

SEMMELWEIS EGYETEM
KORÁNYI FRIGYES SZAKKOLLÉGIUM

**XXVII.
KORÁNYI FRIGYES
TUDOMÁNYOS
FÓRUM**

2023. március 17-18.

Rad6 fehérje-fehérje kölcsönhatásainak gátlása peptidomimetikumok és szelektív kovalens inhibitorok segítségével

Nagymihály Bence

SZTE, Általános Orvostudományi Kar, III.

Kulcsszavak: peptidomimetikumok, DNS replikáció, DNS hiba, HPLC

A fehérje-fehérje kölcsönhatások számos olyan patofiziológiai folyamatban játszanak szerepet, melyek befolyásolása terápiás szempontból előnyös lehet, azonban ezen interakciók csupán húsz százaléka támadható kismolekulás hatóanyagokkal. Ezen problémára kutatócsoportunk olyan molekulákban látja a megoldást, melyek képesek a fehérjék felszínét utánozva azokhoz kötődve specifikusan gátolni az interakciókat. Célfehérjénk a Rad6, képes ubikvitinálni a PCNA-t így promótálva a transzlációs szintézist (TLS). A TLS egy DNS hiba tolerancia mechanizmus, ami lehető teszi a hibás DNS lemásolását, így segítve a daganatsejtek túlélését. Fő célom a transzlációs szintézis megakadályozása a Rad6 fehérje gátlásán keresztül foldamerek és kovalens inhibitorok (warhead) segítségével, így egy potenciális tumorelles hatóanyagot kifejlesztve.

A foldamerek olyan kisméretű peptidok, melyek nagyobb felszínnel képesek a fehérjék felszínéhez kötődni, mint a kismolekulás hatóanyagok. A Rad6-on teszteltem egy 100-tagú, UV reaktív fototaggal ellátott foldamer könyvtárat, melyek kovalens kötés kialakítására alkalmasak. A fotofoldameres kísérletek eredményei alapján meghatároztuk a 13 legjobban kötődő molekula kötőhelyét emésztést követő HPLC-MS analízissel, illetve ¹⁵N HSQC-NMR titrálással is. Ezek alapján három főbb kötési régiót azonosítottunk, melyek alapján Fehérje templátolt dinamikus kémiai könyvtár (DCL) kísérleteket végeztünk a kötődő foldamerekkel. A dinamikus rendszerben képződő dimerek közül Rad6 tioészter képződést gátló dimert találtunk.

Emellett teszteltünk egy 24-tagú cisztein szelektív kovalens inhibitor könyvtárat is, melynek fontosságát az adja, hogy a Rad6 csupán egyetlen, az aktív centrumban található ciszteint tartalmaz, így ezen aminosav szelektív gátlása ígéretes lehet. Ezen méréseket HPLC-MS segítségével végeztem.

A leghatásosabb warheadok a Rad6 ellen az izotiocianát, a maleimid és a tiol csoportokat tartalmazó molekulák voltak.

A meghatározott kötőhelyekkel a kezünkben 3D modellezés segítségével megtervezzük és összekapcsoljuk a fragmenseket, hogy egy nagy hatékonyságú és szelektív gátlószert fejlesszünk a Rad6 fehérje ellen, így egy potenciálisan tumor ellens hatóanyagot létrehozva.

Témavezető:

Prof. Dr. Martinek Tamás, Tanszékvezető egyetemi tanár, SZTE Orvosi Vegytani Intézet

Dr. Wéber Edit, egyetemi adjunktus, SZTE Orvosi Vegytani Intézet

Anyagi források: a kutatást a Nemzeti Tudósképző Akadémia programja támogatta az Innovációs és Technológiai Minisztérium pénzügyi hozzájárulásával (FEIF/646-4/2021-ITM_SZERZ).