

Egy nagy magyar peptidkémikus

Rendhagyó megemlékezés Bajusz Sándorról

MEDZIHRADESKY Kálmán*, professor emeritus

ELTE TKK Kémiai Intézet, 1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/A

Bajusz Sándor 2013 Karácsonya előtt néhány nappal távozott el szerettei köréből. Halála nem volt váratlan, súlyos betegség előzte meg. Temetése nem volt, szűk családi és baráti körben búcsúztatta el a hamvait beszentelő lelkész. Néhány hétre rá rövid nekrológot írtam a Biokémia hasábjain, érdemeit méltató megemlékezés azonban azóta sem hangzott el róla. Ezt szeretném pótolni most, s címében azért választottam a rendhagyó jelzőt, mert tartalmában is azt szeretném kifejezni, hogy számomra ő nemcsak egy nagy kémikus, de hatvan évvel ezelőtt létrejött barátságunk részese is volt. S ezért érzem úgy, hogy nem nagy vétek Bajusz Sándort – talán következtetlenül – néha csak Sándornak, vagy éppenséggel Sanyinak szólítani.

Bajusz Sándor 1931-ben született Magyaróváron. Édesapja Műgyetemet végzett gépészmérnök volt, de a gazdasági válság következtében állását többször is változtatni kényszerült s így Sándor nagyszülei házában, Tamásiban cseperedett fel, ott járt elemi iskolába is. Szülei 1942-ben a pécsi Pius kollégiumba írták be, ez az intézmény gimnázium és internátus volt, Sándor pedig ennek a lakója az 1948 évi államosításig. A gimnázium Janus Pannonius néven működött tovább, Sándor ott érettségizett 1950-ben.

Még a középiskolában akadt a kezébe a korosztályunk számára annyira emlékezetes „kis Gróh”, Gróh Gyula professzor Általános kémia, Szervetlen kémia és Szerves kémia című trilógiája, mely Sándor számára is sorsdöntőnek bizonyult: érettségi után a budapesti ELTE Természettudományi Karára jelentkezett vegyész hallgatónak. 1950-et írtunk, s aki akkor ismerte az egyetemi felvételi vizsgák rendjét – magam éppen abban az évben szereztem ott a diplomámat – tisztában volt azzal, hogy a felvételnél nem a hivatástudat, hanem a származás a fontos. A jezsuita gimnázium és a mérnök apa nem volt jó ajánlólevél: Sándor kérelmét helyhiány miatt elutasították, s átirányították a Szegedi Egyetem biológiai-kémia tanári szakára.

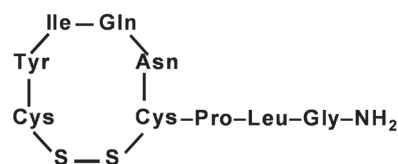
Ezen a szakon azonban kevés volt a kémia, s így Sándort rövid idő múlva már a fizika-kémia szakon találjuk, sőt, a szerves kémiát már a vegyészekkel együtt hallgathatta Fodor Gábor professzor előadásában. Ekkor kezdődött igazi tanulmányi karrierje, az Alkalmazott Kémiai Tanszéken externista lett (a Tanszék vezetője Gerecs Árpád professzor), majd demonstrátor kevéske fizetéssel, némi kutatómunka (de már három társszerzőséggel) és egy ígérettel Gerecstől, hogy diplomája megszerzése után állást kaphat a Gyógyszeripari Kutatóintézetben, melynek akkor éppen Gerecs volt az igazgatója. Szép jövő, de közbejött néhány hónap katonaság és a diplomának megfelelő tanári munka

a körmendi gimnáziumban. Aztán 1955 júniusától Gerecs Árpád meghívására Bajusz Sándor már a Gyógyszeripari Kutatóintézet tudományos segédmunkatársa. Közvetlen főnöke Bodánszky Miklós, aki akkoriban az oxitocin szintézisével foglalkozott, s ebbe a munkába vont be a frissen végzett kémia-tanárt. Ki gondolta volna akkor azt, hogy a peptidek szintézise az egész életén végigvonuló, örök szerelmeta és sikeres tudományterülete lesz!

OXITOCIN

Az oxitocin a hipofízis hátsó lebenyének peptidhormonja, mely a tejképződést és a méh-összehúzódnást stimulálja. A Richter Gyógyszergyár az állati hipofízisből nyert anyagot, a Glanduritint már 1912 óta forgalmazta, ez azonban, mint organoterápiás termék, kémiaiilag nem egységes, tartalmazhatta a hasonló szerkezetű, de más biológiai hatású vazopresszint is. Egy szintézissel előállított vegyületnél ez a veszély nyilván nem állhat fenn.

Az oxitocin szintézisét DuVigneaud már 1954-ben publikálta. Eljárását javított módszerekkel és méretnövelésre alkalmas technikával Bodánszky 1955-ben megismételte, s a szintézist már Bajusz Sándor közreműködésével fejezte be. Bodánszky azonban 1957 januárjában emigrált, s az elkészült terméket is magával vitte. Sándor feladata lett a szintézis reprodukciója, most már a Richter gyárban dolgozó Kisfaludy Lajos közreműködésével. Az eljárás gyenge pontja a védett nonapeptid védőcsoportjainak eltávolítása és a szabad merkaptó-csoportokat tartalmazó peptid oxidatív gyűrűzárása volt, mely csupán 10 százalék körüli hatékonysággal volt elvégezhető.



1. Ábra. Az oxitocin szerkezete.

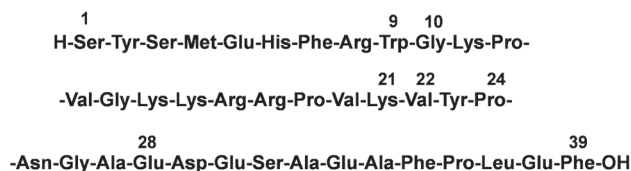
A Gyógyszerkutatónak akkor már Vargha László volt az igazgatója, aki rokoni kapcsolatban volt Bruckner Győzővel, az ELTE Szerves Kémiai Tanszék vezetőjével. Valószínűleg kettőjük közös ötlete volt, hogy ezen a ponton a Tanszék is bekapcsolódjék az oxitocin szintézisébe. Tény az, hogy Sándor megjelent az egyetemen, összeismerkedtünk, néhány héten át kondenzáltuk az ammóniát, adagoltuk a fém nátriumot, s oxidáltuk a redukált peptidet. Jó termék ugyan nem keletkezett, de egy életre szóló barátság igen. Azért a

* e-mail: medzy@elte.hu

végén az oxitocin rentábilis ipari szintézise is megoldódott, de ez már egyedül Sanyi érdeme volt, aki a redukció utáni cikluszárásra dolgozott ki egy javított eljárást.

ADRENOKORTIKOTROP HORMON

Alighanem példa nélküli a magyar szerves-kémiai kutatások történetében az az együttműködés, mely Bajusz Sándor kezdeményezésére jött létre az oxitocin sikeres üzemi szintézise nyomán a Gyógyszeripari Kutatóintézet, a Richter Gedeon Gyógyszergyár és az ELTE Szerves Kémiai Tanszék kémikusai közt egy sokkal bonyolultabb szerkezetű polipeptid-hormon, az ACTH teljes szintézisének megvalósítására. A három intézmény vezetői – Vargha László és Bruckner Győző professzorok, Pillich Lajos főmérnök – jóváhagyták a humán ACTH teljes biológiai hatásával rendelkező, az N-terminális 28 aminosavját tartalmazó fragmens szintézistervét a csoportok közti alábbi munkamegosztással: 1 – 9 (Medzihradszky), 10 – 21 (Bajusz), 22 – 28 (Kisfaludy).



2. Ábra. A humán ACTH aminosavsorrendje.

Az alkalmazott védőcsoport kombinációban uralkodott a nátrium-ammóniás lehasítást igénylő tozil-csoport (1960-at írtunk akkor!), Sanyival egy egész nyarat töltöttünk azzal, hogy a rendszer vízmentességét biztosítsuk, mert irodalmi adatok szerint víznyomok is kötés-hasadási eredményezhettek.

Szabadalmi okokból publikációt nem írhattunk, de a három fragmens szintézisét elmondhattuk 1961-ben a moszkvai peptid-szimpoziumon.

Időközben a CIBA Synacthen néven forgalomba hozta a minden ACTH-ben közös 1-24 fragmenst, s mivel ezzel a 28 tagú peptidünk nem bizonyult volna versenyképesnek, elhatároztuk a humán szekvenciának megfelelő, 1-39-es ACTH szintézisét, s a sikeres szintézist később az időközben módosított aminosav-sorrenddel és korszerűsített szintézismódszerekkel megismételtük.

A szintetikus hormon a Gyárban a Humacthid nevet kapta, mi hárman pedig 1970-ben az Állami Díjat. A peptid gyógyszerre fejlesztését a Richter gazdasági megfontolásokból már nem vállalta. Később – már nyugdíjba vonulása után – Pillich Lajos Bajusz Sándort meghívta egy délutáni teára és akkor mondta el e vigasztaló mondatot: Nektek volt igazatok, a humán ACTH-t forgalomba kellett volna hoznunk.

Az ACTH szintézise után kutatási területünk megoszlott, munkatársaimmal magam a hormon N-terminális felének lipotrop szerkezet-hatás összefüggését vizsgáltuk, s az ugyancsak az ACTH N-terminális tridekapeptidjét

tartalmazó a-melanotropin aktív centrumát határoztuk meg. Sanyi ennél nagyobb fába vágta fejszéjét s nekilátott a humán növekedési hormon szintézisének. A fa túl nagyinak bizonyult, az iránta mutatott érdeklődés túl csekélynek, s figyelme hamarosan új témák felé fordult.

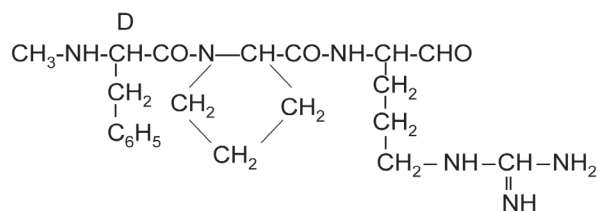
ELEGATRAN

Talán a legszebb szisztematikus szerkezet-hatás összefüggés vizsgálat tükröződik Bajusz Sándor kutatómunkájában, mely egy véralvadásgátló, specifikus trombin-inhibitor, az efegatran felfedezéséhez vezetett.

Mint ismeretes, a véralvadás azzal indul, hogy a plazmában keletkező trombin elhasítja az egyik vérfehérjét, a fibrinogént, a keletkező fibrin pedig gélle polimerizálódva elzárja a vér útját. A folyamat gátlására általánosan használt „vérhigító”, a Syncumar, a trombin keletkezését gátolja, tehát a vér akkor sem alvad meg, ha erre – pl. sérülésnél – szükség volna. Nyilván előnyösebb lenne egy közvetlen trombin-inhibitor, mely a trombin működését gátolja.

Több példa is ismeretes arra, hogy a szubsztrátok hasadó kötésének szekvenciális analógjai körében jó enzim-inhibitorok felfedezésére lehet számítani. A fibrinogén hasadó kötésének közvetlen aminosavsorrendje: -Gly-Val-Arg — Gly-Pro-Arg-, s mivel akkor már ismeretes volt, hogy proteázok gátolhatók a szubsztrát hasadó kötése előtti szekvenciárészből kialakított peptid-aldehiddel, Bajusz a Gly-Val-Arg-aldehidet választotta közelebbi kísérletei kiindulási pontjául. A hatékony inhibitor felfedezését két további felismerés segítette: megfigyelték, hogy a trombin más fehérjét is hasít, de azoknál egy Pro-Arg utáni kötést, s ezért a valin-részt prolinra cserélte, továbbá a glicin helyett D-fenilalanint épített be a molekulába, mert feltételezése szerint a D-konfigurációjú oldallánc erőteljesebb kötődést biztosít az enzimhez. Az új vegyület, a D-Phe-Pro-Arg-aldehid különösen nagy aktivitású trombin-inhibitornak bizonyult. Végül labilitási problémák miatt a terminális fenilalanint N-metil-származékká alakította át. A vegyület gyógyszerre fejlesztését az amerikai Eli Lilly cég kezdte el, s az új inhibitor az Efegatran nevet kapta. A klinikai kipróbálás sikeresen haladt, de három év után a gyárban bekövetkező személyi változás során, azzal a magyarázattal, hogy a készítmény forgalomba hozatala nem jár kellő haszonnal, az üzemestést leállították.

D-MePhe-Pro-Arg-H

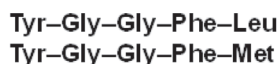


3. Ábra. Efegatran.

A véralvadásgátlóbból így nem lett gyógyszer, de Bajusz Sándor és a vele mindvégig együtt dolgozó Bagdy Dániel hematológust 1992-ben Széchenyi-díjjal jutalmazták.

ENKEFALIN

1975 decemberében nagy felfedezés híre rázta meg a peptides világot, a morfin receptor endogén ligandját keresve patkány agyhomogenátból két morfin hatású, opioid pentapeptidet izoláltak, melyeket C-terminális aminosavjuk után Leu- illetve Met-enkefalinnak neveztek el. Remélhető volt, hogy ezek a peptidok a szervezet saját fájdalomcsillapítói, s mint ilyenek, mentesek lehetnek a morfin káros mellékhatásaitól. Ennek a felfedezésnek nyomán világszerte intenzív kutatás folyt a hipotézis igazolására, s a minden újdonságra éberen figyelő Bajusz Sándor a szervezetben egyébként gyorsan lebomló peptid stabil analógjának felkutatására kezdett kísérleteket.



4. Ábra. A természetes enkefalinok szerkezete.

Végül több koncepciót megcáfolva egy olyan vegyület bizonyult gyógyászati célra is alkalmasnak, melyben az enzimekkel szembeni stabilitás is biztosítható volt (prolinamid a C-terminálison), egyben olyan szubsztituenst is tartalmazott, mely a receptor-kötődést is fokozta (a 2. pozícióban D-metionint tartalmazott), s így még a természetes peptidtől is hatékonyabb analgetikum volt.



5. Ábra. [D-Met²,Pro⁵]-enkefalin-amid.

Hogy a vegyületből a biztató tulajdonságai ellenére sem lett gyógyszer, annak tudható be, hogy a várakozásokkal szemben ez sem volt mentes a morfin mellékhatásaitól.

CETRORELIX

Az LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone) <Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂> szerkezetű decapeptid amid, melyet a később Nobel-díjjal kitüntetett Andrew Schally 1971-ben izolált a hipotalamuszból, meghatározta aminosav sorrendjét és szintézisét is megvalósította. Ez a hormon szabályozza az LH és FSH gonadotrop hormonok kibocsátását a hipofízisben.

Feltételezték, hogy e decapeptid vagy antagonistái használhatók lesznek a nőgyógyászatban, a szülés-szabályozásban és esetleg a rákterápiában is, s ezért széleskörűen foglalkoztak a szerkezet-hatás összefüggések vizsgálatával. A Gyógyszerkutató peptidkutató csoportja sem maradt ki a nemzetközi versenyből. Mindenekelőtt kidolgoztak egy újabb racionális szintézist – ezúttal a Richter gyár támogatását nélkülözve. Ezután a 8. helyzetű arginin funkcióját vizsgálták, annak az ugyancsak bázikus lizinre cserélése harmadára csökkentette ugyan az aktivitást, de az argininnal rokon szerkezetű, de már nem bázikus citrullin beépítésével ez a csökkent aktivitás megmaradt, vagyis a receptorhoz való kötődést nem az arginin erőteljes ionos kapcsolata uralja. Ennek a megfigyelésnek jelentősége tíz esztendő múlva igazolódott be.

Az LH-RH D-konfigurációjú aminosavakat tartalmazó analógjai általában antagonistaként viselkednek. Schally és munkatársai számos ilyen származékot készítettek, s közülük a 6. számú glicin helyett D-arginint (és a szekvencia más helyein egyéb nem természetes aminosavat is) tartalmazó peptid klinikai kipróbálásra került. Schally a vele levelező Bajusz Sándorral közölte, hogy a vegyületet a vizsgálatokból annak ödémakeltő mellékhatása miatt visszavonták, s kérte, hogy Sanyi javasoljon olyan szerkezetet, mely hasonlóan vízdoldékony, nagy hatású, de ödémát nem okoz.

Egy ilyen kérés másnak talán nagyon kellemetlen lett volna, de Sanyi emlékezett olyan irodalmi megfigyelésre, hogy a bázikus Arg-Pro szekvencia fokozza a kapillárisok permeabilitását, s arra is, hogy tíz évvel ezelőtt éppen ő figyelte meg, hogy a bázikus arginin/semleges citrullin csere nem jár aktivitás veszteséssel. Ezek alapján – szinte postafordultával – válaszolta Schallynek, hogy egy D-citrullin beépítése a hatos pozícióba feltehetően megoldja az ödéma-problémát. Sanyi Schally meghívására 1985-ben utazott ki New Orleansba s az új analóg szintézisét – több más származékkal együtt – már ő valósította meg. Az ötlet telitalálatnak bizonyult, a Cetorelix néven forgalomba került, mellékhatás nélküli gyógyszer az első lett a sikeres LH-RH antagonisták között. Bajusz Sándor feljegyzései szerint 2013-ig közel 600 publikáció jelent meg róla a nemzetközi szakirodalomban.



Cpa: 4-klórfeńil-L-alanin
Nal: 3-(2-naftil)-L-alanin
Pal: 3-(3-piridil)-L-alanin

6. Ábra. Cetorelix.

Az már egy anekdota jellegű adalék, hogyan is zajlott a Cetorelix szabadalmaztatása az Egyesült Államokban. Az 1988-ban megtörtént bejelentést a Találmányi Hivatal ugyanis nem fogadta el, arra hivatkozva, hogy a peptid DL-Cit⁶-analógját mások már 1987-ben publikálták. Szerencsére kéznél volt Bajusz Sándornak Schallyhez 1984-ben kelt levele, melyben először szerepelt a D-Cit⁶ szubsztitúcióra vonatkozó javaslat, mellyel így az ötlet elsőbbsége igazolható volt, s a szabadalom megadásának nem volt további akadálya.

A nyugalomba vonuló Bajusz Sándor számára a Gyógyszerkutató Intézet tulajdonos váltása és lassú felszámolása következtében a munkalehetőségek megszűntek, de megmaradt az évtizedek során felgyülemlett szellemi kincs és az a lehetőség, hogy átadhassa tapasztalatait a fiatalabb generációknak. Címzetes egyetemi tanár lett a Szegedi Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében, s önzetlen, önkéntes tanácsadója több intézmény, így az ELTE-n működő MTA

Peptidkémiai Kutatócsoport fiataljainak is. Szűkebb baráti körében gyakoriak voltak a szenvedélyes szakmai viták, de mint a világ egyéb dolgai iránt is nyitott és elkötelezett ember, készséggel vett részt a „világmegváltó” eszmefuttatásokban is.

Társadalmi funkciókat csak a szűk szakterületén vállalt. Éveken át volt elnöke az Akadémia Peptidkémiai Munkabizottságának, nyolc éven át nemzeti képviselője az Európai Peptidkémikusok Társaságának, majd négy éven át a Társaság Tudományos Bizottságának is. E munkája során, évtizedes sikeres peptidkutatói tevékenységének elismeréséül 2002-ben nyerte el legmegbecsültebb kitüntetését, a Rudinger Memorial Award-ot a sorrento-i

konferencián. Saját életútját, filozófiáját és tudományos tevékenységének további részleteit egy vele készült interjúban foglalta össze, mely 2013 szeptemberében, halála előtt néhány hónappal készült az ELTE videostúdiójában (YouTube/ELTE videostudio/Bajusz).

Szomorú szívvel írta róla e megemlékező sorokat az ACTH triumviratus megmaradt utolsó tagja.