

### Magyar kutatók részvételével nyílik meg az út a hatékonyabb koronavírus-gyógyszerekhez

Egy nemzetközi együttműködés keretében sikerült áttörést elérni a Covid-19 egyik kulcsfehérjéje, a fő proteáz működésének gátlásában. Jóllehet a kutatások alig fél éve indultak, a konzorcium a molekuláris LEGO koncepció alkalmazásával több mint 70 olyan molekulát talált, amely megfelelő kiindulópontul szolgálhat a gyógyszerfejlesztéshez.

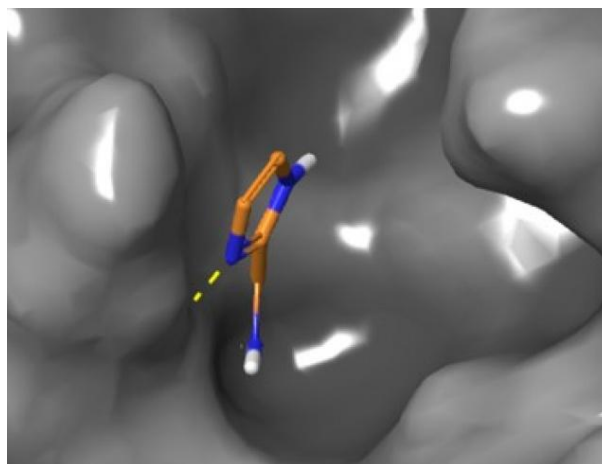
A Természettudományi Kutatóközpont (TTK) Gyógyszerkémiai Kutatócsoportja is részt vesz abban a kutatási programban, amely az Oxfordi Egyetem, az angliai Diamond részecskegyorsító és az izraeli Weizmann Intézet kutatócsoportjának együttműködésében a SARS-CoV-2 koronavírus fehérjéit gátolva kíván új lehetőségeket találni a Covid-19-fertőzés kezelésére. A konzorcium eredményeit a *Nature Communications* folyóirat közli, az eredményeket a lap egy szerkesztőségi cikkben is méltatja.

A kutatások a vírus fehérjéinek elkülönítésével és tisztításával kezdődtek, ennek eredményeképpen sikerült a vírus szaporodása szempontjából lényeges fehérjét, a fő proteázt azonosítani. Ez az enzim felel azoknak a vírus életképessége szempontjából fontos fehérjéknek a kialakításáért, amelyeket a vírus genetikai állománya kódol, ezért eredményes gátlása megakadályozza a vírus szaporodását. A terápiás lehetőségek szempontjából biztató, hogy a vírus fő proteázának működése alapvetően eltér az emberi proteázokétól, így a kifejlesztett gátlószereknek várhatóan nem lesznek a proteáz gátlásából adódó veszélyes mellékhatásai.

A kutatások az AIDS-vírus elleni gyógyszerek kifejlesztése során már sikerrel alkalmazott, szerkezet-alapú gyógyszertervezés szerint indultak el, amelynek során elsőként meg kellett határozni a célfehérje 3 dimenziós szerkezetét. Bár az első fehérjeszerkezetet német kutatók közölték április 24-én a *Science*-ben, a magyar kutatók részvételével dolgozó nemzetközi konzorcium ekkor már

javában dolgozott a reményteli új molekulák azonosításán. Erre a célra a kutatók egy új, hatékony eljárást dolgoztak ki, amely a molekuláris LEGO koncepción alapul, és a fehérjéhez kötődő egyszerű molekuláris építőelemek, azaz fragmensek hatékony felismerését teszi lehetővé.

A megoldás egyik lényeges eleme, hogy a magyar kutatócsoport által tervezett fragmensek nemcsak megtalálják a fehérje alkalmas üregeit, hanem ott reakcióba is lépnek a fehérjével, így beleragadnak a zsebeibe. Ezek a molekulák olyan erős és tartós kölcsönhatást alakítanak ki, amely megakadályozza a gyógyszermolekula távozását a kötőhelyről, és így a gátlás állandósul. A magyar, angol és izraeli kutatók által kifejlesztett molekulakészleteket az angol Diamond részecskegyorsítóban vizsgálták. A fehérje kristályait külön-külön 1250 különböző fragmens oldatába áztatták, majd röntgen-diffrakciós módszerrel meghatározták, hogy a fehérjéhez kötődő 74 fragmens hogyan helyezkedik el a proteáz kötőzsebében.



Fehérjéhez kötött fragmens a koronavírus fő proteázának zsebében

Forrás: TTK Gyógyszerkémiai Kutatócsoport

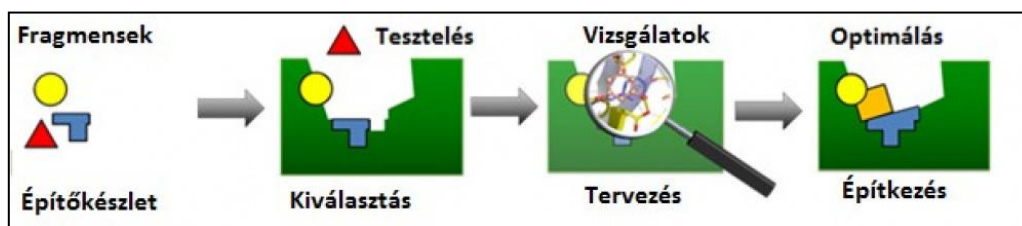
Az új eljárásnak és a részecskegyorsítóknak köszönhetően a méréseket kevesebb mint egy hónap alatt sikerült elvégezni. A vizsgálatok alapján a tesztelt magyar fejlesztésű reaktív fragmensek

közül több is hatékonyak bizonyult, amelyek ígéretes kiindulópontul szolgálhatnak, és ezáltal hozzájárulhatnak új Covid elleni terápiák kifejlesztéséhez. A magyar építőelemek különlegessége, hogy további referenciafehérjék működését nem gátolják, így a mellékhatások lehetősége tovább csökken. Az magyar kutatócsoportban már folyik az ígéretes fragmensek továbbépítése, amit a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal mellett az Egyesült Királyság Külügyminisztériuma is támogat.

### A molekuláris LEGO koncepció

Már több mint száz éve annak, hogy Emil Fischer és Paul Erlich a gyógyszerek hatékonyságát a molekulák és a szervezet fehérjei között kialakuló molekuláris kölcsönhatásokra vezette vissza. A fehérjék szerkezetéről szerzett ismeretek sokasodásával az is kiderült, hogy a gyógyszermolekulák azáltal fejtik ki hatásukat, hogy a fehérjék kisebb-nagyobb üregeibe kötődnek. Az ilyen üregek, valamint a bennük megfelelő kölcsönhatásokat kiala-

kítani képes molekulák azonosítása a gyógyszerkutatás kezdeti szakaszának egyik legnagyobb kihívása. A múlt század végéig az üregekbe illeszkedő molekulákat a korábban más célra előállított molekulák közül próbálgatással igyekeztek kiválasztani. Az utóbbi tíz évben egy új megközelítésnek köszönhetően sikerült lerakni a gyógyszereknél lényegesen kisebb méretű molekulák (fragmensek) tesztelésén és továbbépítésén nyugvó molekuláris LEGO módszer alapjait. A módszer szerint a ligandumok keresése fragmensek kötődésének vizsgálatával indul, és azon a felismerésen alapul, hogy az ilyen molekulák nagyobb valószínűséggel kötődnek a fehérjék üregeihez, mint a nagyobb, gyógyszerjelölt-méretű molekulák. Ennek következménye, hogy már néhány száz vagy néhány ezer fragmenst tartalmazó könyvtár szűrővizsgálata is kiindulópontul szolgáló találatot adhat. A kiindulópontoknak az üreg jellegzetességeit figyelembe vevő továbbépítése vagy több találat esetén összekapcsolása új gyógyszerjelöltekhez vezethet.



Interjúlehetőség: Keserű György Miklós, az MTA levelező tagja, a Természettudományi Kutatóközpont Gyógyszerkémiai Kutatócsoport vezetője, a Koronavírus-kutató Akciócsoport résztvevője.

[keseru.gyorgy@tk.mta.hu](mailto:keseru.gyorgy@tk.mta.hu)

+36203190986

Forrás: [https://mta.hu/tudomany\\_hirei/az-osszefogas-ereje-magyar-kutatok-reszvevelevel-nyilik-meg-az-ut-az-eddigieknel-hatekonyabb-koronavirus-gyogyszerekhez-110874](https://mta.hu/tudomany_hirei/az-osszefogas-ereje-magyar-kutatok-reszvevelevel-nyilik-meg-az-ut-az-eddigieknel-hatekonyabb-koronavirus-gyogyszerekhez-110874)

Válogatta: Fonyó Istvánné