iránti motivációját számos eszköz segíti elő; ezek között kiemelendő az Egyesület által szervezett Irinyi János Középiskolai Kémiaverseny, az Országos Diákegyesítők Napok, a Varázslatos Kémia nyári tábor. Az Egyesület támogatja a középiskolások számára szervezett nemzetközi olimpiákon, tornákon részt vevő csapatok felkészítését, pályázatokon nyerik el és intézik a részvételükhöz szükséges anyagi forrásokat. Ki kell még emelnünk a középiskolások részvételének szorgalmazását az egyesületi életben. A kétféleképpen megrendezésre kerülő Környezetvédelmi Analitikai és Technológiai Konferenciákon először 2013-ban javasolta Princz Péter, a Környezetanalitikai és Technológiai Társaság akkori elnöke az Ifjúsági Szekció szervezését azzal a céllal, hogy középiskolások diákok beszámolhassanak az iskolájukban végzett önálló, tanáraik által támogatott munkájukról; a sikeres kezdeményezés azóta beépült a konferenciasorozat programjába. Egy másik példaként említhetjük a Bács-Kiskun Megyei Területi Szervezet munkáját. A Kecskeméti 2017-ben rendezett 40. Kémikus Napon hallhattuk Fazekasné Berényi Éva – a terü-



leti Szervezet 42 éven át aktív tagja, hosszú évekig titkára, bátran mondhatjuk, motorja – összefoglaló beszámolójában, hogy több alkalommal is szerveztek diákfórumokat, rajzpályázatokat középiskolásoknak. Több Kémikus Napon középiskolások is szerepeltek eredményeiket bemutató előadásokkal. A diákok lelkesen megtartott, érdekes előadásait az említett rendezvényeken örömmel fogadta a hallgatóság. Hasonlóan aktív a BAZ megyei csoport – a Borsodi Vegyipari Napok keretében rendszeresen kapnak előadás lehetőséget a tehetséges középiskolások, vagy megem-

líthetjük a Hajdú-Bihar megyei Dr. Kónya Józsefné Emlékpályázatot.

A 2020-as évet beárnyékolta a Covid-19 járvány, számos rendezvény és az egyesületi élet több eseményének elhalasztását és/vagy törlését, egyben jelentős gazdasági hátrányt eredményezve. Reménykedünk, hogy 2021-ben – ha nem is változatlanul – de eredményesen folytathatja Egyesületünk munkáját.

Buzás Ilona

az MKE Környezetanalitikai és Technológiai Társaság titkára



Védőoltás, nem fagyálló!

Az ismeretlen sokak számára félelmetes. Különösen igaz ez egy krízishelyzetben, főleg, ha egyesek (tájékozatlanságból vagy haszonlesésből) a félelmet még fokozzák is.

A Pfizer és a Moderna koronavírus-védőoltásainak megjelenésekor hirtelen ugrásszerűen megnőtt a gyógyszer-engedélyezési szakértők száma. Ők tudni vélik, hogy a vakcinák hatásossága nem igazolt vagy nem jól alátámasztott, biztonságosságuk nem tisztázott, vagy egyenesen bizonytalan. A termékeket nem tesztelték elég emberen, vagy túl rövid ideig vizsgálták; nem ismeretek a hosszú távú mellékhatások, ésátöbbi, ésátöbbi... Nos, egy dolgot érdemes tisztázni: a mostani védőoltások engedélyezésénél alapvetően ugyanazok a szabályok érvényesek: a hatásosság és biztonságosság tekintetében nincs engedmény. A jelentős közérdekre tekintettel a hatóságok sok mindenben (elsősorban az elbírálási határidőkhöz) rugalmasan jártak el, kivéve a hatásosságot és biztonságosságot. A biztonságossághoz tartozik az is, hogy a gyártáshoz felhasznált segédanyagoknak is biztonságosoknak kell lenniük.

A közbizalmat nemcsak a haszonszerzési céllal ijesztgetők, hanem a tájékozatlan szakemberek is rombolhatják. Amikor például egy nagy olvasottságú portálon megjelent (és sok tucat más oldal által is átvett) írás szerint arról nyilatkozik egy sejtbiológus, hogy a Moderna vakcinája úgynevezett PEG-et (polietilén-glikolt) tartalmaz, amely bizonyos esetekben vesekárosodást is okozhat. „Nem akarok senkit ijesztgetni, de ez van a fagyálló folyadékban is” – mondta, hozzátéve ugyanakkor, hogy ezt a szert is alaposan bevizsgálták, nagyon kevés PEG van benne, de ettől az ő szemében „kicsit kevésbé jó”, mint a Pfizer oltása.

Egy olyan időszakban, amikor a védőoltásokkal kapcsolatos gyanakvás jelentős, ez a fagyállós ijesztgetés minden olyan üzenetet felülírhat, ami a hiteles tájékoztatást célozza. Ráadásul az egész teljesen alaptalan. Nézzük röviden, miért:

- a fagyállókban nem polietilén-glikol (PEG), hanem monoetilén-glikol (MEG) vagy dietilén-glikol van (DEG).
- A PEG és MEG/DEG kémiai és biológiai hatásaiban teljesen eltérő anyagok (utóbbi kettő sokban hasonló).
- A MEG-et és a DEG-et fagyállók előállítására használják, ezek sűrűn folyó, édes ízű, mérgező folyadékok. A DEG-hez nagyon sok hamisítási és mérgezési eset köthető, ezek közül leghírhedtebb az osztrák ún. glikolbotrány. 1985-ben egyes (kémiai ismeretek híján lévő) osztrák borászok savanyú borait édeskés DEG-gel akarták feljavítani. Ennek a próbál-



kozásnak több millió liter bor látta kárát (ennyit kellett megsemmisíteni). Több más esetben sok száz halálos áldozatot követelt az emberi hiba vagy tudatlanság.

- Bár a PEG etilén-glikol-elemből felépülő polimer molekula, utóbbival ellentétben nem mérgező.
- A PEG-et a gyógyszergyártásban gyakran használják oldást elősegítő anyagként, biztonságossága az ehhez szükséges koncentrációkban tudományosan alátámasztott.
- A PEG-et hashajtókban is felhasználják, sőt, bizonyos gyógyszer-mérgezések esetén PEG-et használnak béltörlésre (literes mennyiségben).
- Ehhez képest a vakcina mindössze mikroliteres mennyiséget tartalmaz ebből az ártalmatlan anyagból. Bizonyos allergiás reakciók kapcsán felmerült a PEG lehetséges szerepe, de ez a kérdés egyrészt még nem tisztázott, másrészt az allergiás reakciónak semmi köze nincs a mérgező fagyálló folyadékokhoz.
- Ráadásul nemcsak a Moderna, hanem a Pfizer-BioNTech védőoltása is tartalmazza ezt a segédanyagot (pontosabban: egy kémiai névvel különböző származékot), és az sem lenne meglepő, ha az újonnan engedélyezett védőoltások is tartalmaznák.

Mindezek alapján egyértelmű, hogy a fagyálló belekeverése a védőoltásokkal kapcsolatos diskurzusba alaptalan ijesztgetés, de ettől még kiválóan alkalmas arra, hogy az oltásellenesek zászlajukra tűzzék, mint újabb bizonyítékot az oltások veszélyességére...

Csupor Dezső

Egy „újonc” idegméreg

2018-ban egy novicsok nevű harcanyaggal merényletet kíséreltek meg Szergej Szkripal volt ügynök ellen. A Vegyifegyver-tilalmi Egyezményt aláíró államok a hatálybalépése óta 2020-ban először bővítették a tiltott vegyületek listáját, mégpedig a novicsok-csoport idegmérgeivel. Az Alekszej Navalnij orosz ellenzéki aktivista ellen elkövetett 2020-as merénylet mutatja, hogy a novicsok-vegyületcsoport jövője nem ért véget. Az alábbi írás a Német Kémiai Társaság folyóiratában megjelent cikk – Marc-Michael Blum: *Nachrichten aus der Chemie*, 2020. szeptember – és Wölfling János fordítása alapján készült.

2020. június 7-én lépett életbe a Vegyifegyver-tilalmi Egyezmény 1. számú mellékletét képező vegyianyag-lista. Ez a nap annak a folyamatnak a végét jelzi, amely 2018. március 4-én kezdődött az angliai Salisbury városában. Ekkor vált Szergej Szkripal volt orosz kettős ügynök és Júlia leánya mérgezés áldozataivá, melyet mindketten épphogy túléltek. A brit kormány Oroszországot tette a támadásért felelőssé, és arról számolt be, hogy a mérgezés során egy rendkívül ritka idegmérget használtak: az A-234 jelű anyagot a novicsok-anyagok csoportjából.

A novicsokokról (magyarul újoncokról) korábban a nyilvánosan elérhető irodalomban kevés ismeret állt rendelkezésre. Különböző szerkezeti javaslatok keringtek róluk az interneten. Pontos tulajdonságaik és toxicitásuk ismeretlen volt. Feltételezték, hogy mérgezőbbek a rendkívül mérgező VX harcanyagnál is, amelyet nagy mennyiségben tároltak egyes vegyifegyver-arsenálokban. Ez utóbbit használták fel például Malajziában, a Kim Dzsongnam elleni gyilkosság során, 2017-ben.

A novicsokok elsőként Vil Mirzajanov és Lev Fjodorov orosz vegyészek révén kerültek nyilvánosságra a 90-es évek elején. Mirzajanov az első újságcikket 1991-ben

közölte róluk, melyet egy további követett 1992-ben Fjodorovval közösen. Mirzajanov a *Baltimore Sun*nak is részletes interjút adott: Egy titkos program részeként a Szovjetunió rendkívül hatékony új idegmérgeket fejlesztett ki. Technikai részleteket azonban még nem árult el. Később, amikor már az Egyesült Államokban élt, megjelentette a *State Secrets – An insider's Chronicle of the Russian Chemical Weapons Program* című könyvet. Ebben bemutatta néhány novicsok-vegyület szerkezeti képletét.

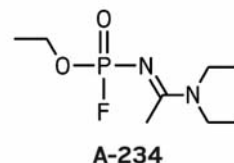
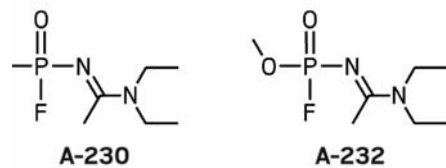
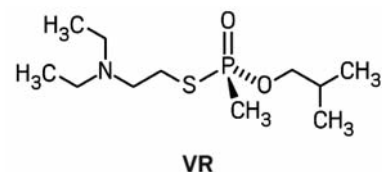
A könyv ismertette a szovjet Foliant programot; ez az 1970-es évek elejétől az 1990-es évek elejéig működhetett, és több célja is volt. Olyan idegmérgeket akartak kifejleszteni, amelyek ellen akkoriban a NATO-katonák még nem tudtak védekezni. Olyan vegyületeket is kerestek, amelyeket biztonságosabban kezelhettek, és a hagyományos analitikai tesztek nem mutatták ki őket. Így kerültek a képbe a biner szerek: ezeket közvetlenül a bevetés előtt készítik el két ártalmatlan előanyagból, prekursorból. A Foliant első biner vegyületét a VR-ből kiindulva fejlesztették ki; a VR csak nitrogén- és oxigénatomokon levő alkil-szubsztituensekben különbözik a VX-től. Az új vegyület kódneve lett novicsok.

Mirzajanov azt is leírta, hogy a korábban készült idegmérgek, például a szarin és a szomán alapján is fejlesztettek új vegyületeket. Ezeknek a vegyületeknek az O-alkil-csoportját amidinre cserélve állították elő az A-231 molekulát. Ez még a VX-nél is mérgezőbb. Egy másik változat, az A-232 toxicitása a VR-éhez hasonló, de sokkal illékonyabb, ennek etoxi-analógja pedig az A-234 (1. ábra).

Aztán kifejlesztették azt a biner kombinációt, amellyel A-232-t (vagy nagyon hasonló molekulát) tudtak előállítani, ez volt a novicsok-5. Prekursorként engedélyezett ipari vegyületeket használtak. Az 5-ös számút további „újoncok” követték.¹

A novicsokok azonban csak a Szkripal elleni támadást követően váltottak ki nagy érdeklődést.

A hazai szakemberek vizsgálatai mellett a brit kormány felkérte a hágai Vegyifegyver-tilalmi Szervezetet (Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons, OPCW), hogy küldjön ki szakembereket technikai segítségnyújtás céljából. Az OPCW csapata orvosi biológiai mintákat vett Szkripaltól, a lányától és egy rendőrtől is, akit szintén kórházba szállítottak mérgezési tünetekkel. A csapat helyszíni mintákat is gyűjtött.



1. ábra. A Foliant program néhány idegmérge, vázlatosan¹

Az OPCW által végzett laboratóriumi elemzések megerősítették a brit laboratórium eredményeit. A végleges jelentést a felhasznált mérge nevével és szerkezetével elküldték a Vegyifegyver-egyezményben részt vevő valamennyi államnak. A mérge az A-234 jelölésű vegyület volt a novicsok-anyagok csoportjából.

Az OPCW vegyészei egy újabb eset kapcsán visszatértek Angliába technikai segítségnyújtási látogatásra: június 30-án egy férfi és egy nő kórházba került Salisburyben. Az orvosok mérgezést diagnosztizáltak náluk, és megállapították, hogy a pár idegmérgegel került kapcsolatba. Kiderült,

¹ <https://cen.acs.org/articles/96/i12/Nerve-agent-attack-on-spy-used-Novichok-poison.html>

Sátorral vették körül azt a padot, ahol Szergej Szkripal és lánya elvesztette az eszméletét

(fotó: Peter Curbishley, CC BY 2.5)





hogy ennek forrása egy parfümös üveg, amelyet a férfi Salisburyben talált. A férfi kilenc, kórházban töltött nap után meghalt.

Új anyagok az idegmérgek listáján

A politikai viták mellett a Szkripal-ügy egyik következményeként felmerült annak a kérdése, hogy hogyan kell kezelni a felhasznált mérget. A Vegyifegyver-egyezmény szerint alapvetően tilos mérgező vegyi anyagokat fegyverként használni; kivételt képeznek a zavargások során alkalmazott irritáló anyagok (könnygáz). A novicsokot azonban nem rögzítették a Vegyifegyver-egyezmény vegyszerlistáján, és ezért semmilyen ellenőrzési intézkedés nem vonatkozott rá. A gyártást és a tárolást ezért nem kellett bejelenteni, és az anyagot az ellenőrzések során sem keresték.

2018 októberében Kanada, Hollandia és az Egyesült Államok javasolta új idegmérgeg-harcanyagok felvételét a Vegyifegyver-egyezmény 1. sz. vegyianyag-listájába, beleértve a Salisbury-ben használt harcanyagot is. Az 1. sz. listán szereplő anyagokra széles körű előállítási és felhasználási tilalom vonatkozik, valamint szigorú bejelentési kötelezettség, amelynek valószínűsége ellenőrizhető.

Valamivel később Oroszország előter-

jesztette saját javaslatát, amely részben átfedésben volt a korábbi javaslatokkal. Így a vegyületcsoportok szűkebbre szabását javasolták, ugyanakkor további vegyületcsoportokkal történő kiegészítést is, különös tekintettel az Egyesült Államokból származó, erősen mérgező karbamátok egy csoportjára. Az OPCW külön értékelte ezeket a javaslatokat, és szavazásra terjesztette a végrehajtó tanács elé. A közös javaslat elérte a szükséges egyszerű többséget, az orosz javaslat nem. A felmerült kifogásokkal a felek következő konferenciájának 2019 végén kellett foglalkoznia. Ezt megelőzően a javaslatok benyújtói kompromisszumot kötöttek, amelyet a konferencia elfogadott. A Salisburyben használt vegyszert a konferencia felvette a listára. A változás 2020 júniusától érvényes. Navalnijt 2020. augusztus 20-án mérgezték meg.

Az újonnan listára kerülő vegyületek négy csoportba sorolhatók. Az első kettő amidin-oidalláncokkal és alkalláncokkal rendelkező foszfororganikus vegyület, amelyekben az egyik alkallánc közvetlenül vagy oxigénatomon keresztül kapcsolódhat a foszforhoz (2.a ábra). A csoport nagyszámú vegyületet ölel fel, mivel négy, C₁ és C₁₀ közötti hosszúságú alkilcsoport (beleértve a cikloalkilt is) minden lehetséges elágazásban és kombinációban szerepelhet.

A harmadik bejegyzés egyetlen vegyületet jelent (2.b ábra).

Az acetilkolin-észteráz reverzibilis inhibitoraként működő toxikus karbamátok egy csoportja szintén felkerült az 1. sz. listára (2.c ábra). Ezek az Egyesült Államok 1960-as és 1970-es évekbeli fejlesztési programjából származnak. A szabadalmi irodalom adatai szerint ezek a szilárd anyagok nagyon mérgezőek (patkányokban és nyulakban, intravénás injekcióban az LD₅₀ halálos dózis néhány mikrogramm kilogrammonként). Az amerikai fegyveres erők azonban soha nem vették fel őket a készletükbe, hanem fejlesztési projektek maradtak.

Ezeket a vegyületeket már évtizedekkel előbb kifejlesztették.

Az OPCW ezután elhatározta, hogy módosítja az 1. sz. listát, amely kizárólag a mérgező vegyületekre vonatkozik, a prekursorokra nem. Egy ausztrál csoport 2020 elején számos ilyen anyagot vett fel az ellenőrzendő vegyifegyver-prekursorok listájába.

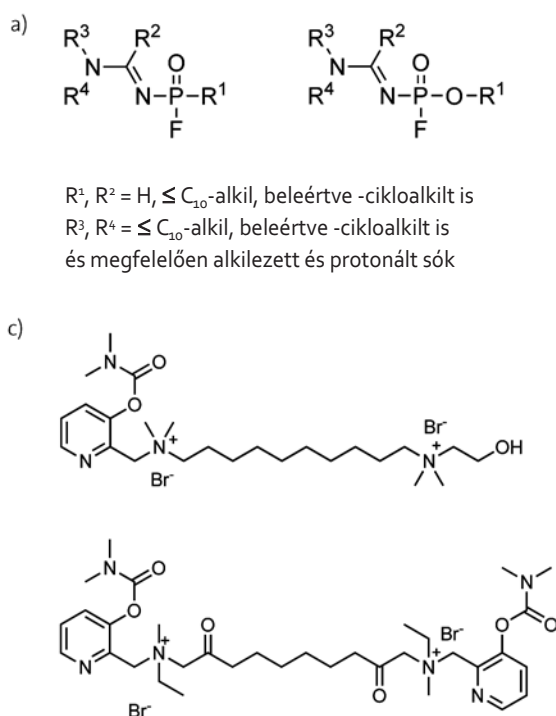
Az új anyagok azonosítása

A polgári és katonai erőknek egyaránt képesnek kell lenniük az újonnan felsorolt anyagok azonosítására és a veszély elhárítására. Tudniuk kell, hogy személyes felszerelésük megvéd-e ezek ellen. Tudniuk kell, hogyan kell kezelni a mérgezéses eseteket, és miben különbözik a novicsok és a többi újonnan listázott harcanyag a klasszikus idegmérgektől. Ehhez ismerni kell az anyagok tulajdonságait és veszélyeit.

Az anyagokat laboratóriumi elemzéssel rutinszerűen azonosítani kell. Például a tömegspektrometriai adatokat be kell vezetni az OPCW központi adatbázisába, hogy minden szerződő állam számára elérhető legyenek. Az analitikai műszerek gyártóinak meg kell vizsgálniuk, majd tájékoztatást kell arról adniuk, hogy készülékeik kimutatják-e ezeket az anyagokat.

A bevetési egységeket is ki kell képezni az új anyagok kezelésére. Az Egyesült Államokban az Egészségügyi Minisztérium Chemical Hazards Emergency Medical Managementje (CHEMM) ajánlásokat tett közre az új idegmérgekre vonatkozóan. Ismertetik a kimutatással kapcsolatos problémákat, és megemlítik, hogy egyes vegyületek nem hidrolizálhatók. Az egységek azonban még sokáig csak hiányos információkkal fognak rendelkezni egy lehetséges bevetésen. Ez még inkább szükségessé teszi, hogy a szakmai információk, a speciális ismeretek és az analitikai kapacitás is minél hamarabb rendelkezésre álljanak.

2. ábra. Néhány példa a Vegyifegyver-tilalmi Egyezmény 1. sz. vegyszerlistájára újonnan felkerült anyagokra: a) Organofoszfor-vegyületek amidin-oidalláncokkal, b) egyetlen vegyület guanidin-oidalláncokkal (CAS 2387496-14-0), c) karbamátok (fent: CAS 77104-62-2, lent CAS 77104-00-8)





Kutasi Csaba

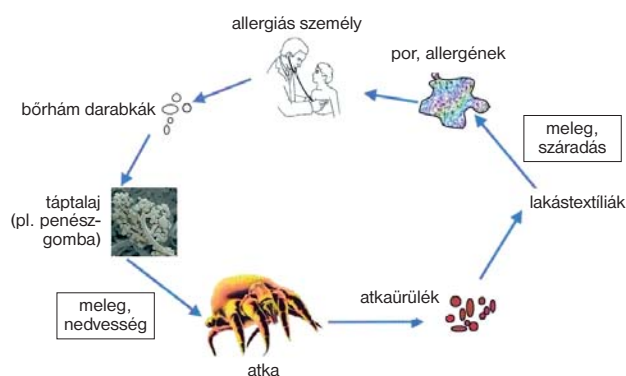
Védekezés a háziporatká ellen, funkcionális textíliákkal is

A lakásokban kellemetlenkedő apró rovarok jól érzik magukat a fűtött szobában. A levegőben szálló atkaürülék belelegzése után alakul ki a pollenek okozta szénanátha-tünetegyütteshez hasonló allergia az arra érzékeny egyéneknél. Légúti panaszok, szemviszketés, bőrelváltozások keserítik meg a lakosság egy részének életét. Az atkamentesítő képességű és ilyen hatóanyaggal ellátott textíliák is mérsékelhetik a problémát az egyéb praktikák mellett.

A háziporatkának két ízeltlábú faj (*Dermatophagoides pteronyssus* és *Dermatophagoides farinae*) felel meg. Kb. 0,2–0,3 mm hosszúak a pókokkal közeli rovarfajba tartozó mikroszkopikus élőlények (1. ábra). A háziporatkák száma tavasz vé-



1. ábra. Házi poratkák



2. ábra. A poratka élettere a lakásban

gén és őszi jelentős, tekintve, hogy a lakóterek levegőjének nedvességtartalma ilyenkor a legnagyobb. Az allergiát okozó hatások viszont egész évben jelentkezhet, az őszi-téli időszakban még fokozottabban okoznak kellemetlenséget, miután többször zárt helyen. A fűtött időszakot főként azok az egyedek élik túl, melyek például ágy melegben tartózkodnak, amit a lakások túlfűtése is előidézhethet. A háziporatkák fő táplálékát a lakásokon belül előforduló, az embertől és állattól származó, elhalt és lehullott hámsejtek képezik (ágy neműkben, matracokban, bútorkárpitokban, ill. -huzatokban, szőnyegekben, szőnyegpadlókon, függönyökön, sőt a plüssjátékokban is). Ugyanakkor az emberi

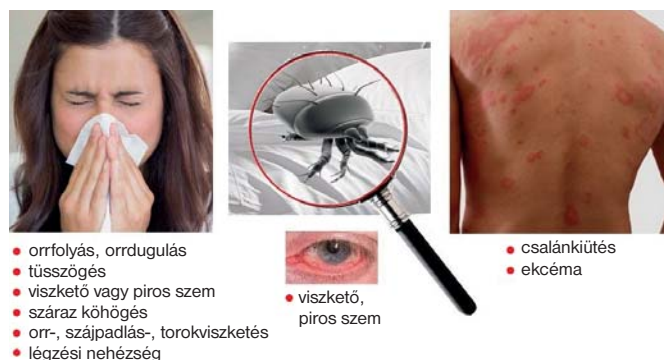
bőrfelületről lekerülő felhám darabkák közvetlenül az atkák számára emészthetetlenek. Emiatt az atkának más élőlény közreműködésére van szüksége, amely a felhámot előemésztí. A környezetükben jelen levő, egyes penészgombafajok végzik el ezt a feladatot, így lesznek alkalmasak a levált bőrhám részecskékre arra, hogy az atkák táplálékát képezzék. A háziporatkák a nagy relatív légnedvességű környezetet (így jutnak folyadékhoz) és a 17–25 °C hőmérsékletű tereket kedvelik (2. ábra). Ennek ellenére az alacsonyabb és a magasabb hőmérséklet is bírják (csak –20 °C-on, valamint 55 °C felett pusztulnak el).

A háziporatká – nem élősködő fajta, nem megy a bőr alá és nem csíp – fénytől védett, meleg, párás helyekre fészkel be magát. Legnépesebben az ágyban, ágy neműkben, továbbá a már említett kárpitozott bútorokban, különböző lakástextíliákban, ezek redőiben, a padló repedéseiben, a plüssfigurákban vannak jelen. Az éjszakai fekvőhely kedvező számukra, az ember alvása (sötét, meleg, nagyobb páratartalom, sok hámsejt) előnyös életfeltételeket biztosít. Egy emberről naponta kb. 1,5 g mennyiségű felhám darabka távozik, ennyi egymillió poratkának elegendő táplálékot jelenthetne.

Mi okozza az allergiát?

A poratka jelenléte – a pollenek okozta szénanátha-tünetegyütteshez hasonló – allergiát vált ki, döntően a rovar ürüléke okoz kellemetlen ellenreakciókat. A levegőben jelen levő szálló, száradt emésztési maradványok belelegzése után alakul ki az allergia az arra érzékeny egyéneknél. Allergénforrást jelent az elhullott rovarok teste is, miután volt élőhelyükön maradvány szennyeznek a lakóteret. Az allergén részecskéket viszonylag nehezek, így döntően a padlófelületeken, illetve más tárgyakon leülepedve tapadnak. Akkor kerülnek a helyiség levegőjébe, ha légmozgás (huzat, takarítás stb.) felkavarja őket, majd 20–120 perc múlva újra viszszatelepednek a felületekre (3. ábra).

3. ábra. Az atka allergizáló hatásai





Az immunrendszer által termelt ellenanyag-jellegű fehérjék feladata az emberi szervezetbe került antigén anyagok (pl. baktériumok, vírusok, gombák) felismerése és hatásuk megakadályozása (így védve a betegségektől, fertőzésektől). Az allergiás személyeknél a védekezőrendszer tévesen az allergén anyagokat is veszélyes betolakodónak érzékeli, és gyors válaszreakcióban azonnal fellép ellenük.

A poratkákból életciklusuk alatt közel 2000 ürülékreszcseke távozik, emellett igen nagyszámú, a részben emésztett táplálék következtében enzimmel szennyezett porrészcseke is a környezetbe kerül. Megdöbbentő lehet, hogy az egy-két év alatt a hálókörnyezetben használt párna tömegének közel 10%-os növekedését okozhatják az elhullott atkák és ürülékük.

A poratkák ürüléke főleg a légutakba kerülve allergiás náthát, sőt asztmát okozhat. A házi porral kapcsolatba kerülés a szem kötőhártyáján, belégzéssel az orr nyálkahártyáján gyulladást idéz elő. Idővel az erőltetett köhögésből, a hörgők görcsös elváltozásából nehéz légzés, asztma alakulhat ki. A bőrrel kapcsolatba kerülő allergizáló maradványok csalánkiütést és különböző ekcémás reakciókat is kiválthatnak.

Az allergiás hajlam részben öröklhető, ha több családtag is szenved légúti allergiában, nagy az esély a poratka-allergiára. A porallergia kialakulásának az esélye attól is függ, hogy mennyire fordulnak elő – vagy fiatal korban milyen mértékben voltak jelen – a környezetben a parányi élőlények.

Általános védekezés a poratka ellen

Az allergiás tünetek mérséklődése az atkaszám csökkentésével érhető el, kiemelten a hálószobában, illetve az ágynemű atkátlanításával. A lakókörnyezet szilárd padlója könnyen tisztítható, fontos, hogy hézagmentes (parketta, padló) legyen, kevés szőnyeggel fedve. A rendszeres, időközönkénti takarítás és porszívózás az egyik leghatékonyabb módszer az atkák ellen. A HEPA-szűrővel (High-Efficiency Particulate Air Filter) ellátott – főleg a régebbi porzsákos – porszívózással a 0,3 mikrométeres nagyságig befoghatók a porrészcsekek. A hatékony légszűrőkkel a levegőben lebegő részecskék (pl. atkák, háziállatszőrök, pollenek, gombaspórák, fűrészcsekek, valamint részecskékhez tapadó – a háttérugrázásból származó – radon) kiszűrhetők. Az optimálisan működő légkondicionáló berendezésekkel a kültéri allergének nagyrészt kirekeszthetők a helyiségekből, továbbá a csökkent páratartalom az atkák, gombák számára eleve kedvezőtlen.

A textiles védekezések

Tekintve, hogy a környezetünkben jelen levő különböző textíliakon telepednek meg a házi poratkák, lényeges a velünk kapcsolatba kerülőkön olyan képességeket kialakítani, amellyel távol tarthatók, elpusztíthatók a kellemetlenkedő rovarok.

A pamuthoz hasonló kapokszál természetes keserűanyag-tartalma – pl. az ilyen töltetű párnák esetében – jó védekezést nyújt a parányi rovarokkal szemben.

Jelenleg már előállíthatók hatóanyag-kapszulás nanoszálak is, a belőlük készült textiltermékekből a használat közbeni súrlódás termelte hő hatására megindul a védelmet nyújtó vegyület leadása a „minikonténerekből”.

Megoldást jelent az olyan minimális pórusméretű – pl. mikroszálás – textíliafelület képzése, amely az atkák által keltett allergéneket mintegy megszűri.

Valamennyi hatóanyag-felvitelenél lényeges a textília tartós, pl. többszöri mosást kibíró védőképességének biztosítása.

Amennyiben a hagyományos természetes vagy mesterséges szálanyagokból készült textíliafelületek atkamentesítő kikészítését végzik, úgy az emberi szervezetre ártalmatlan rovarpusztító és antimikrobiális készítményeket használnak. Utóbbiak például a penészgomba elleni védelem miatt szükségesek, mert az atkák csak ezek enzimes előemésztése után képesek a bőrhámдарabkákkal táplálkozni.

Atkamentesítő szálak

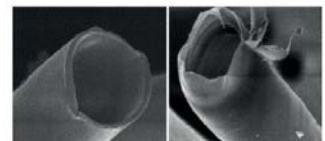
A természetes eredetű kapok – a pamuthoz hasonlóan – magszál (4. ábra), azonban rövidsége és kis szilárdsága miatt fonalat nem készítenek belőle. Főként töltőanyagként alkalmazzák ezt a csőszerű szálanyagot, például párnákban. A szál természetes ke-



kapokfa (Celba pentandra)



a kapokfa felpattant toktermése



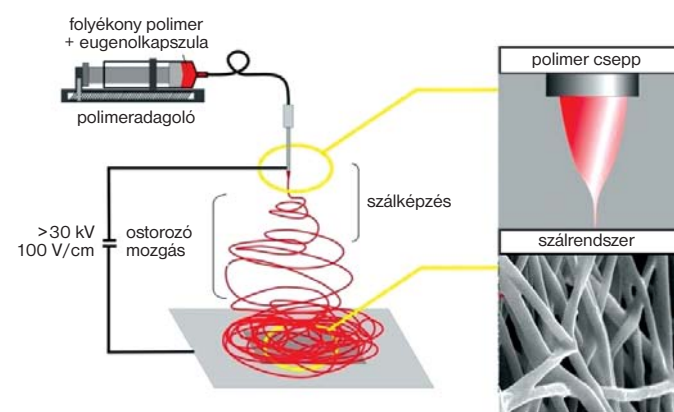
a kapokszálak nagyított képei

4. ábra. A kapokszál mint töltőanyag

serűanyag-tartalommal rendelkezik, ami az emberi szaglásra nincs hatással. Az elraktározott hatóanyag hosszú ideig kifejti hatását, az atkák befészkelődését akadályozza. Külföldi szakintézetek kísérletileg bizonyították, hogy a kapok szálhalmazba betelepített poratkaállomány – néhány nap alatt – 99,5%-ban kipusztult vagy elmenekült.

Az alkalmas mesterséges szálanyagokat a speciális olajokkal adalékolt nanoszálak képviselik. Az illóolajoknak is fontos szerepük van az atka elleni védekezésben. Például az eugenol (szegfűszegolajban, szerecsendióolajban, fahéjban és babérolajban fordul elő), mint természetes illóolaj, akaricid (atkapusztító) ha-

5. ábra. Az eugenolkapszulával adagolt, akaricid képességű cellulóz-acetát nanoszál előállítása

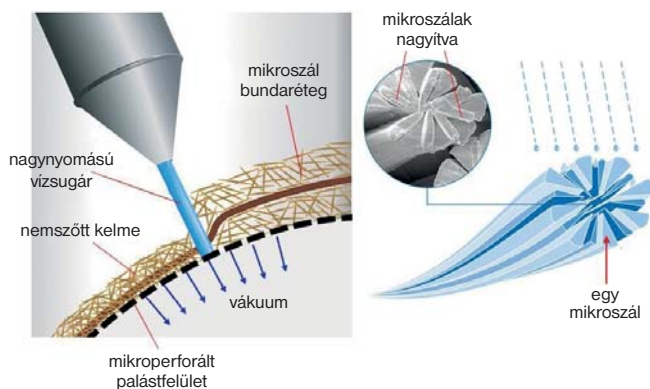




tású. Koacervációs módszerrel (az anyag egy kolloidban szegény és egy gazdag folyékony fázisra válik szét) az eugenolt zselatin-kapszulába zárják úgy, hogy a szálképzési folyamatoknál stabilan megmaradjon. Így például cellulóz-acetát nanoszálakat tudnak előállítani, miután a folyékony polimerbe adagolták ezeket a kapszulákat, ezzel hatékony akaricid hatású textilanyagok nyerhetők. Az eugenolkapszulás módszerű szálképzés természetes alternatívát biztosít a szintetikus akaricid hatóanyagú atkaellenes textíliákkal szemben (5. ábra).

Allergéneket át nem engedő textíliák

A poratkabiztos matracvédők, párna- és betéttokok készítésére speciális nemszőtt kelmék ajánlottak. A mikroszálakból (10 000 m szál 1 g-nál kisebb tömegű) képzett fátylak egymásra fektetésével bundaréteg készül, ennek szálait nagynyomású vízszugárral kuszálják. Így sűrű és tömör, ugyanakkor lélegző textílfelület alakul ki, ami fizikailag nem engedi át az (akár 2 mikronos) allergén részecskéket. Ezzel a kialakítással mindennemű bevonat és vegyi anyag-felvitel nélkül hozható létre olyan textília, amely 95 °C-os mosások után sem veszít védőképességéből (6. ábra).



6. ábra. Poratka-allergénektől védő mikroszálás nemszőtt kelme

Atkamentesítő kikészítések

A textíliákra műgyantákkal felvitt akaricid vegyi anyagok tartós – mosásálló – védelmet biztosítanak. Szokásosan alkalmazott hatóanyag általában a permetrin, a piretroidok közé tartozó rovar- és atkairtó hatóanyag (a *Chrysanthemum cinerariifolium* krizantémfaj szárított virágporából nyert extraktumot évszázadok óta használták növényvédő szerként). A szintetikus permetrin alkalmazása elterjedt, amely mint neurotoxikus anyag izomgörcsöt, bénulást okozva pusztítja el az atkákat.

A pamut- és pamut típusú szövetek, ágynemű- és matracvédő huzatok, ill. akár ágyneműtöltetek (pl. toll, pelyh, szintetikus szál) tartós háziporátka elleni védelmét antimikrobiális tulajdonságokat biztosító segédanyagokkal (pl. Actigard AM) érik el, ilyen termékeket hazánkban is forgalmaznak.

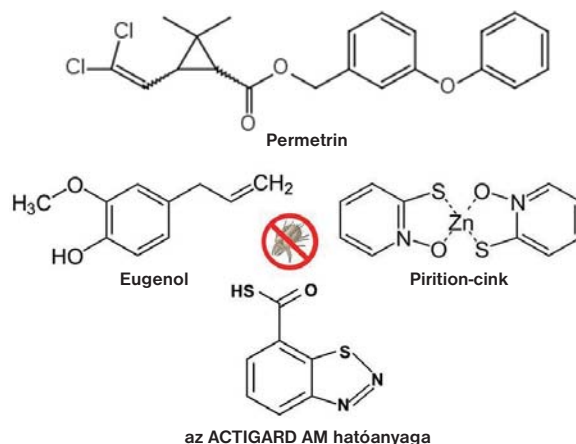
A textíliák atkamentesítő kikészítésére új fejlesztésű hatóanyaggal rendelkező készítményeket is használnak. A közelmúltban végzett kísérletsorozattal bizonyítottá vált a cink-pirition kiváló akaricid tulajdonsága.

Különböző természetes, mesterséges szálakból vagy kevert szálanyagból készült textíliákra alkalmazták a cink-piritiont önállóan és más antimikrobiális segédanyagokkal kombinálva. A háziporatkák elleni védőképesség összehasonlításához ilyen vegyi anyagokat használták permetrin nélkül. A permetrinmentes készítményekkel kikészített textíliák mosatlan állapotban esetenként kiváló eredményt mutattak. Ennek ellenére az akaricid és

biocid képességű textilanyagok eléréséhez kis permetrintartalmú szerekkel és ezek nélküli hatóanyagokkal is végeztek próbákat. A pirition-cink kikészítésű, különböző nyersanyag-összetételű szövött, kötött vagy nemszőtt textíliák hatékony védelmet nyújtanak a házi poratkák esetében.

Komoly eredményeket értek el – olyan textíliáknál amelyeket általában nem mosnak – a pirition-cinket tartalmazó készítményekkel, így lakástextíliák, matracok, bútorhuzatok és szőnyegek esetében.

A pirition-cinket tartalmazó készítmények hatékony védelmet nyújtanak a háziporatkák ellen 1000–6000 ppm közötti koncentrációban, ideális esetben 1500–3000 ppm közötti tartományban is (1 ppm: 1 mg vegyi anyag 1 kg száraz tömegű textíliában).



7. ábra. Példák a háziporátka ellen védő vegyületekre

A textil padlóburkolatok esetében kialakíthatók olyan körülmények, amelyek megakadályozzák a poratkák megtelepedését és szaporodását. A poratkaellenes hatás elérhető azzal, hogy biológiailag aktív szereket (akaricideket) juttatnak a járőfelületbe (fórrétegbe) és tapadásgátló fluor-szénhidrogén-diszperziót visznek fel a szálakra (7. ábra).

Egyéb praktikák

Azokat a hagyományos textíliákat, amelyek feltehetően atkával szennyezettek (ágynemű, függöny), 60 °C-os (esetleg melegebb, ha a kezelési piktogram megengedi) vízben kell mosni, a rovarok ürülékének hatékony eltávolítására. A hipoallergén öblítőszerrel való kezelés fokozza a védelmet.

A háziporátka fénykerülő, így nyáron az ágynemű „napoztatásával” az atkák elpusztíthatók, majd kirázhatók.

A plüssjátékok tisztítása 60 °C-nál magasabb hőmérsékleten történő mosással ajánlott. Az atkák eltávolítására alkalmas megoldás még a fagyasztás (a fóliatásakkal burkolt plüssterméket 24 órára a fagyasztozóba helyezik, –20 °C-on az atkák elpusztulnak). A plüssfigurák ezt követő alaposan rázogatóásával, ütögetésével lehet megszabadulni a maradványoktól.

IRODALOM

- [1] <https://en.wikipedia.org/wiki/Mite>
- [2] <https://www.allergiakozpont.hu/poratka-allergia>
- [3] <https://lanacare.com/kapok-benefits/>
- [4] <https://www.sanitized.com/zinc-pyrrithione/>
- [5] <http://www.pjoes.com/Effects-of-Modified-Textile-Floor-Coverings-on-House-Dust-Mites,87955,0,2.html>
- [6] <https://www.springerprofessional.de/en/facile-fabrication-of-durable-acaricidal-nanofibers-effective-ag/18071202>
- [7] Rusznák István: Textilkémia II. Tankönyvkiadó, Budapest, 1988.



Parlagh Gyula emlékére

Kivételes szerénységgel párosult kivételes szorgalma, tudása és munkabírása. Sokan munkamániásnak tartották, néha családtagjai is, meg különösképpen, ahogy a tanszéki karikatúrán fejfelé lefelé ábrázolták a Varsányi-tanszék egyik ünnepén.



A tanszék ismertebb munkatársai (nincs mindenki a képen): Nagy Lajos György, Biles Ferenc, Rácz György, Székely György, Szekrényesi Tamás, Fülöp Mihály, Gáspár Gyula, Martin Antal, Molnár Jenőné Pál Éva, Parlagh Gyula, Soós János, Sztraka Lajos, Traply Gusztávné Szigetváry Gizella, Fóti György, Grofcsik András, Noszticius Zoltánné Schneider Eszter, Parlagh Gyuláné Huszár Klára, Kiss Árpád, Oláh Károly, Székely Éva, Moharos Éva Török Gábor, Kubinyi Miklós

Az első, honi Fizikai Kémia Tanszék 1951-ben vált hivatalossá Schay Géza professzor vezetése alatt. 1965-ben Schay Géza lemondott a tanszék vezetéséről és helyét 1986-ig Varsányi György töltötte be, akinek neve több ezer egykori diákja emlékében maradandó emléket hagyott. A nagy tekintélyű spektroszkópus professzor kiváló szellemű és színvonalú tanszékot irányított, maradandó tudományos eredményei mellett a humán kultúra területén is óriási műveltsége volt. A tanszékre csak kiváló tudású, tehetséges kutatók kerülhettek.



PARLAGH GYULA

Ilyen volt Parlagh Gyula is, aki már középiskolás korában ki-magaslóan tehetséges matematikusként hívta fel magára a figyelmet: az Arany Dániel-matematikaverseny harmadik helyezettje volt, amikor a gimnáziumába látogató egyik műegyetemi tanár javasolta neki a vegyész-mérnöki továbbtanulást.

1938-ban született Kecskeméten, polgári családba. Édesapja törvényszéki bírósági tanácsos, anyai nagyapja tanfelügyelő tanár. Nagyszülei az első világháború utáni elszakított területekről érkeztek 1918-ban az alföldi városba.

A Katona József Gimnáziumban érettségizett. Olyan kimagaslóan jó tanuló volt, hogy a családot ért, háború utáni megpróbáltatások sem tudták megakadályozni, hogy egyetemen tanulhasson. 1957-ben lett a BME Vegyész-mérnöki Karának hallgatója. A reál tárgyakon túl hobbija volt a nyelvtanulás, amit autodidakta módon, sajátos rádióhallgatós módszerrel gyakorolt. Élete során öt nyelvből ért el kimagasló tudást: angol, orosz, német, francia, lengyel. (Lengyel tanulását az inspirálta, hogy harmadéves egyetemista korában az évfolyama Lengyelországba ment tanulmányi gyakorlatra.) Egyetemi tanulmányait 1962-ben kiegészítéssel fejezte be. A Fizikai Kémia Tanszéken kapott gyakornoki állást. Kimagasló eredményt ért el a kénsavgyártás vanádium-pentoxid-alapú katalizátora működési mechanizmusának feltárásában. Egyetemi doktori disszertációját ebben a témakörben készítette.

Egyik bírálója szerint kandidátusi értékűnek minősített dolgozatát azonban nem kívánta előmenetele hasznára fordítani, ugyanis sokkal jobban érdekelték azok a lehetőségek, amelyek akkoriban a számítógépes programozás terén adódtak az egyetemen. Új kutatási területet választott a még csak elméletben létező folyamatos gázkromatográfiában lévő lehetőségek feltárására, matematikai modellezés segítségével. Úgyiszlóván a kezdetektől, a szobányi méretű számítógép birtokában, lépésről lépésre haladva gyarapította tudását az elválasztástechnika differenciálegyenleteinek megoldásában. A számítástechnika viharos fejlődése végül 1987-ben meghozta a kandidátusi értekezést is.

A tanszék mai napig híres igényességéről az átadott és szerzett tudás tekintetében. Álljon itt két példa: Varsányi professzor előadásai során egy időben vetélkedők zajlottak kisorsolt hallgatói csoportok között az előző előadások anyagából. Ezzel kívánták a hallgatókat folyamatos tanulásra bírni. A kérdéseket az oktatók készítették a professzor jóváhagyásával. A hallgatók fél-évenként legalább hat zárthelyit írtak. Ezek közül a három legjobb eredményezte a félév végi gyakorlati jegyet.

A Max Planck Társaság által alapított, nonprofit Belstein Intézet szervezésében induló hatalmas vállalkozás, amely a szerves kémia irodalmának digitalizálását és egységesítését célozta, elért Magyarországra is. A több ország részvételével készülő, anyagilag is sikeres munka magyarországi szervezését Rusznák István professzor kezdte, majd tőle Parlagh Gyula vette át, később két munkatársat vett maga mellé, Nagy Józsefet és Farkas Lászlót. Ekkor kiválóan hasznosult nyelvtudása és számítástechnikai képzettsége. A nagyfokú precizitást igénylő munkában sok diplomás munkatárs vett részt. A minőség biztosítására nagy gondot fordítottak. Így vált lehetővé, hogy a „Belstein-szerkesztés” Parlagh Gyula életének legjelentősebb munkájává vált egészen 2014-ig.



A ma vegyészei, amikor számítógépükön a Beilstein-adatbázisban keresnek egy INO vegyületet vagy szintézisutat, feltétlenül kell, hogy – ha egy pillanatra is – gondoljanak Parlagh Gyulára, aki nagyon sokat tett azért, hogy ez a tudásbázis ennyire hasznos és használható legyen.

Ezen túlmenően, szinte 2020-ban bekövetkező haláláig, mint

nyugalmazott docens oktatta a jövőző hallgatókat a Vegyészmérnöki Kar legnehezebbnek tartott tanszékén. A sok munka mellett ideje szeretni közelében dolgozó feleségét (Huszár Klárát) és három tehetséges gyermekét (Ágneszt, Gábort és Mártont), akik büszkéek lehetnek rá.

Tömpe Péter

Emlékmorzsák Kajtár Márton barátommal közös bonni tanulmányutunkról

Tízéves vesztegárt követően (diplomaszerzésem után, politikai okokból, éveken át nem kaptam kiutazási engedélyt), 1970-ben hozzájárultak, hogy elfogadjam Heinrich Wamhoff professzor akkor már többször megismételt vendégkutatói meghívását a Friedrich Wilhelms Egyetem Kémiai „Kekülé” Intézetébe. Vendéglátóm szállást – albérleti szobát – is foglalt számomra. Odaérkezésemkor derült ki, hogy ugyanabban a lakásban bérelt szobát Kajtár Marci barátom is, aki Günther Schnatzke vendégként, mint Humboldt-ösztöndíjas, tartózkodott Bonnban. Schnatzke szintén a Kekülé Intézet oktatója volt. Így addigi laza kapcsolatunk Marcival (1960 és 1965 között mindketten az ELTE Szerves Kémiai tanszékén dolgoztunk, ő akkor tanársegédként, én pedig, mint a Gyógyszerkutató Intézet tudományos munkatársa, vendégkutatóként), bonni tartózkodásom közös albérletben töltött két hónapjában szoros barátsággá mélyült.

Napi időbeosztásunk jelentősen eltért: míg én a szokványos 8–18 órás intervallumban dolgoztam (néha az esti órákban meghosszabbítva, hogy a napközben foglalt műszerhez hozzáférve méréseket végezhessek a 90 MHz-es NMR-spektrométerrel), Marci déltájt kezdte a napot, és Spézivel (Schnatzke beceneve) aztán hajnalig dolgoztak. Háziasszonyunk, Mutti Kalthoff (idős hadiöveg, aki lakásának szobáit kiadva tartotta fenn magát) az ajtón dörömbölve jelezte Marcinak, hogy ideje fölkelni. Egyébként is gyermekeiként kezelte albérlőit: Muttinak kellett szólítanunk és anyailag gondoskodott rólunk. Marcival következetesen fölcserélte a nevünket: őt Herr Szohhardnak szólította, én voltam Herr Kojtar.

Hétköznapi ritkán találkoztunk, rendszeresen csak hajnaltájt. Akkor én már javában aludtam, de az albérlőtársak éjjel 1 és 2 óra között érkeztek haza, méghozzá óriási robajjal. A szobáink ugyanis az emeleten voltak, ahová ósdi, tán több évszázados tölgyfa lépcső vezetett, és amikor valaki ezen felment, minden lépcsőfok kisebb menydörgésre emlékeztető hangon tiltakozott a terhelés ellen. Nemcsak Marci volt késői érkező, de a két további albérlő is hajnali hazajáró volt. Egyikük, bizonyos professzor Vupelius közgazdaságot oktatott Kölnben, és csak éjfél után érkezett haza (akkor még nem volt metró-összeköttetés Bonn és Köln között). A másik albérlő, Herr Dahlmeyer a bonni színház epizodistája, akkoriban éppen az egyik gyilkost alakította a III. Richárdban, és ez okból nem borotválkozhatott: a gyilkosok tudvalevően borostásak! Az előadások befejeztével a színésztársaság a közeli sörözőben vezette le az előadás feszültségét, s mire ez sikerült, már virradt! Dahlmeyer úr aztán a lépcsődörgést vidám nótázással tetézte.

A hazaérkezést kedélyes együttlétet követte a közös konyhában. A Mutti alig várta a társaság megérkezését és „Pfannenkuchen”-



nel vendégelt minket (addigra én is kényszerűen csatlakoztam az ébren lévőkhöz, mert aludni úgysem lehetett). A sütemény engem leginkább pozdorjára emlékeztetett: rendkívül ízetlen és csontszáraz volt, ha túl hevesen beleharaptunk, a fogaink épségét veszélyeztette. Érthetően le kellett öblíteni a torkunkon akadt csemegét. Erre a célra szolgált Marci bőséges, otthonról hozott szilvóriumkészlete, s ez aztán tovább emelte a vidám hangulatot. Így keveset alhattam, de annál jobban!

A hétfvégeket együtt töltöttük Marcival. Fáradhatatlanul gyarapította a modern művészetek terén ugyancsak hiányos műveltségem. Kiállításokra, könyvtárba, múzeumokba és moziba cipel. Két eset különösen élénken maradt meg emlékezetemben. Nem szeretem a filmművészetet, évtizedek óta nem voltam moziban és a tv-ben sem nézek filmeket. De Marci többször is elvonszolt a moziba. Egyik alkalommal egy művészfilmet láttunk, amiről azt mondta, hogy hihetetlenül mély filozófiai gondolatok tárháza és vizualizálása. A címére csak körülbelül emlékszem, valahogy így hangzott: „Zabriszki pont”. Bennem annyi maradt meg belőle, hogy minduntalan pucér emberek hengerőznek egy homokdomb oldalában. Marci szelíd türelemmel viselte szarkasztikus kritikám, és próbálta megvilágítani számomra a film nagyszerűségét.

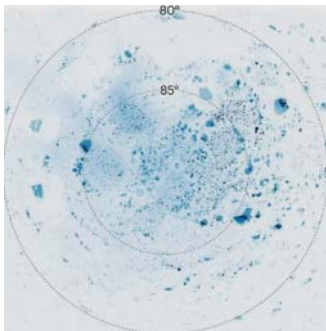
A másik emlékezetes eset egy „Public Expo” meglátogatása volt. Egy nagy teremben különböző méretű és alakú képeretek függtek a falon, és felületük színes gyurmákra emlékeztető anyaggal volt borítva. Őt márkáért bárki kiélhette itt művészi hajlamait. Aki lefizette a belépőt, kiválaszthatott egy keretet, és azt tehette vele, amit akart: festhetett a gyurmára, alakíthatta – így domborzatot hozhatott létre benyomkodva vagy kihúzva a gyurma egy részét. A legkedveltebb művészi alkotásmód azon-



TÚL A KÉMIÁN

Jégszennyezés a Holdon

A Hold tanulmányozása az utóbbi időben ismét fontos céllá vált az űrkutatásban: Oroszország, Kína, India, Japán és az Egyesült



Államok is olyan robotszondákat épít, amelyek a Hold sarki területein végzik majd vizsgálataikat. Az itt található jég elemzése különösen értékes információt adhat a földi és holdi víz felhalmozódásának geológiai történetéről. Egy közelmúltban megjelent tanulmány arra a veszélyre hívta fel a figyelmet, hogy ilyen esetekben a közvetlen mintavétel egyúttal földi anyaggal is szennyezi nemcsak az elemzendő anyagot, hanem

annak jelentős környezetét is, így lehetetlenné téve későbbi, a mainál fejlettebb technológiákat felhasználó vizsgálatokat. Ráadásul a jégnek olyan szempontból is fontos szerepe lehet, hogy belőle a jövőbeli holdbázisokról felszálló rakéták hajtóanyagát is elő lehetne állítani. Így a tanulmány arra szólítja fel a Holdkutatókat, hogy a programok megkezdése előtt pontos szerződésben rögzítsék, mit és hogyan lehet felelősségteljesen csinálni majd a holdi jéggel.

Nature 589, 180. (2021)

Galaktikus, forró hélium

A hélium első ionizációs energiája igen nagy. Ennek ellenére egyes galaxisok spektrumában megfigyelhetők a héliumiontól származó spektrális vonalak is: ezekben nagyon forró részeknek, például kivételesen nagy tömegű csillagoknak is kell lenniük. Egy közelmúltban elvégzett számítássorozat ilyen típusú galaxisok modellezését tűzte ki célul. Az eredmények szerint a héliumion-vonalak kibocsátását okozó részek hőmérsékletének magasabbnak kell lennie, mint az a korábban használt elméletekből következik. Ilyesmi akkor fordulhat elő, ha a nagy tömegű, de héliumnál nehezebb elemeket csak igen kis mennyiségben tartalmazó, Wolf-Rayet-típusú csillagok jelentős számban vannak a galaxisban.

Astron. Astrophys. 643, A80. (2020)



CENTENÁRIUM



J. B. Cohen: *Pure Organic Chemicals Nature* Vol. 107, p. 12. (1921. március 3.)

Julius Berend Cohen (1859–1935) angol vegyész volt. A Baeyer müncheni laboratóriumában, Hans von Pechmann irányításával dolgozott, majd Leedsben tanított, 1904-ben lett a szerves kémia professzora. 1885-től a Chemical Society tagja volt, ahol az 1920-as években alelnöki tisztséget is vállalt. 1911-ben a Royal Society is a tagjai közé választotta.

Kontaktlencse-hulladék

A világon százmilliónál is többen használnak szilikonalapú hidrogélből készülő, eldobható kontaktlencsét, ezért bármilyen kis méretűek is, a belőlük keletkező hulladék környezeti hatásaira is érdemes gondolni.

Egy közelmúltban készült elemzés szerint a használt lencsék nagy része a szennyvízhálózatba kerül, de a szokásos kezelési módszerek hatására nem bomlik le, csak apróbb darabokra törik, így összességében a természetes vizek mikroműanyag-terheléséhez járul hozzá. Az Egyesült Államokban egy év alatt ez a hulladékmennyiség akár az 50 tonnát is elérheti.



Environ. Sci. Technol. 54, 12102. (2020)

APRÓSÁG

David Blaine amerikai extrém előadóművész 2020. szeptember 2-án Arizonában héliummal töltött léggömbökbe kapaszkodva mintegy 7500 méter magasba emelkedett.



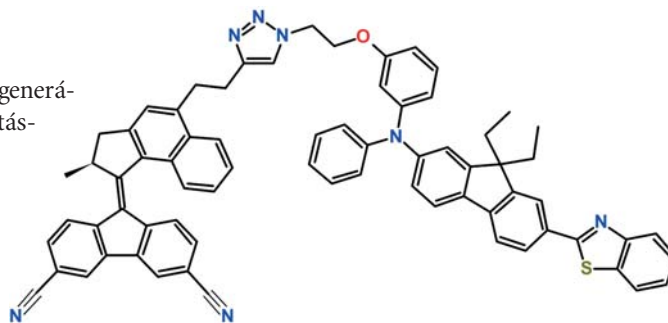
Ha észrevétele vagy ötlete van ehhez a rovathoz, írjon e-mailt Lente Gábor rovatszerkesztőnek: lenteg1206@gmail.com. A rovatszerkesztő korábbi írásait is tartalmazó blog elérhető a következő internet-oldalon: http://lenteg.ttk.pte.hu/ScienceBits/index_magyar.html



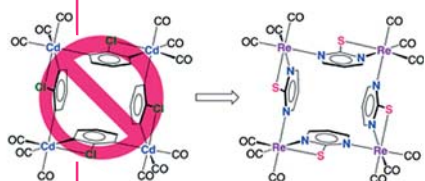
A HÓNAP MOLEKULÁJA

Az ábrán látható molekula ($C_{71}H_{55}N_7OS$) a molekuláris motorok új generációjához tartozik. A korábbi molekuláknál általában UV-megvilágítással lehetett a forgómozgást elindítani, ami a gyakorlati, főleg biológiai rendszerekben elképzelt alkalmazások szempontjából igen nagy hátrány volt. Az új molekula a kifinomult hangolásnak köszönhetően a közeli infravörös fényt a hosszú antennarészen elnyeli és annak energiáját a két öttagú gyűrű közötti kettős kötés körüli forgássá alakítja.

Sci. Adv. 6, eabb6165. (2020)



Krisztallográfiái műhiba



A röntgenkrisztallográfiái szerkezet-meghatározást a legtöbb kémikus abszolút, minden szerkezeti kérdést megválaszoló módszernek gondolja. A közelmúltban

azonban ijesztő példát találtak arra, hogy ez a valóságban nem feltétlenül van így. Egy korábban kadmium-karbonil-vegyületként leírt, krisztallográfiái módszerekkel is jellemzett anyagot azt bizonyították, hogy kadmium nincs is benne, hanem valójában réniomot tartalmaz. Az újraelemzés során azt is kimutatták, hogy a fémhez a CO-egységeken kívül koordinálódó, kétféle donoratom nem szén és klór, hanem nitrogén és kén. Noha a korábbi, hibás analízisben az illeszkedésre jellemző paraméter megfelelő volt, azért akadt egy olyan krisztallográfiái jellemző, amelynek furcsa értéke alapján gyanakodni lehetett volna arra, hogy a végeredmény alapvetően hibás. A munka tanulsága, hogy új vegyületek jellemzésénél a hagyományos kémiai analízis még krisztallográfiái eredmények birtokában sem kerülhető meg.

Chem. Sci. 11, 11763. (2020)

Aeoroszolgyár a Himalájában

A Mount Everest közelében, 5080 méter tengerszint feletti magasságban felállított kutatóállomás mérései szerint még a Himalája egyébként tiszta levegője is jelentősen hozzájárulhat a légköri aeroszol képződéséhez. Az eredmények olyan időszakokban is nagyon jelentős mennyiségű aeroszolt mutattak ki, amikor a légköri viszonyok nem teszik lehetővé, hogy India nagyon szennyezett levegője észak felé, a hegyekbe jusson. A tapasztalatok szerint az igen apró folyadékcspepecskék nagyrészt szénhidrogénekből, kisebb részt pedig kéntartalmú szerves anyagokból állnak, s a növények által kibocsátott gázokból keletkeznek akkor, ha a lejtőn fölfelé fújó szél nagyobb magasságba viszi őket.

Nat. Geosci. 14, 4. (2021)



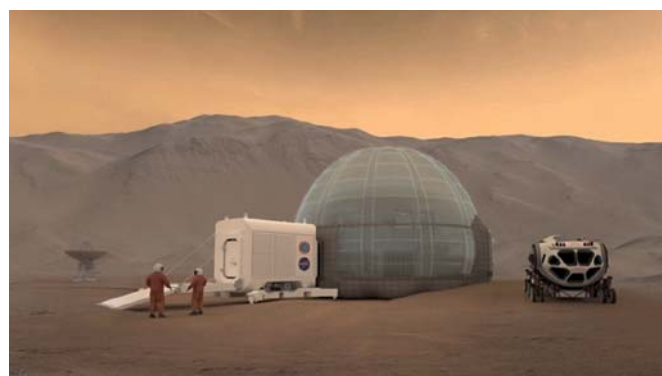
A szintézisrobot

A korábban elsősorban számítástechnikai eszközök fejlesztéséről ismert IBM az utóbbi időben kémiai területekre is kiterjesztette tevékenységét. Ennek eddigi legjelentősebb újdonsága a RobRXN, amelynek alapja a cég 2018-tól hozzáférhető, IBM RXN nevű, mesterséges intelligencián alapuló, ingyenesen használ-

ható, kémiai reakciók termékét megjelölő internetes algoritmusrendszer. Hasonló próbálkozások már korábban is voltak: a RoboRXN mind egyiknél sokkal fejlettebb, akár öt különböző reakciólépést is megvalósít

emberi beavatkozás nélkül. Nincs már messze az az idő, amikor a rutinszerű kémiai szintézishez minimális emberi munka kell majd, s az ezzel foglalkozó kémikusok munkaidejük nagy részét vadonatúj módszerek kidolgozásával tölthetik.

Nat. Commun. 11, 3601. (2020)



Marsi oxigén elektrolízissal

Ugyan a Mentőexpedíció című filmben a Marson a légzéshez szükséges oxigént a légköri szén-dioxidból állítják elő, néhány lelkes kutató egy másik, talán még kedvezőbb lehetőségre mutatott rá: a vízelektrolízisre. Ma már tudjuk, hogy a vörös bolygó felszíne alatt helyenként még folyékony víz is van: ez általában nagy koncentrációban tartalmaz magnéziumsókat, ezért nem fagy meg. Egy ólomot és ruténiumot tartalmazó elektródanyag segítségével sikerült elérni, hogy vízelektrolízis során -36°C -on és szén-dioxid-atmoszférában is oxigén fejlődjön az anódon. A kvantitatív eredmények szerint az oxigén-előállítás energiahatékonysága mintegy huszónötszöröse a szén-dioxid-alapú módszerének, ráadásul melléktermékként hidrogén, vagyis könnyen felhasználható energiahordozó is keletkezik.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 117, 31685. (2020)



ELISMERÉS

Szeged új díszpolgára:
Karikó Katalin

Karikó Katalint jelölte Szeged város új díszpolgárának Botka László polgármester. Szeged minden évben egyetlen díszpolgárt avat a város napján, május 21-én. Az Egyesült Államokban élő professzor asszony – akit az első és legmodernebb koronavírus-vakcinát köszönhetjük – elfogadta a felkérést, és személyesen veszi át a kitüntetést. Ahogy a polgármesternek írt válaszelevelében fogalmazott: Szegednek mindenkor kitüntetett helye volt az életében.



Karikó Katalin a Szegeden szerzett ismeretekkel alapozta meg tudományos pályáját. Az egyetem elvégzése után a Szegedi Biológiai Kutatóközpontban kezdett el dolgozni, majd az Egyesült Államokban teljesedett ki kutatómunkája. Karikó Katalin és munkatársai áttörést hoztak a koronavírus elleni harcban. A világon elsőként engedélyezték az általuk kifejlesztett vakcinát, így nem túlzás azt állítani, hogy ezzel a tavalyi év legnagyobb tudományos sikerét érték el.

A Szegedi Tudományegyetem azt jelentette be, hogy Doctor Honoris Causa címet adományoz Karikó Katalinnak. Az egykori szegedi József Attila Tudományegyetemen biológus diplomát és doktori címet szerző alumna elismerését az Egyetemi Doktori Tanács és az SZTE Szenátusa egyhangúlag támogatta. „Kutatóként elsősorban a ribonukleinsav szerkezetének a tanulmányozására és az RNS módosításában rejlő lehetőségeknek a feltárására fókuszált. Az mRNS vizsgálata Karikó Katalin kutatásainak fő tárgya. A szegedi egyetemről indult kutatónő eredményeivel meghatározó mértékben járult hozzá annak kimutatásához, hogy megfelelő módosítással és tisztítással az mRNS hatékonyan használható irányított fehérjetermelésre az élő rendszerekben, amivel sokoldalú terápiás fejlesztések alapjait teremtette meg.

Több évtizedes áldozatos munkájának eredménye 2020-ban a Covid-19 világjárvány idején csúcson sodott ki. A kutatásainak és fejlesztéseinek eredményeire támaszkodó mRNS-alapú vakcina a védőoltások előállításának forradalmian új megközelítését jelenti” – hangsúlyozta az indoklás.

Évfolyamtársam volt, és egyetemistaként ugyancsak a Herman Kollégiumban lakott Karikó Kati. Nagyon szép emlékeket őriz az alma materéről – idézte föl személyes emlékeit az SZTE előző rektora, Szabó Gábor, és elárulta: Rovó László rektor kérésére beszélt Karikó Katalinnal, aki megtisztelőnek tartotta az SZTE Szenátusa elé kerülő előterjesztést.

Szeretettel várjuk ismét Karikó Katalint idehaza családjával együtt.

KT

VISSZHANG

Az MKL 2020. decemberi,
„Klimaváltozás a kémia és a határterületek
szemszögéből” című különszámáról

Rendkívül időszerű téma, és végre vegyészek beszélnek arról, amihez ők értenek legjobban. Nem véletlen, hogy azok a cikkek tet-

szettek a leginkább, melyeket vegyészek írtak. Ezekről mondok rövid véleményt az alábbiakban.

Kezdjük talán az energiával. Tompos András a hidrogén mellett tör lándzsát, mint amely energiahordozó megoldja a szénmentes és ezért szén-dioxidot nem gyártó energiakezelést (gyártás, tárolás, szállítás). Számomra ez nehezen hihető, például azért, mert harmada térfogategységenként az égéshője, mint a metáné. Akkor már a metanolalapú energiatárolásnak több esélye van. De meglátjuk...

Salma Imre a légköri folyamatokban a szén-dioxid által növelt üvegházhatás és a porképződés felmelegedést csökkentő, de egészségkárosító hatását fejt ki sok-sok méréssel és a trendek bemutatásával.

Teljes összefoglalást kapunk Tátrajai Dóra és Pukánszky Béla cikkéből a ma annyira szem előtt lévő műanyagkérdésről. Már az indulástól (biopolimerek) a feldolgozási folyamat környezetterhelésének csökkentésén át a hulladékok újrahasznosításáig mindent felölelő cikkben sok adattal világítják meg a megoldásra váró problémákat.

Keglevich György kifejezetten a preparatív vegyész szemszögéből mutat rá – sok-sok példával – a zöld kémia alapelveire. A példákhoz látszik, hogy foszforkémiával foglalkozik – ránk is fér, hiszen ez nem olyan közismert. Talán egyetlen megállapításával vitakoznék: a foszgén és a trifoszgén CLP-rendelet szerinti veszélyességi besorolása (Acute Tox. 1, Skin Corr. 1B, Eye Dam. 1) semmiben nem különbözik. A gáz és a szilárd anyag kezelése persze eltérő nehézségű, de az ipar számára nem probléma a foszgéngáz biztonságos kezelése több tízezer tonna mennyiségben, sőt egy időben a szállítására is sor került. Míg a trifoszgénből – bár szilárd – jó, ha 100 kg az összes felhasználás Európában. Ez nyilván nem véletlen.

Nagyházi Márton és Tuba Róbert szemléletes ábrán is bemutatja,



hogy mely anyagok milyen mértékben járulnak hozzá az üvegházhatáshoz. Cikkük – utalva más szerzőkre is a cél-számban – összefoglalja az éghajlatváltozás fékezésének kémiai lehetőségeit. Filozofikus hangvételű megállapításokkal vagy zöld példák gyakorlati hasznosíthatóságával talán nem mindig értek egyet, de a végkövetkeztetés nagyon pontos: az egyes emberek gondolkodásmódján ez ügyben is nagyon sok múlik.

Hasonlóan filozofikus cikk, sok kitűnő ábrával Bezegh Andrásé a körforgásos gazdaságról. Érdekes történelmi példák és a végén határozott jövőkép: stabil népesség és ipari ökológiai modell. Nem tudom, egyetért-e: „szaporodjatok és sokasodjatok, töltsétek be a földet... 1 Móz. 28”. (Most vettem észre, hogy a sokasodjatok a biológiai sokféleségre való törekedést (is) jelentheti).

Végül Hancsók Jenő már nem először szólal meg lapunk hasábjain a mobilitás és a környezet viszonyáról. Ez a cikke ragyogóan foglalja össze rengeteg kitűnő ábrával, hogy mit jelent a mobilitás, mibe kerül, mi okozza az üvegházhatást döntően (nem a hatóanyag, hanem az előállítás!). Jövőképeben a realitások talaján mutatja be a már a küszöbünkön álló lehetőségeket.

Nagyszerű volt a kezdeményezés, köszönet érte lapunk felelős szerkesztőjének, Szépvölgyi Jánosnak és minden közreműködőnek.

Körtvélyessy Gyula



MEGEMLÉKEZÉS

Princz Péter (1948–2020)



Princz Péter 1973-ban fejezte be egyetemi tanulmányait a BME Vegyészmérnöki Karán. 1980-ban analitikai kémiából doktori címet szerzett. 1981-ben a Michigani, 1993-ban a Floridai Egyetem posztgraduális képzésén vett részt.

1973 és 1996 között a VITUKI-ban dolgozott különböző tudományos beosztásokban. 1990-ben több kollegájával megalapította az Élő Bolygó Környezetvédelmi Kutató Kft.-t, melynek ügyvezető igazgatója volt.

Szakterülete a környezetvédelemhez kapcsolódó kutatás-fejlesztés volt. Foglalkozott többek között automatikus vízminőségellenőrzéssel, biológiai szennyvíztisztítással és zeolitok környezetvédelmi alkalmazásával. Összeségében 17 hazai és nemzetközi környezetvédelmi K+F projekt munkáit irányította. Kollégáival 19 környezetanalitikai és környezet-technológiai eljárást dolgozott ki és szabadalmaztatott. Innovációs tevékenységéért a Magyar Szabadalmi Hivatal 3 alkalommal tüntette ki a Kiváló Feltaláló cím arany fokozatával.

Alapító tagja és 2014-ig tudományos titkára volt az IMEKO (International Measurement Confederation) környezetvédelmi mérésekkel foglalkozó nemzetközi munkacsoportjának.

1974 óta volt tagja az MKE-nek. 1976-ban lépett be a Környezetvédelmi Analitikai szakcsoportba. 1986 és 1994 között a szakcsoport titkára, 1994-től 2015-ig elnöke volt. Vezetése alatt a Szakcsoport – Környezet-analitikai és Technológiai Társaság (KATT) néven – szakosztállyá alakult 2013-ban. 1991 és 2013 között az MKE színeiben 11 hazai és 2 nemzetközi környezetvédelmi analitikai és technológiai konferenciát szervezett. 1995 és 1999 között az MKE Intézőbizottságának tagja volt. 2000-ben Kiváló Egyesületi Munkáért, 2002-ben Egyesületi Nívódíj kitüntetésben részesült. Több évtizedes egyesületi munkáját az MKE vezetősége 2013-ban Than Károly Emlékéremmel ismerte el.

Távozásra mindnyájunknak fájdalmas veszteség.

Horvai György

HÍREK AZ IPARBÓL

A ChemPass Kft. új technológiát és szoftver-prototípust fejlesztett ki molekulavázak és szintetizálható virtuális vegyülettárak tervezésére

A ChemPass Kft. 2019-ben több mint 73 millió Ft vissza nem térítendő támogatásban részesült a Mikro- és Kisvállalkozások Innovációs Tevékenységének Támogatása című pályázaton. 111 millió összköltségvetésből sikeresen megvalósult az „Automatikus, szabadalmaztatható molekulaváz- és szintetizálható virtuális vegyülettár-tervező, mesterséges intelligenciába beépíthető technológia és szoftver-prototípus kifejlesztése” projekt. A kifejlesztett termékek és a technológia a közeljövőben elérhető lesz a hazai és a nemzetközi piacon.

Az utóbbi években a mesterséges intelligencia minden iparágban hatalmas fejlődésnek indult, és térnyerése a gyógyszeripar-

ban is megkezdődött. A kémiai kreativitás és tervezési tudás azonban hiányzik a mesterséges intelligencia (AI) képességei közül, viszont a technológiának szüksége van olyan hatalmas szabadalmaztatható virtuális vegyülettárakra, amelyekből a mesterséges intelligencia szelektálni és értékelni tud az új molekulák szintetizálásához. A ChemPass Kft.-nél korábban kifejlesztett és nemzetközileg is egyedülálló kémiai tudásbázis és az ahhoz kapcsolódó molekulatervező intelligencia lehetővé tette a vállalat számára a gyakorlatban előállítható molekulák tervezését, automata tervezőmotor kifejlesztését és beépítését a mesterséges intelligencia döntéshozó folyamatainak támogatására.

A szoftver nagymértékben lecsökkenti a szintetikus problémák számát, ami által kiszélesedik a gyógyszerfejlesztési fázisban virtuálisan kiértékelt és rangsorolt vegyülettípusok köre és gyorsul az optimalizációs ciklusidő. Ez számottevő megtakarításokat eredményez, és javíthatja a sikerarányt a preklinikai kutatási fázisban. Emellett a preklinikai gyógyszerkutatást elérhetővé teszi az erőforrásokban szűkölködő szervezetek számára is, akik korábban a magas költségek miatt nem tudtak részt venni ilyen innovációban.

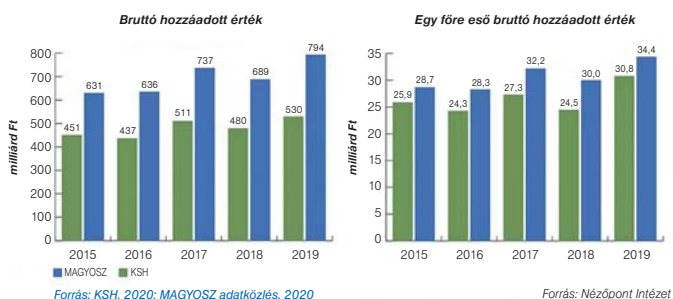
Vegyipari mozaik

Erős növekedést produkált a hazai gyógyszergyártó szektor 2019-ben, egy mutatószám jelzett csak kedvezőtlen trendet – derül ki a Nézőpont Intézet tanulmányából, amely a Magyar tagvállalatok adatközlésére épült. A szövetség háttérbeszélgetésén megszólaló gyógyszergyártó-vezérek szavaiból kiderült: a pandémiával terhelt 2020-as év okozott kihívásokat (többletköltség, ellátásbeli gondok), azonban a tavalyi év is bebizonyította, hogy a szektor válságálló.

A vállalatok által 2020. szeptember végén közzétett pénzügyi beszámolóik, valamint a november végén a KSH által publikált iparági statisztikák háttérben csak mostanra foglalható össze az ágazat gazdasági teljesítménye a 2019-es évről. Erről a Magyaros tagvállalatai megbízásából ismételt a Nézőpont Intézet készített „nemzetgazdasági lábnyom” tanulmányt.

A tanulmányt bemutató tájékoztatón Mráz Ágoston Sámuel, a Nézőpont Csoport vezetője kiemelte: a magyar gyógyszergyártás nagy múltú, nemzeti és külgazdasági szempontból jelenleg is erős és a jövőben is nélkülözhetetlen iparág. A 2019-es adatok szerint a gyógyszergyártás közvetlenül 23 ezer embernek ad munkát idehaza, míg közvetve 53 ezer munkahelyet teremtett.

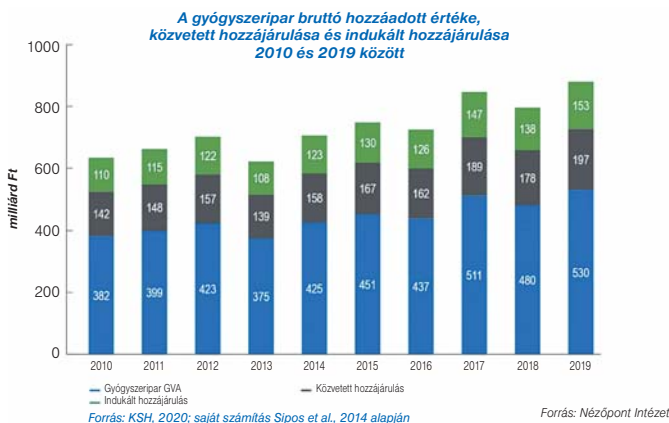
Prezentációjából kiderült, hogy a gyógyszeripar a 2018-as 1027 milliárd forintból 2019-re közel 100 milliárd forinttal meghaladva 1119 milliárd forintra növelte kibocsátását. Az eredményt egy főre vetítve vizsgálva elmondható, hogy a gyógyszeriparon belül 2018-ban egy munkavállalóra 52 millió forint értékű kibocsátás jutott, mely 2019-re 65 millió forintra emelkedett. Ez a stratégiai magyar iparágak közötti versenyben a második legmagasabb érték, a járműipar áll az élen 87,4 millió forinttal.



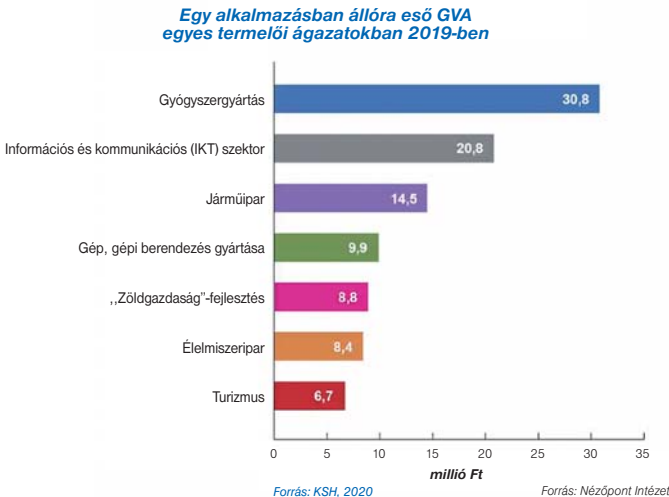


A hazai gyógyszeripar jelentős kibocsátása mellett nem összeszerelő üzem, hanem önálló értéktéremtő, 530 milliárd forintos bruttó hozzáadott értéket termelt, ami 50 milliárd forinttal haladja meg a 2018-as értéket.

Ha a gyógyszeripar 530 milliárdos bruttó hozzáadott értékéhez hozzávesszük azt is, hogy más vállalatokon és a beszállítói iparágon keresztül mennyi közvetett, a munkavállalók pénzköltésein keresztül pedig mennyi indukált hozzáadott értéket generált, akkor még ennél is nagyobb számot kapunk: 197 milliárd forint közvetett és 153 milliárd forint indukált hozzájárulással a gyógyszergyártás teljes hozzáadott értéke 880 milliárd forintnak becsülhető.

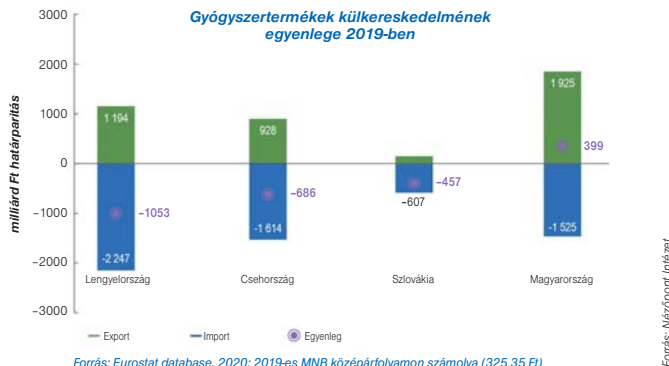


Az egy főre vetített értékekben mutatkozik meg igazán a gyógyszergyártás értéke: 2018-ban egy munkavállalóra 24, míg 2019-ben már 31 millió forint bruttó hozzáadott érték jutott. Ez pedig az első helyen áll a stratégiai ágazatok között.



A gyógyszeripar kiemelkedő teljesítményt nyújt az export terén is, hatszor annyi terméket árusít külföldön, mint idehaza. Ennek köszönhetően szufficiens kereskedelmi egyenlege biztosította vezető szerepét a visegrádi országok között. Vagyis egyedül Magyarországról mondható el, hogy nagyobb értékben exportált gyógyszereket külföldre, mint amekkora értékben importra szorult.

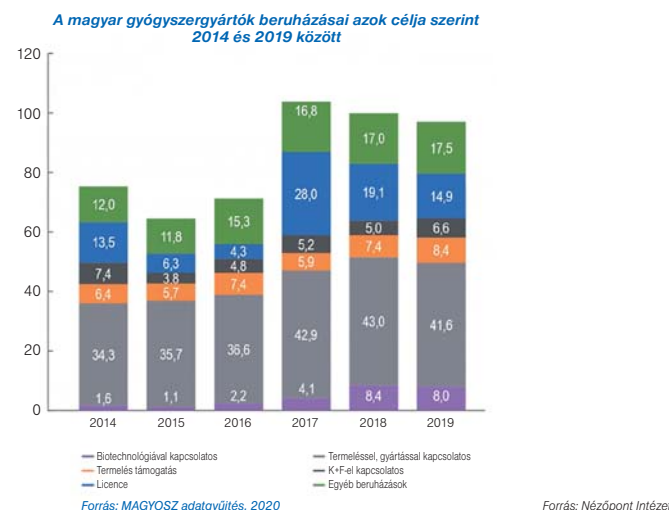
Szintén pozitívum a gyógyszeripar 2019-es évéről, hogy a kutatás-fejlesztési ráfordításai 11 százalékkal emelkedtek egy év alatt. 2019-ben a teljes nemzetgazdasági K+F ráfordítás 10 százalékát adták a gyógyszergyártók ráfordításai, míg a feldolgozóiparon belül 29 százalékot. A Magyarországi Adatközlő alapján a gyógyszeriparban dolgozók 15 százaléka dolgozik K+F munkakörben. A KSH adatai alapján ez a 2507 munkavállaló a teljes nemzetgazdaságban K+F munkakörben foglalkoztatottak 7, míg



a feldolgozóiparban K+F munkakörben foglalkoztatottak 16 százaléka. A tanulmányhoz adatot szolgáltató 16 Magyaros-tagvállalat közlése alapján a vállalatok 14 997 teljes állású munkavállalójának 43 százaléka felsőfokú végzettséggel, míg 48 százaléka középfokú végzettséggel rendelkezik.

A 2019-es évben volt azonban egy figyelmeztető jel: elmaradt a beruházások növekedése az iparágban.

A tanulmány és a 2020-as év is azt mutatja, hogy a szektor rezisztens a válságokra.



2020-ban a vitaminkészítmények értékesítése növekedett minden tagvállalatnál, a járvánnyal összefüggésben.

Sok hatóanyag és nyersanyag érkezik külföldről és a pandémia kitörésekor a határok lezárása és a torlódás, valamint a repülőjáratok számának csökkenése okozott kihívást az ellátásban. A gyógyszeripar nem nagy volumenben, de nagy értékben importál, és jellemzően ezeknek a termékeknek a behozatalát kereskedelmi repülőjáratokkal oldják meg. Márciustól azonban ezek a lehetőségek megszűntek, míg a teherjáratok zsúfoltak voltak. Sok országban olyan karantén és kijárási korlátozás volt, amelyek a kiszolgáló személyzet mozgását is korlátozták. Ezt az időszakot a készletekkel áthidalták, valamint alternatív útvonalat és beszállítókat kerestek. A helyzet azonban felhívta arra a figyelmet, hogy Európa és az Egyesült Államok mennyire kiszolgáltatott az ázsiai import felé. (portfolio.hu)



20 éves az Egis vietnami irodája. Mára az Egis is szerepel a Vietnamban működő külföldi cégek Top50-es listáján.

Az Egis vállalatcsoport 2000-ben nyitotta meg kirendeltségét a délkelet-ázsiai országban. Az Egis Vietnam az Egis egyik legfiatalabb leányvállalata, mely a maga nemében különleges, hiszen



a régió más országaiban partnereiken keresztül értékesítik készítményeiket. Mára a közel 100 milliós népességű ország legnagyobb és legforgalmasabb városában, Ho Si Minh-városban, illetve a fővárosban, Hanoiban is működik Egis-iroda.

Az Egis Vietnam nagy fejlődésen ment keresztül az elmúlt két évtized során, a fő célkitűzés azonban változatlan maradt: kiváló minőségű, megbízható gyógyszerekkel hozzájárulni a távoli ország betegeinek gyógyulásához is. A Vietnámban elérhető Egis-termékek a szív- és érrendszeri problémák, a központi idegrendszerrel, illetve légzőrendszerrel kapcsolatos betegségek kezelésében segítenek, és egyre erősebb a vény nélkül kapható (OTC) portfólió is.

Vietnam egészségügyi szabályozása, gyógyszer-támogatási rendszere több ponton eltér az magyarországitól. A vényköteles termékek erőteljesen jelen vannak a piacon: szigorú előírások vonatkoznak rájuk, ugyanakkor kizárólag ezek a termékek részesülnek állami támogatásban. Az Egis ezt szem előtt tartva alakítja ki stratégiáját. Vietnam ezek mellett egy olyan ország is egyben, ahol a természetes gyógymódok nagy szerepet játszanak az emberek életében, így a teákra, gyógyfűvekre is hatalmas a kereslet.

Az Egis vállalatcsoport 17 külföldi leányvállalatánál és kereskedelmi képviselőjén mintegy 1300 kolléga dolgozik. Az Egis Vietnámon kívül a többi kirendeltség főként a közép-kelet-európai régióban és a volt FÁK-országokban működik, az Egis-termékek a világ 60 országában érhetők el.



A Sanofi országos „Top Employer 2021” minősítést kapott Magyarországon. A Sanofi emellett „Globális Top Employer” tanúsítványt kapott 4 világrégió (Ázsia és a csendes-óceáni térség, Európa, Latin-Amerika és a Közel-Kelet) 24 országában szerzett helyi minősítésének köszönhetően. A vállalat egyike annak a mindössze 16 munkáltatónak az egész világon, amelyek kiemelkedő HR-szabályzatuk és -gyakorlataik miatt részesültek a Top Employers Institute elismerésében.



A legkiválóbb munkáltatóknak járó „Top Employer” tanúsítványt a Sanofi azzal érdemelte ki, hogy megbízható, következetes és munkavállaló-központú stratégiájával elkötelezetten törekszik arra, hogy a lehető legjobb, emberközpontú HR-gyakorlatok kialakításával a világ egyik legvonzóbb vállalatává váljon.

A Top Employers Institute a legjobb HR-gyakorlatokat értékelő HR Best Practices felmérésére támaszkodva vizsgálta, hogy milyen előnyöket kínál a Sanofi a munkavállalóinak. A 6 HR-területre kiterjedő felmérés 20 témakört érint, ezek közé tartozik többek között a munkavállalói stratégia, a munkakörnyezet, a tehetségek toborzása, a tanulás, a munkavállalói jóllét, valamint a sokszínűség és befogadás.

A globális tanúsítvány bizonyítja a Sanofi elkötelezettségét amellett, hogy olyan nagyszerű munkahelyi kultúrát alakítson ki, amely segíti a munkavállalókat a kiteljesedésben és hozzájárul ahhoz, hogy globális szinten valóra váltsák a számukra kínált értékanálzatot.

Rászoruló embereknek segít a Béres Gyógyszergyár. A cég 30 000 üveg Béres Cseppet adományoz a koronavírus okozta járvány idején. Az 50 580 000 Ft értékű termékadomány az NHKT



karitatív szervezeteihez – Katolikus Karitás, Magyar Máltai Szeretetszolgálat, Baptista Szeretetszolgálat, Magyar Református Szeretetszolgálat, Magyar Vöröskereszt és Ökumenikus Segélyszervezet – jut el.



Nemzetközi elismerést kapott az SZTE Alma Mater. A világ legkiválóbb egyetemeinek alumni hálózatait összefogó és támogató cég, a Graduway tüntette ki a Szegedi Tudományegyetem öregdiák-szervezetének munkatársait a kiemelkedően sikeres, hét éve működő Alumni Mentorprogramért.

A brit székhelyű cég olyan nemzetközileg élen járó egyetemek alumni közösségeinek építését is segíti, mint például az Oxfordi Egyetem, a Kaliforniai Egyetem (UCLA) a Tulane Egyetem, a University College London (UCL) és a boulderi Coloradói Egyetem.



Az SZTE Alma Mater Alumni Mentorprogramja nemzetközileg is kiemelkedő mentorprogram, amivel a Szegedi Tudományegyetem jelenlegi hallgatóit támogatják szakmai kérdésekben és a munkaerőpiacon történő elhelyezkedésben az egyetemen végzett sikeres szakemberek. A program 2014 tavaszán indult, azóta 195 mentor és több száz mentorált vett részt rajta, a Graduway által fejlesztett www.uniszegedalumni.com honlap segítségével pedig további 224 potenciális mentor jelezte segítségnyújtási szándékát 2020 áprilisa óta.

Az Alumni Mentorprogram legfőbb célja, hogy az SZTE-s hallgatók a szakmai gyakorlatukon kívül is értékes tapasztalatokat szerezhessenek a munkaerőpiacon, kiépítsék kapcsolati hálójukat, és bővítsék az egyetemen megszerzett tudásukat. A mentorok a program segítségével ugyanakkor kapcsolatban maradhatnak alma materükkel, gondoskodhatnak a cégek munkaerő-utánpótlásáról, és támogatják a felnövő generáció szakmai előmenetelét és személyiségfejlődését. A mentorprogram a hallgatók körében igen nagy népszerűségnek örvend, hiszen a korlátlan alkalmakkal felvehető kurzus keretein belül személyesen és egye-



dülálló módon kérhetnek tanácsot a munkaerőpiacot jól ismerő sikeres szakemberektől.



Pilot kutatólabort épít a Debreceni Egyetem. Mintegy négy-milliárd forintból alakít ki biotechnológiai pilot kutatólaboratóriumot a Debreceni Egyetem. A kutatás és gyártás 2023-ban indulhat meg a létesítményben, amely nagyban elősegíti a Debrecenben megépülő Nemzeti Oltóanyaggyár létrehozását.

A Debreceni Egyetem a biotechnológia minden területén – piros biotechnológia: orvosi, fehér biotechnológia: környezetvédelmi, zöld biotechnológia: agrobiotechnológia – végez mélyreható kutatásokat és képez szakembereket, akik hasznos tudással ren-



delkeznek az ipar számára is. A pilot kutatólaboratórium megvalósításakor ezt a kutató-, oktatórendszert is hasznosítja az egyetem.

A létesítmény alapkővét 2020. június 9-én tették le a Vezér utcai 70 hektáros egyetemi ipari parkban. Az 1248 négyzetméter bruttó alapterületű kutatólaboratórium két egymástól elválasztott területen vírus- és baktériumalapú biológiai hatóanyagok előállítására és tárolására, valamint kis szériás kísérleti célú vakcinagyártásra is alkalmas lesz. Az épületben kutatóhelyiségek és irodák kapnak helyet. A laboratóriumok a high-tech biotechnológiai iparág legmodernebb technológiai, minőségügyi és kivite-
li sztenderdjeinek felelnek meg.

A 2023 őszére elkészülő laboratórium 2. biológiai biztonsági szintnek megfelelő (BSL2 – Biosafety Level 2) munkakörnyezetben üzemel, a jelenleg érvényben lévő GMP (Good Manufacturing Practice – Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlat) rendszerében.

A létesítményt a termelési feladatok, a technológiai folyamatok és a szigorú szakmai, valamint biztonsági szabályoknak megfelelően kellett megtervezni. A tervezett technikai felszereltség biztosítja a flexibilis fejlesztést és kísérleti gyártást, amely segítségével könnyebben igazítható az üzem termelése a fellépő igényekhez.

A kutatólaboratórium a GINOP „Pilot kutatólaboratórium létrehozása a Debreceni Egyetemen” elnevezésű pályázat keretein belül valósul meg.

Ritz Ferenc összeállítása

MKE-HÍREK

Jelölések egyesületi díjakra

Hagyományosan az MKE éves rendes Küldöttközgyűlésén, 2021 májusában kerül sor az egyesületi elismerések kiosztására. Az MKE Alapszabálya IV. 7.§ (2) bekezdése szerint: „Egyesületi elismerésre vonatkozó javaslatot tehet a szakosztály (ezen belül szakcsoport), a területi szervezet vagy a munkahelyi csoport vezetője a szervezet vezetőségének javaslata alapján, valamint az Egyesületnek (Az Alapszabály) 20.§ (1) bekezdésében felsorolt bármely vezető tisztségviselője.” Utóbbiak az elnök, az alelnökök, a főtitkár, a főtitkárhelyettesek, az Intézőbizottság tagjai, a Felügyelő Bizottság elnöke és tagjai, az Etikai Bizottság elnöke és tagjai, valamint az ügyvezető igazgató.

Jelölés az MKE Díjszabályzat 2. melléklete szerinti JAVASLATI LAP kitöltésével tehető, amely letölthető az MKE-honlap (www.mke.org.hu) „Díjak, díjazottak → Díjszabályzat → MKE Díjszabályzat 2.melléklet” menüből.

Javaslatok a következő elismerésekre tehetők:

Than Károly Emlékéremre olyan MKE-tagra vonatkozóan, aki az egyesületi élet fejlesztésében több éven át kiemelkedő tevékenységet fejtett ki.

Pfeifer Ignác Emlékéremre olyan MKE-tagra vonatkozóan, aki a vegyiparban (beleértve a gyógyszeripart) hosszú ideig (minimum 20 év) példamutató és eredményekben gazdag munkájával valamely iparág, vállalat vagy vezetése alatt álló részleg fejlődését számottevően elősegítette.

Preisich Miklós-díjra olyan MKE-tagra vonatkozóan, aki az egyesületi életben és a vegyiparban (beleértve a gyógyszeripart) hosszú évekig kiemelkedő tevékenységet folytatott.

Kiváló Egyesületi Munkáért oklevélre olyan MKE-tagra vo-

natkozóan, aki kiemelkedő társadalmi munkát végez az Egyesületben és minimum 5 éve (megszakításmentesen) tag.

Wartha Vince Emlékéremre olyan MKE-tagra vonatkozóan, aki *írásos pályázattal* bizonyítja, hogy a vegyészmérnöki alkotás terén kiemelkedő tevékenységet fejtett ki. A pályázatot több MKE-tagból álló csoport is benyújthatja. A pályázati feltételek az mke.org.hu honlapon olvashatók.

Náray-Szabó István Tudományos Díj a kémia tudományában kifejtett kiemelkedő munkásságért adományozható. Aki az előző években már tett javaslatot, kérjük, erősítse meg azt, vagy a javaslati lapon ismételtel nyújtsa be.

Kálmán Alajos Tudományos Díj. Az MKE Kálmán Alajos Széchenyi-díjas kémikus emlékére tudományos díjat alapított azon kutatók elismerésére, akik a szerkezetkutatás területén az elmúlt 5–10 évben kiemelkedő eredményeket értek el. A díj odaítélése hároméves ciklusokban történik. A díjat befogadta az Európai Krisztallográfiai Szövetség, így a három évből ket-
tőben nemzetközi díj kerül átadásra. A javaslatlétel (a jelölt egy-két oldalban összefoglalt szakmai bemutatása és publikációs listája alapján) és a díj odaítélése az MKE Díjszabályzata szerint folyik.

Hermecz István Díj és Emlékplakett „A gyógyszeripar fejlődéséért”. A díjat az MKE és a Sanofi alapította. Célja Hermecz István, a Chinoi-Sanofi meghatározó személyisége emlékének megőrzése, a gyógyszeriparban elért jelentős eredmények elismerése. A díjazott a gyógyszeriparban vagy kutatóhelyen dolgozó vegyész, vegyészmérnök vagy gyógyszerész lehet. Személyét az MKE-nek benyújtott ajánlás alapján az MKE Tudományos és Műszaki Bizottsága választja ki. Ajánlást tehet minden szakosztály, területi szervezet vagy munkahelyi csoport vezetője a szervezet vezetőségének javaslata alapján, valamint az Egyesületnek az alapszabály 20.§ (1) bekezdésében felsorolt bármely vezető tisztségviselője.



A jelölések beküldési határideje: 2021. március 31.

A kitöltött JAVASLATI Lap, illetve a Wartha Vince Emlékéremre történő jelölés pályázata beküldhető:

Elektronikusan, e-mail: androsits@mke.org.hu

Levélben: Magyar Kémikusok Egyesülete (1015 Budapest, Hattyú u. 16.), ahol személyesen is leadható(k) a jelölés/jelölések.

Az MKE-tagsággal kapcsolatban felvilágosítással tud szolgálni Süli Erika (MKE Titkárság).

Rendezvéynaptár – 2021

április 9–11.	LIII. Irinyi János Középiskolai Kémiaverseny – döntő	Debrecen
május	Közgyűlés „Varázslatos kémia” nyári tábor	Budapest

Előfizetés a Magyar Kémiai Folyóirat 2021. évi számaira

A Magyar Kémiai Folyóirat 2021. évi díja fizető egyesületi tagjaink számára 1400 Ft. Kérjük, hogy az előfizetési díjat a tagdíjjal együtt szíveskedjenek befizetni. Lehetőség van átutalással rendezni az előfizetést a Titkárság által küldött számla ellenében. Kérjük, jelezzék az erre vonatkozó igényüket!

Köszönetet mondunk mindenkinek, aki 2020-ban kettős előfizetéssel hozzájárult a határon túli magyar kémikusoknak küldött Folyóirat terjesztési költségeihez. Kérjük, aki teheti, 2021-ben is csatlakozzon a kettős előfizetés akcióhoz.

MKE egyéni tagdíj (2021)

Kérjük tisztelt tagtársainkat, hogy szíveskedjenek gondoskodni a **2021. évi** tagdíj befizetéséről. A tagdíj összege az egyes tagdíjkategóriák szerint az alábbi:

- alaptagdíj: 10 000 Ft/fő/év
- nyugdíjas (50%): 5000 Ft/fő/év
- közoktatásban dolgozó kémiatanár (50%): 5000 Ft/fő/év
- ifjúsági tag (25%): 2500 Ft/fő/év
- gyesen lévő (25%): 2500 Ft/fő/év

Tagdíjbefizetési lehetőségek:

- banki átutalással (az MKE CIB banki számlájára: 10700024-24764207-51100005)
- az MKE Titkárságán igényelt csekken (mkl@mke.org.hu)
- személyesen (MKE-pénztár, 1015 Budapest, Hattyú u. 16. II/8.)

Banki átutalásos és csekkes tagdíjbefizetés esetén a **név, lakcím, összeg rendeltetése** adatokat kérjük jól olvashatóan feltüntetni.

Ahol a munkahely levonja a munkabérből a tagdíjat és listás átutalás formájában továbbítja az MKE-nek, ez a lista szolgálja a tagdíjbefizetés nyilvántartását.

★

Tájékoztatjuk, hogy 2021-től a **Magyar Kémikusok Lapja** nyomtatott változatát csak azok a tagjaink kapják meg, akik 7000 Ft-tal hozzájárulnak a Lap megjelenéséhez és postázásához. Kérjük, ha az on-line hozzáférés mellett a nyomtatott példányt is szeretné megkapni, küldje el nevét és címét az Egyesület Titkárságának (1015 Budapest Hattyú u. 16. 2/8., e-mail: mkl@mke.org.hu).

Tájékoztatjuk tisztelt tagtársainkat, hogy a

személyi jövedelemadójuk 1 százalékának felajánlásából idén 777 010 forintot

utal át a NAV Egyesületünknek.

Köszönjük felajánlásait, köszönjük, hogy egyetértene a kémia oktatásáért és népszerűsítéséért kifejtett munkánkkal. A felajánlott összeget ismételtlen a hazai kémiaoktatás feltételeinek javítására, a Középiskolai Kémiai Lapok, az Irinyi János Országos Középiskolai Kémiaverseny, valamint a 2020-ban tizenkettedszer megrendezett Kémiatábor egyes költségeinek fedezésére használtuk fel, valamint arra a célra, hogy kiadványaink (KÖKÉL, Magyar Kémikusok Lapja, Magyar Kémiai Folyóirat) eljussanak minél több, kémia iránt érdeklődő határon túli honfitársunkhoz.

Ezúton is kérjük, hogy a 2020. évi SZJA bevallásakor – értékelve törekvéseinket – éljenek a lehetőséggel és személyi jövedelemadójuk 1%-át ajánlják fel az erre vonatkozó Rendelkező Nyilatkozat kitöltésével.

Felhívjuk figyelmüket, hogy akinek a bevallás pillanatában adótorozása van, az elveszíti az 1% felajánlásának a lehetőségét!

Az MKE adószáma: 19815819-2-41

Felhívjuk szíves figyelmüket, hogy amennyiben a NAV készíti el az adóbevallásukat, úgy külön kell nyilatkozni az 1 százalékról.

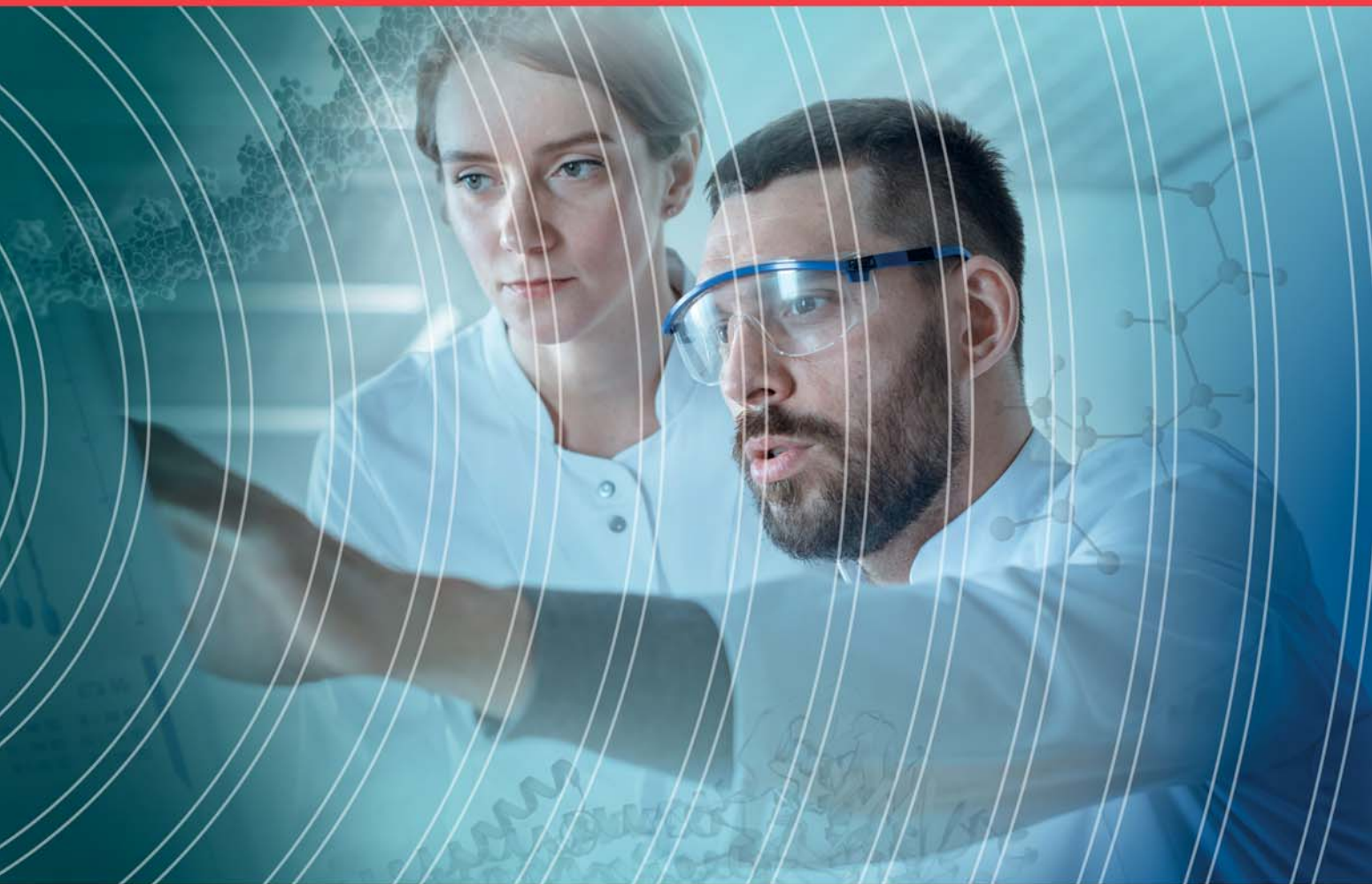
Terveink szerint 2021-ben az így befolyt összeget ismételtlen a hazai kémiaoktatás feltételeinek javítására, a Középiskolai Kémiai Lapok, az Irinyi János Országos Középiskolai Kémiaverseny, valamint 2021-ben tizenharmadszor szervezendő Kémiatábor egyes költségeinek fedezésére használjuk fel.

Továbbra is céljaink közé tartozik, hogy kiadványaink (KÖKÉL, Magyar Kémikusok Lapja, Magyar Kémiai Folyóirat) eljussanak minél több kémia iránt érdeklődő határon túli honfitársunkhoz.

HUNGARIAN CHEMICAL JOURNAL LXXVI. No. 3. March

CONTENTS

<i>Vaccines to free us from SARS-CoV-2 pandemic</i>	66
ERNŐ DUDA	
<i>Antiviral treatment for Covid-19 infection</i>	71
GYÖRGY MIKLÓS KESERŰ	
<i>Heating solutions in sugar industry</i>	74
ANTAL ZÁDORI	
<i>The glory, decline and revival of combinatorial chemistry, and its impact on modern pharmaceutical research. Part I</i>	76
GYÖRGY DORMÁN	
<i>Celebrating the 75th volume of the Journal</i>	
<i>An original article by Péter Mátyus and a comment by</i>	
ILONA BUZÁS	83
<i>Cloud poking</i>	
<i>It's a vaccine, not an antifreeze liquid!</i>	85
DEZSŐ CSUPOR	
<i>A "newcomer" nerve agent</i>	86
<i>Prevention against house dust mites with functional textiles</i>	88
CSABA KUTASI	
<i>In memoriam Gyula Parlagh</i>	91
PÉTER TÖMPE	
<i>Bits of reminiscences from our simultaneous grants in Bonn with my friend Márton Kajtár</i>	92
PÁL SOHÁR	
<i>Chembits</i>	94
GÁBOR LENTE	
<i>News of the Month</i>	96



Lépje át a határokat

eddig elérhetetlen LC/MS teljesítménnyel

Teljesen új lehetőségek nyíltak meg a komplex analitikai kihívások megoldásában, a kis- és nagymolekulák világában egyaránt. A Thermo Scientific™ Orbitrap™ Tribrid™ nagyfelbontású, nagy tömegpontosságú tömegspektrométerek ötvözik a kiemelkedő szelektivitást, érzékenységet, sebességet és kombinálhatóságot, ezzel lehetővé téve a kimutatási határok, a mennyiségi meghatározás és az ismeretlen komponensek azonosításában eddig ismert korlátok jelentős túllépését. A Tribrid™ tömegspektrométerek három analizátor típus, a kvadrupol, a lineáris ioncsapda és az Orbitrap™ előnyeit kombinálva teljesen egyedi mérési üzemmódok alkalmazását teszik lehetővé.



Thermo Scientific™ Orbitrap
Eclipse™ Tribrid™ MS



Thermo Scientific™ Orbitrap
Fusion™ Lumos™ Tribrid™ MS



Thermo Scientific™ Orbitrap
ID-X™ Tribrid™ MS

További információk: thermofisher.com/tribrid

Kizárólagos képviselő:

UNICAM Magyarország Kft.
1144 Budapest, Kőszeg utca 25.
Telefon: +36 1 221 5536
E-mail: unicam@unicam.hu
Web: www.unicam.hu

UNICAM