

Antituberkulotikus hatású vegyületek és humán α_1 -savas glikoprotein kölcsönhatásának spektroszkópai vizsgálata

MedInProt gépidő II pályázat

Bősze Szilvia¹, Horváti Kata¹, Beke-Somfai Tamás², Zsila Ferenc²

¹MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport

²MTA TTK, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, Biomolekuláris
Önrendeződés Kutatócsoport

Stratégiák új hatóanyagjelöltek keresésére

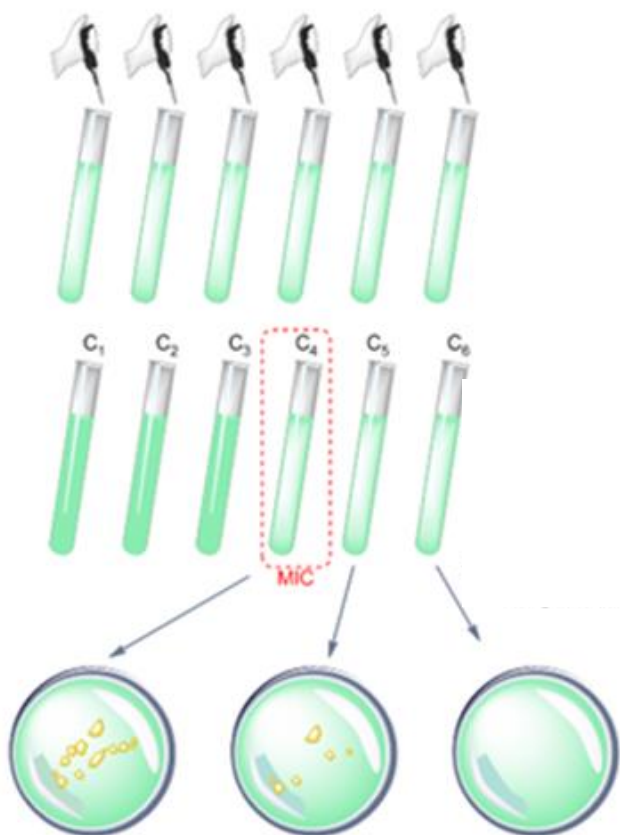
vegyületek
kémiai módosítása

in silico hatóanyag
meghatározás

Szerkezet–hatás összefüggések



Kémiai szerkezet optimalálása



biohasznosíthatóság

toxicitás

szelektivitás

hidrofilitás
lipofilitás

hatás



In silico megközelítés, új hatóanyagjelöltek

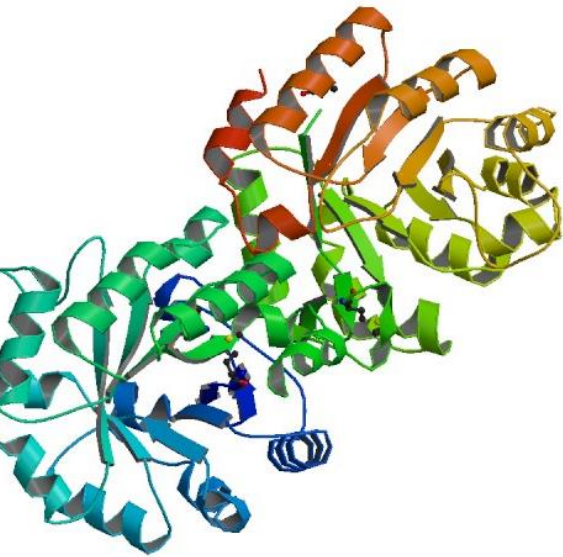
Zinc adatbázis

<http://zinc.docking.org>

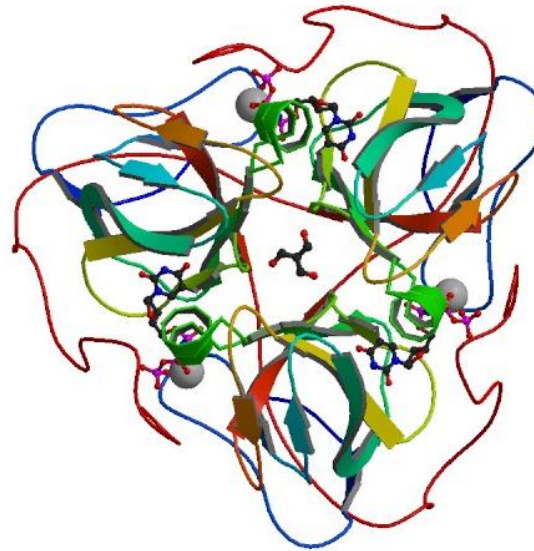
3D szerkezet, RS-PDB

(létfontosságú anyagcsereutak, proteom analízis)

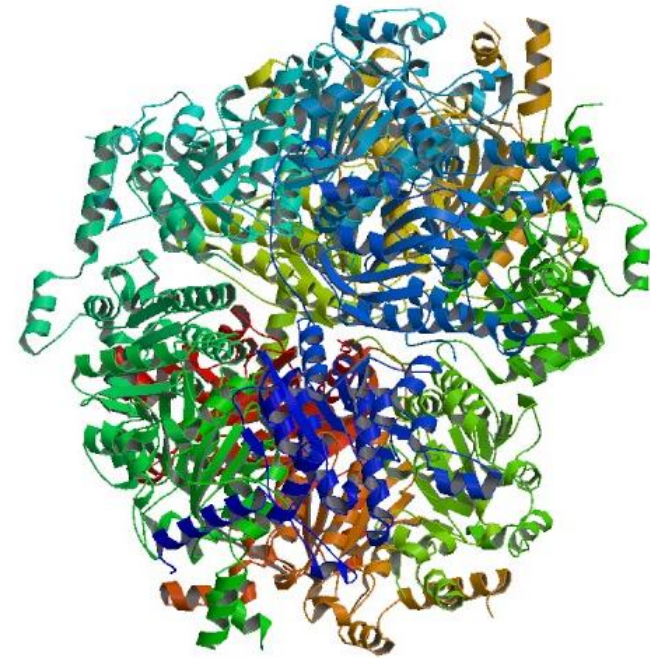
Új dokkolási algoritmus, FRIGATE



PriA (hisA)
(His és Trp bioszintézis)
EC 5.3.1.16; Rv1603; PDB code: 1qo2



dUTPáz
(timidilát bioszintézis, DNS javító mechanizmusok)
EC 3.6.1.23; Rv2697c; PDB code: 2py4



AccD5 (2bzt)
(Ile, Thr, Met, Val és zsírsav bioszintézis)
EC 6.4.1.3; Rv3280; PDB code: 2bzt

Lang D. et al., *Science* (2000) 289, 1546.

Varga B. et al., *Biochem Biophys Res Comm.* (2009) 373, 8.

Holton S.J. et al. *FEBS Lett.* (2006) 580, 6898.

Szabadka Z., Grolmusz V., *Eng Med Biol Soc.* (2006) 1, 5755.

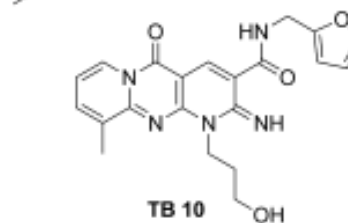
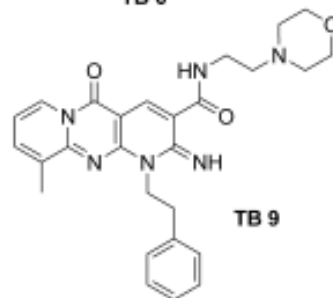
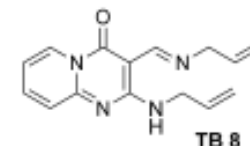
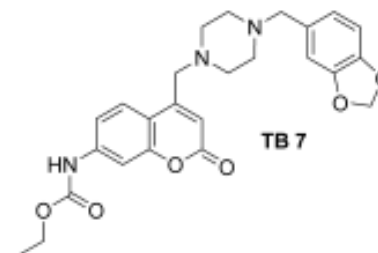
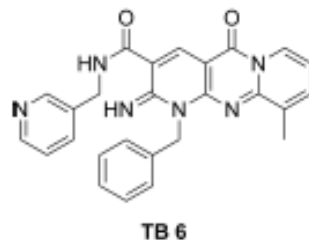
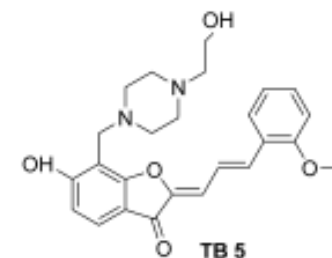
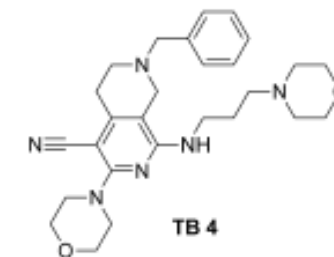
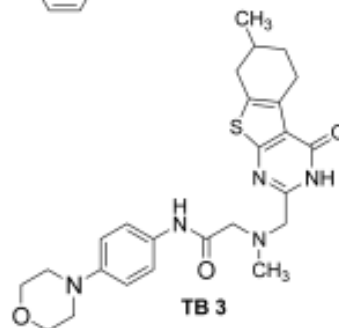
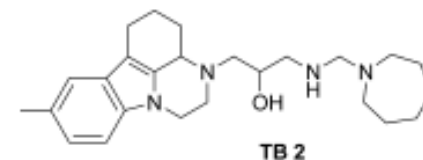
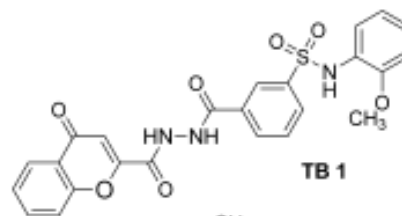
C. Scheich et al., *PLoS ONE* (2011) 6(12), e28428.

Irwin, J. J., Shoichet, B. K. *J. Chem. Inf. Model.* (2005) 45, 177.

In silico hatóanyagjelöltek *in vitro* hatása

Vegyület, kód	MIC ^a (µg/mL)	MIC (µM)
kontrol	nincs gátlás	
isoniazid (INH)	0,16	1,2
norfloxacin	5	15
TB1	25	51
TB2	5	12
TB3	15	31
TB4	30	63
TB5	20	46
TB6	45	100
TB7	25	53
TB8	1	3,7
TB9	45	93
TB10	45	110

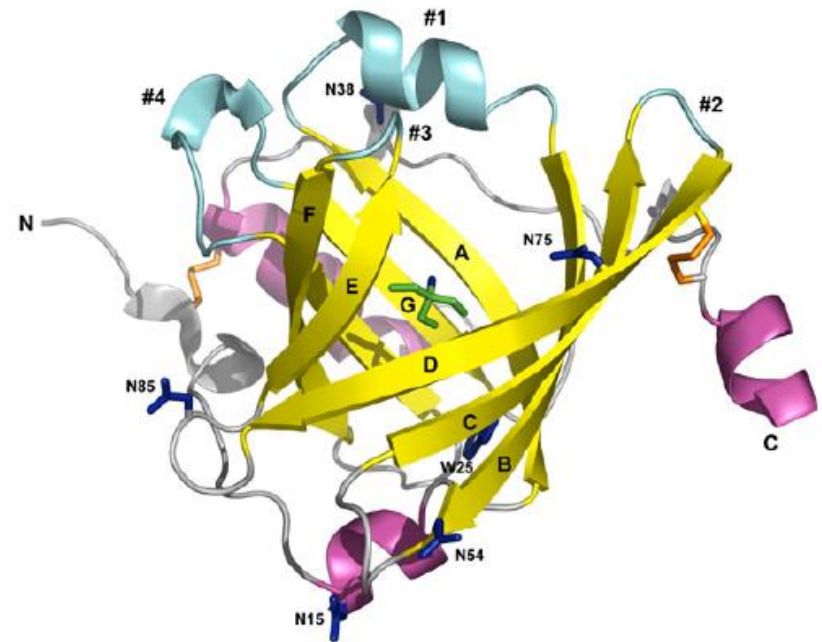
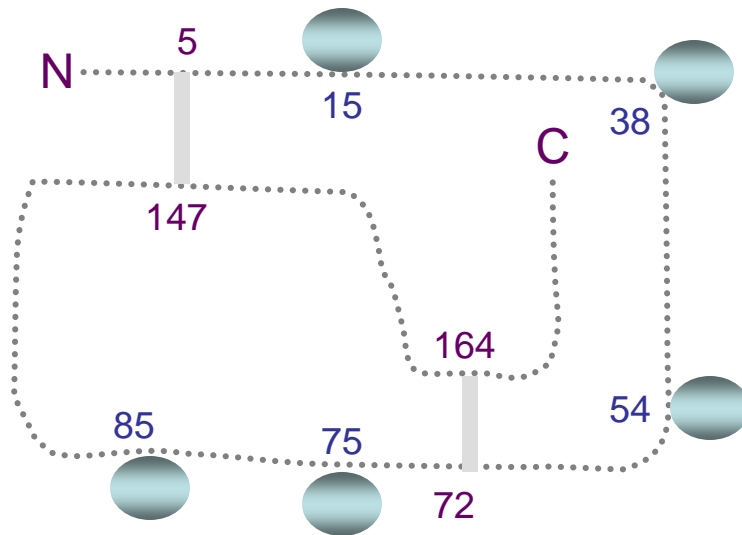
^a MIC (minimális inhibíciós koncentráció) *M. tuberculosis* H₃₇Rv törzs, Sula médium, pH 6,5 (4 hét)
CFU (Colony Forming Unit) Löwenstein-Jensen médium (4 hét)



Humán α_1 -savas glikoprotein (AGP, orozomukoid)

lipokalin fehérjecsald (konzervatív szerkezet, ligandkötő fehérjék: „transzport és tárolás”)

183 aminosavból álló fehérjelánc (2 diszulfidhíd, “ β hordó” szerkezet)



tömegének nagy része szénhidrát (45%)

akutfázis fehérje, immun- és gyulladási folyamatok szabályozója

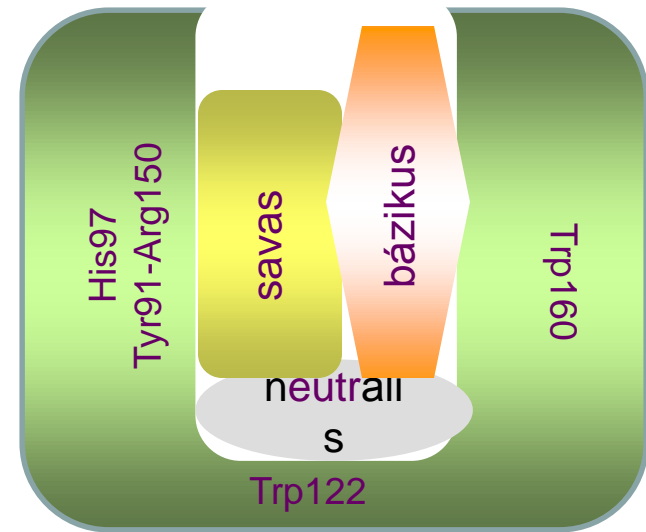
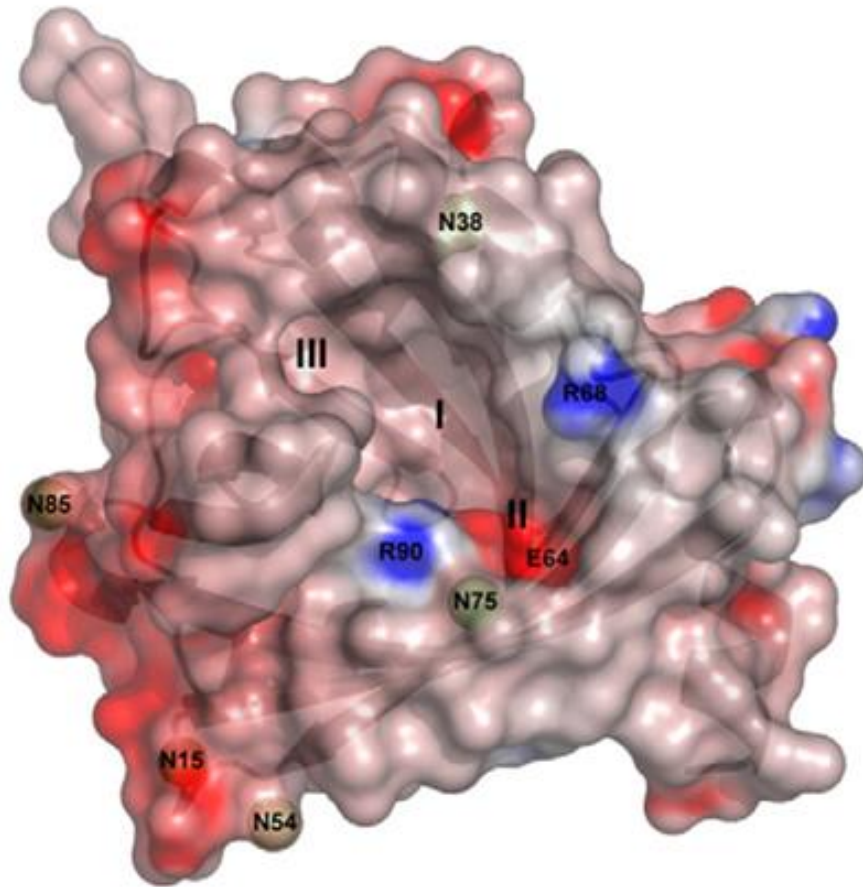
normál plazmaszintje ($\sim 20 \mu\text{M}$) többszörösre nőhet bakteriális fertőzésekben

a mikobaktériumokkal fertőzött makrofágok is termelik

számos semleges és bázikus hatóanyag szállítása

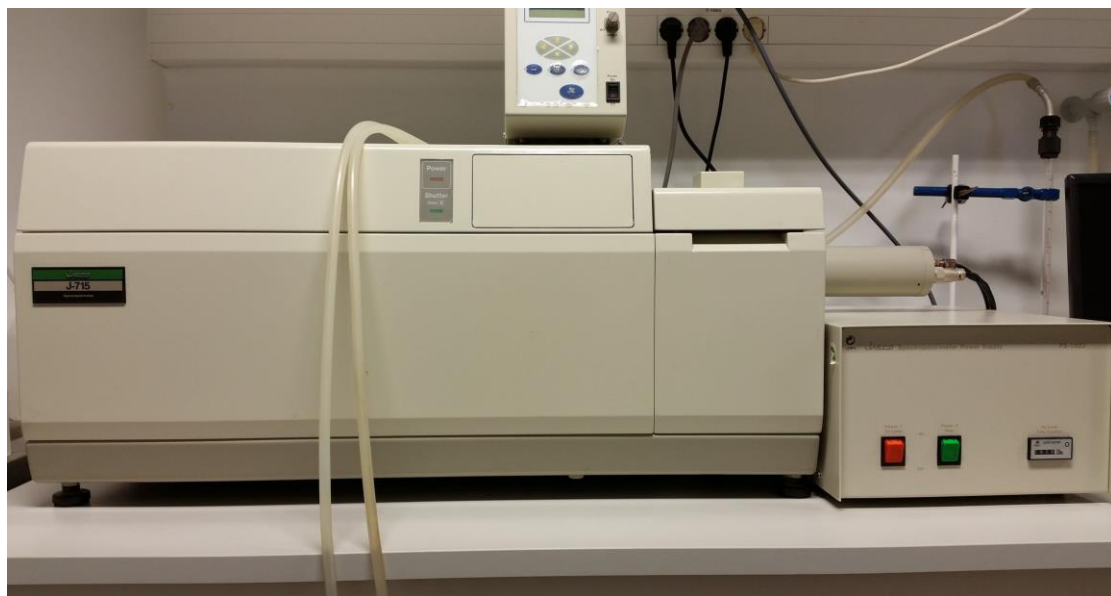
Martinez Cordero E et al. Tuberculosis (Edinb) 2008, 88 (3):203.
di Masi A et al. J Control Release. 2016, 228:191.
Luo Z et al. J Physiol Biochem. 2015 Jun;71(2):329.
Huang Z, Ung T. Curr Drug Metab. 2013, 14(2) 226.
Otagiri M. Drug Metab Pharmacokinet. 2005, 20 (5):309.

Humán α_1 -savas glikoprotein (AGP) kristályszerkezete



központi kötőüreg
három eltérő polaritású terület
rendkívül változatos ligand készlet

Hatóanyagjelöltek és az AGP között fellépő kölcsönhatások jellemzése cirkuláris dikroizmus spektroszkópiai módszerrel



a fehérjekötődés hatására indukált kiralitás léphet fel

a jelenséget új CD sávok megjelenése kíséri

kis molekulatömegű antituberkulotikus hatású vegyületek, hordozópeptidek, konjugátumok és az AGP között fellépő kölcsönhatások vizsgálata

kötődés igazolása, kötődési állandók és kötőhelyek számának meghatározása

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET

