

Fotoaktiválható fragmensek előállítása és gyógyszerkémiail alkalmazása

Fajka Lilla, III. évf. kémia alapszak

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar

Témavezetők: **Orgován Zoltán** tudományos segédmunkatárs
TTK Gyógyszerinnovációs Központ
Ábrányi-Balogh Péter tudományos főmunkatárs
TTK Gyógyszerinnovációs Központ

A fragmens alapú gyógyszertervezés egyik legnagyobb kihívása a találatok észlelése, amelyet a gyenge fragmens-fehérje kölcsönhatások okoznak. Az észlelés megkönnyítésére elektrofil vegyülettárakat alkottak meg, a fragmensekhez kapcsolt reaktív kötőelem kovalens kötést tud kialakítani az aminosavak oldalláncaival. Az így létrejött kölcsönhatás miatt nem szükséges nagy érzékenységgű módszerek használata, hanem folyadékromatográfiával kapcsolt tömegspektrometriát lehet alkalmazni. Tudományos diákköri munkám során egy fotoaktiválható vegyülettár előállítása volt a célom, amelyet különböző fehérjecélpontok ellen terveztem tesztelni. A fotoaktiválható vegyülettárak előnye, ellentétben a hagyományos elektrofil vegyülettárakkal, hogy nem csak olyan fehérjecélpontok ellen alkalmazhatóak, amelyek kötőhelye közelében támadható nukleofil aminosavat, például ciszteint tartalmaznak, így kiszélesíthető a célozható fehérjék köre.^[1] A 100 tagú vegyülettár tagjai a kutatócsoport által megalkotott fragmens optimalizálási módszer által lettek megtervezve, hogy a fragmensek hatékonyan lefedjék a kémiai teret.^[2] A vegyülettárat egy leukémiás folyamatokban résztvevő fehérjecélpont, a STAT5B (Signal transducer and activator of transcription) fehérje N-terminálisán teszteltük. A jelölés során 24 találatot kaptunk, azonban a konverzió alacsonynak bizonyult, amelyet a kovalens kötés hatékonyságát javító úgynevezett fotokatalizátor használatával sikerült növelni. A két legjobb találat esetében meghatározták a kötési helyet, amely az N-terminális dimerizációjában részt vevő felület közelében található. A kutatómunkám során egy olyan vegyülettárat állítottam elő, amely megkönnyítette a találatok észlelését, illetve több találatot is adott a STAT5B N-terminálisával szemben, amelynek korábban nem volt ismert liganduma.

[1] E. K. Grant, D. J. Fallon, M. M. Hann, K. G. M. Fantom, C. Quinn, F. Zappacosta, R. S. Annan, C. wa Chung, P. Bamborough, D. P. Dixon, P. Stacey, D. House, V. K. Patel, N. C. O. Tomkinson, J. T. Bush, *Angewandte Chemie - International Edition* **2020**, *59*, 21096–21105.

[2] D. Bajusz, W. S. Wade, G. Satała, A. J. Bojarski, J. Ilaš, J. Ebner, F. Grebien, H. Papp, F. Jakab, A. Douangamath, D. Fearon, F. von Delft, M. Schuller, I. Ahel, A. Wakefield, S. Vajda, J. Gerencsér, P. Pallai, G. M. Keserű, *Nat Commun* **2021**, *12*