

KÉMIA

Fotoaktiválható fragmensek előállítása és gyógyszerkémiai alkalmazása

Fajka Lilla

ELTE TTK Szerves Kémiai Tanszék

lilla.fajka@gmail.com

A fragmens alapú gyógyszertervezés (FBDD) a 21. század egyik meghatározó trendjévé vált a gyógyszerkémiaiában, amely során olyan kis molekulatömegű ligandumokat (~150 Da) azonosít, amelyek biológiailag fontos makromolekulákhoz kötődnek. A fragmens alapú gyógyszertervezés egyik legnagyobb kihívása a találatok észlelése, amelyet a gyenge fragmens-fehérje kölcsönhatások okoznak, az észlelés megkönnyebbítésére elektrofil vegyülettárakat alkottak meg. Kutatómunkám során egy fotoaktiválható vegyülettár előállítása volt a célom, amely esetében, az elektrofil vegyülettárakhoz hasonlóan, a fragmenshez kapcsolt reaktív kötőelem kovalens kötést tud kialakítani az aminosavak oldalláncaival. Az így létrejött kölcsönhatás miatt nem szükséges nagy érzékenységre módosított módszerek használata, hanem folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrométerrel lehet alkalmazni. Továbbá a fotoaktiválható vegyülettárak előnye, ellentétben a hagyományos elektrofil vegyülettárakkal, nem csak olyan fehérjecélpontok ellen alkalmazhatóak, amely kötőhelye közelében támadható nukleofil aminosavat, például ciszteint tartalmaz, így kiszélesítve célozható fehérjék körét. A 100 tagú vegyülettár tagjai a kutatócsoport által megalkotott fragmens optimalizálási módszer által lettek megtervezve, hogy a fragmensek hatékonyan lefedjék a kémiai teret. A vegyülettár egy leukémiás folyamatokban résztvevő fehérjecélpont, a STAT5B (Signal transducer and activator of transcription 5B) fehérje N-terminálisán teszteltük. A jelölés során 24 találatot kaptunk, azonban a konverzió alacsonyának bizonyult, amelyet egy iridium fotokatalizátor használatával sikerült növelni. A kutatómunkám során egy olyan vegyülettárát állítottam elő, amely megkönnyebbítette a találatok észlelését, illetve több találatot is adott a STAT5B N-terminálisával szemben, amelyre eddig még nem ismertek ligandumok.