



reagáló fragmensek csak az exopeptidáz-aktivitás gátolták.

Az izoforma-specifitás tanulmányozására a fragmenskönyvtár egy másik, csak exopeptidáz-aktivitással rendelkező cathepsin, a cathepsin X ellen is teszteltük, és az eredményeket a cathepsin B exopeptidáz-aktivitásiának gátlása során kapott adatokkal vetettük össze (4. ábra, E és F sor). Azt tapasztaltuk, hogy a cathepsin X általában kevésbé érzékeny az elektrofil fragmensekre, ugyanis katalitikus ciszteinje kevésbé nukleofil. Ennek megfelelően e fehérje esetében az Ad_N reakcióban reagáló, erős elektrofilnek tekinthető izotiocianátok voltak a legaktívabbak. Tekintettel arra, hogy ezek a fragmensek a cathepsin B exopeptidáz-aktivitását csak csekély mértékben gátolták, feltehetően specifikussá tehető a cathepsin X-re nézve. Érdekes módon a szintén erős elektrofilnek tekinthető S_N típusú funkcionalitások alig mutattak aktivitást cathepsin X-en, ami vélhetően a reakció átmeneti állapota és/vagy a termék sztérikus gátlására vezethető vissza. A Michael-akceptorok és az oxidatív funkcionalitások nem gátolták a cathepsin X fehérjét, ezek további optimálással cathepsin B-re specifikus vegyületekhez vezethetnek.

Az egyes elektrofil fragmensek és reakciótípusok fajspecifitásának elemzésére a fehérjereaktivitás vizsgálata alapján már rendelkezésre álló MurA adatkészleteket hasonlítottuk össze (4. ábra, A és B sor). Az *E. coli* és *S. aureus* baktériumokból származó MurA enzimek gátlási adatait összevetve megállapítottuk, hogy a legtöbb Michael-akceptor, valamint az S_N és oxidatív funkcionalitások hasonló gátlást mutattak mindkét fehérjén. Az Ad_N reakció-

ban reagáló izotiocianátok és az akrilamid típusú Michael-akceptorok azonban hatékonyabbnak bizonyultak az *E. coli* fehérjén, amelynek ciszteinje nukleofilebb. Érdekes megfigyelés volt, hogy a szintén Ad_N típusú hidrazonok viszont aktívabbak voltak az *S. aureus* fehérjén.

A fehérjespecifitás vizsgálatához a cathepsin B exopeptidáz és a *E. coli*-ból származó MurA fehérjék gátlási adatait hasonlítottuk össze (4. ábra, E és C sor). Tekintettel arra, hogy ebben az esetben két eltérő szerkezetű aktív hellyel és eltérő nukleofilicitású ciszteinnel rendelkező fehérjét vizsgálunk, az egyes funkcionalitásokkal és reakciótípusokkal elért gátlások különbözősége nem meglepő. Azt tapasztaltuk, hogy mindkét fehérjén az S_N reakcióban reagáló funkcionalitások, különösen a haloacetofenonok voltak a legaktívabbak. Az izotiocianát típusú Ad_N funkcionalitások aktívabbak voltak a Michael-akceptoroknál és az oxidatív funkcionalitásoknál, utóbbiak pedig specifikusnak mutatkoztak a cathepsin B fehérjére. Az aktív helyen ciszteint nem tartalmazó, szerin proteázok közé sorolható trombin esetében egyik reakciótípus, illetve funkcionalitás esetében sem tapasztaltunk értékelhető gátlást.

A különböző fehérjéken végzett vizsgálatok tehát rámutattak arra, hogy az elektrofil funkcionalitás jellege, valamint a kovalens fehérjemódosítás során megvalósuló kémiai reakció típusa befolyásolja a funkcionális, izoforma-, faj- és fehérjespecifitást. Ennek magyarázatát az egyes fehérjékben található ciszteinek eltérő megközelíthetőségében és nukleofilitásában, valamint a kovalens jelölés során végbemennyő kémiai reakciók eltérő átmeneti álla-

potában, termékében és a reakciónak teret biztosító kötőhely eltérő méretében, alakjában, polaritásában és szolvatáltságában kell keresni. E feltételek különbözősége nemcsak lehetőséget teremt specifikus kovalens gátlószerek kifejlesztésére, de arra is felhívja a figyelmet, hogy a kovalens inhibitorok fejlesztése során a kellő szelektivitás és specifitás érdekében a reakciótípust, a funkcionalitást, valamint a reaktivitást is optimálni szükséges. Ezt segítheti az általunk kidolgozott szűrőrendszer (1. ábra), amely alkalmasnak bizonyult új, stabil, cisztein-reaktív és -szelektív elektrofil fragmensek azonosítására, és ezáltal hatékonyan támogatgat célzott kovalens inhibitorok fejlesztésére irányuló gyógyszerkutató programokat.

Köszönetnyilvánítás. Kutatásaink az Európai Unió H2020 Marie Skłodowska Curie kiválósági programja (ITN 675899) és a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (SNN_17-125496) támogatásával, nemzeti közti együttműködésben valósultak meg. A kutatási program résztvevői magyar részről: Ábrányi-Balogh Péter, Petri László, Szijj Péter, Andrea Scarpino, Imre Tímea, Németh Krisztina, Horváti Kata, Ferenczy György, Keserű György Miklós, szlovén részről: Martina Hrast, Ana Mitrović, Urša Pečar Fonovič, Janko Kos, Janez Ilaš, Stanislav Gobec.

IRODALOM

- [1] J. Singh, R. C. Petter, T. A. Baillie, A. Whitty, Nat. Rev. Drug Discov. (2011) 10, 307–317.
- [2] R. A. Bauer, Drug Discov. Today (2015) 20, 1061–1073.
- [3] Chudasama, V., Maruani, A., & Caddick, S. Nature Chem. (2016) 8, 114–9.
- [4] M. E. Flanagan, J. A. Abramson, D. P. Anderson, A. Aulabaugh, U. P. Dahal, A. M. Gilbert, C. Li, J. Montgomery, S. R. Oppenheimer, T. Ryder, B. P. Schuff, D. P. Uccello, G. S. Walker, Y. Wu, M. F. Brown, J. M. Chen, M. M. Hayward, M. C. Noe, R. S. Obach, L. Philippe, V. Shanmuga-shundaram, M. J. Shapiro, J. Starr, J. Stroh, Y. Che, J. Med. Chem. (2014) 57, 10072–10079.
- [5] P. Ábrányi-Balogh, L. Petri, T. Imre, P. Szijj, A. Scarpino, M. Hrast, A. Mitrović, U. Pečar Fonovič, K. Németh, H. Barreateau, D. I. Roper, K. Horváti, G. G. Ferenczy, J. Kos, J. Ilaš, S. Gobec, G. M. Keserű, Eur. J. Med. Chem. (2018) 160, 94–107.

A magyar termikus analízis újabb nemzetközi elismerése – a „Judith Simon ESTAC Award”

Az ESTAC (European Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry) konferenciasorozat vezetőségének javaslatára új díjat hoztak létre, a „Judith Simon ESTAC Award”-ot azon negyven év alatti kutatók elismerésére, akik kiemelkedő eredményeket értek el a termikus analízis és kalorimetria területén. A díjat első alkalommal személyesen adta át Giuseppe Lazzara olasz kutatónak Simon Judit az ESTAC 12., Brassóban tartott konferenciáján. E díj alapítása egyben tisztelgés Simon Judit tudományos, hazai és nemzetközi tudományos szervezői, a fiatal kutatókat támogató tevékenysége, különösen az 1969 óta megjelenő – tehát 2019-ben ötvenedik évét betöltő – Journal of Thermal Analysis (1998 óta Journal of Thermal Analysis and Calorimetry) angol nyelvű, nemzetközi folyóirat alapító főszerkesztője előtt.

Buzás Ilona

