

A magyar gyógyszerkutatók úgy találnak fogást a koronavírus fehérjéin, ahogy a telefon keresi a wifihotspotokat

A legtöbb szakértő szerint a COVID-19 az oltási kampányok dacára is velünk marad, így elsőrendű fontosságú az ellene végzett gyógyszerfejlesztés. Ez a kutatás ugyanakkor rendkívül sok időt vesz igénybe, ha nem célzottan keresik a kórokozó Achilles-sarka ellen valószínűleg működő hatóanyagokat. *Keserű György Miklós* a Természettudományi Kutatóközpont általa vezetett Gyógyszerkémiai Csoportjának egy merőben új módszeréről beszélt az mta.hu-nak, mely alkalmas a gyógyszer-célponthoz található hotspotok (a molekulák legjobb kötőhelyei) felkutatására. Ez a SpotXplorer nevű eljárás a COVID-19 mellett rengeteg más betegség ellen is bevethető lesz. Az eredmények jelentőségét az is jelzi, hogy a cikket a Nature Communicatinos szerkesztői Editors' Highlights címen kiemelték.

Ahhoz, hogy egy betegséget okozó fehérje működését gátolni tudjuk, a gyógyszermolekulának hozzá kell kötődnie e fehérjéhez. Mégpedig a molekulának a fehérje azon helyéhez kell kötődnie, amely annak funkciója szempontjából jelentős – rendszerint azért, mert erre a helyre kötődnek be a szervezetben keletkező molekulák, vagy esetleg ezen a helyen történik olyan változás a molekulán, amely elengedhetetlen a működéshez. Csak-hogy azonnal adódik a kérdés: hogyan találjuk meg a célzott fehérjék e különleges, legjobb kötőhelyeit (amelyeket „forró pontok”-nak vagy „hotspot”-oknak neveznek)?

A „hotspot” kifejezéssel a mindennapi életben általában a nyilvános wifi internet-hozzáférést biztosító rádióadókkal kapcsolatban találkozunk.



Keserű György Miklós
Fotó: mta.hu / Szigeti Tamás

És ez az analógia nem pusztán véletlen névegyezés, hanem a kifejlesztett eljárás mechanizmusát is segíthet megérteni, ha a fehérjéket is egyfajta nethozzáférési pontokat tartalmazó térképként képzeljük el.

„A wifihotspotokhoz közel lehet a legjobb minőségű internetkapcsolatot kialakítani, míg tőlük távolodva romlik a kapcsolat minősége, vagy meg is szűnik az összeköttetés. Ez pontosan ugyanígy működik a fehérjéknél is – mondja Keserű György Miklós. – A fehérjéknek is vannak hotspotjaik. Azok a molekulák képesek leginkább befolyásolni a fehérje patológias működését, amelyek magán a hotspoton vagy a közvetlen közelében kötődnek.”

Hogyan találjuk meg a hotspotokat?

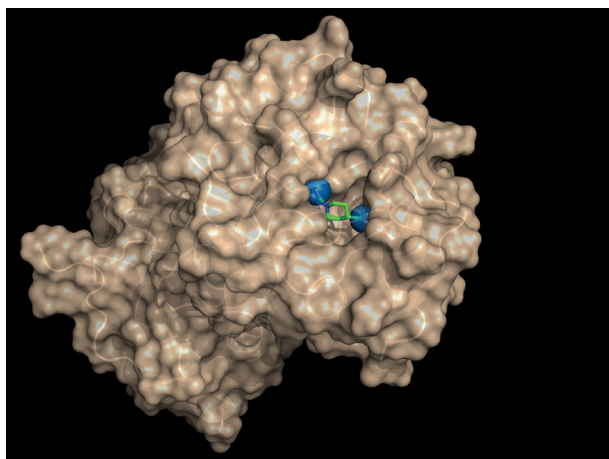
Vagyis a hatékony gyógyszerek kutatása szempontjából kulcsfontosságú hotspotok megtalálása. A véletlenszerű keresés azonban rendkívül hosszadalmas és nehézkes, ezért a Természettudományi Kutatóközpont (TTK) kutatói elgondolkodtak azon, milyen általános jellemzőik vannak e fehérje-hotspotoknak. Közös jellemzőjük például az, hogy a szervezetben termelődő saját, endogén molekuláink – például a hormonok és más jelzőmolekulák

– is általában e hotspotokra kötődnek, és így szabályozzák a szervezet homeosztázisát (az életműködés állandóságát).

E tény azért hatalmas jelentőségű, mert a szervezet nem képes végtelen számú, jelzésre, szabályozásra képes molekulát előállítani. A termelt vegyületek száma igen korlátos – néhány száz, esetleg ezer molekuláról van szó. Ebből viszont az következik, hogy a gyógyszer-célmolekulák hotspotjaira jól kötődő molekulatípusok sem lehetnek ennél többen, és maguknak a hotspotoknak a változottsága sem lehet végtelen. Ezen a ponton tehát véget ér a proteinhotspotok és a wifihotspotok hasonlósága.

Kódfejtés nyilvános jelszólistával

„Azért nem tudunk bármelyik wifihez kapcsolódni, mert ehhez ismernünk kéne a felhasználónevet és a jelszót, ezekből azonban végtelen sok létezik. Ezzel szemben a fehérjéknél kicsit jobb a helyzet, mert az evolúció úgy hozta létre ezek forró pontjait, hogy azok a néhány száz vagy ezer jelzőmolekulát fel tudják ismerni – folytatja az egyetemi tanár. – Így eséllyel próbálkozhatunk a felismeréshez szükséges »jelszavak« (a valóságban: molekularészletek) kitalálásával. A kérdés csak az volt, és ez a felfedezésünk lényege, hogy vajon hogyan lehet e felhasználóneveket és jelszavakat kitalálni, hogyan azonosíthatjuk a hotspotokat és a hozzájuk kapcsolódni képes molekulákat.”



Gyógyszermolekula modellje egy fehérje hotspotjánál
Forrás: TTK Gyógyszerkémiai Csoport

Ma már rengeteg fehérje és olyan molekula térszerkezete ismert, amely képes a célmolekulákhoz kapcsolódni. Ezek publikusan hozzáférhető adatbázisokban is fellelhetők. Ebből az adatbázisból Keserű és munkatársai egy általuk alkotott algoritmus segítségével kiválogatták azokat a példákat, amelyekben a molekulák a fehérje hotspotjához kötődnek. Ezekből csaknem 3500-at találtak, és megvizsgálták, hogy a fehérjék és a hozzájuk kötődő molekulák között milyen kapcsolati mintázatok figyelhetők meg.

A megfelelő kapcsolati mintázat feltétele a sikeres kötődésnek, éppen úgy, ahogy a wifihálózatba való belépéshez is szükségesek a megfelelő azonosítók. Kapcsolati mintázaton a fehérje és a hozzá kötődő kismolekulák között kialakuló kölcsönhatásokat értik, amelyek típusukat és térbeli elhelyezkedésüket tekintve is különböznek egymástól. Ilyen mintázatokból már jelentősen kevesebbet, mindössze 425-félét találtak.

A kutatás kulcslépése ezek után egy olyan molekulagyűjtemény tervezése volt (e „könyvtárát” nevezik SpotXplorernek, vagyis „hotspotfelfedező”-nek), amelyben olyan molekulák találhatóak, amelyek a feltárt kölcsönhatás-mintázatok lehető legnagyobb részét tartalmazzák. Vagyis e véges számú molekulából szinte bármelyik fehérje kiválaszthatja azokat, amelyek a hotspotjához kapcsolódni tudnak, és ezáltal képesek befolyásolni (például gátolni) a működését.

Bestseller a molekulakönyvtárban

A következő fázisban tesztelni kezdték a gyűjteményt, először egy jól ismert receptorcsaláddal, a szerotoninreceptorokkal (amelyek esetében tehát ismert a hozzájuk kapcsolódó molekula – a szerotonin). E receptorokat már több mint fél évszázada kutatják, és számos hozzájuk kötődő molekulát és a közöttük létrejövő kölcsönhatástípust feltártak már.

„Mi kevesebb mint száz SpotXplorer-molekula segítségével megtaláltuk a szerotoninreceptorok elmúlt 60 évben felfedezett kölcsönhatás-mintázatainak 70 százalékát. Vagyis ennek az eszköznek a segítségével összehasonlíthatatlanul lerövidül

a gyógyszerhatóanyag-molekulák keresése – mondja Keserű György Miklós. – Ezután a SARS-CoV-2 két esszenciális fehérjéjére fordultunk rá. Találtunk is olyan molekulákat, amelyek hatékonyan gátolják a proteinek működését és ezáltal a vírus sejtekben való szaporodását.”

De a SpotXplorer nemcsak a COVID ellen hatékony gyógyszerek megtalálásában lehet hasznos, hanem szinte bármilyen betegség ellen, amelyet valamilyen kóros fehérjeműködés vált ki. A kutatás során egy leukémiában szerepet játszó protein ellen is találtak alkalmas gátlómolekulákat. A vizs-

gálatok jelenlegi állása szerint tehát a rendszerrel máris találtak több betegség ellen is eséllyel gyógyszerre fejleszhető molekulákat. A közeljövőben ezek további tesztelése és optimalizálása következik, a pozitív eredmények esetén pedig e molekulák elindulhatnak a gyógyszerre válás útján.

Forrás: https://mta.hu/tudomany_hirei/a-magyar-gyogyszerkutatok-ugy-talalnak-fogast-a-korona-virus-feherjein-ahogy-a-telefon-keresi-a-wifi-hot-spotokat-111479

Válogatta: Fonyó Istvánné