

Tioéter típusú belső linkerek hatásának vizsgálata egy proteáz enzim ciklikus peptid-inhibitorainak körében elméleti módszerekkel

Dürvanger Zsolt, Vegyész MSc II.

ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

Témavezető: Dr. Karancsiné Dr. Menyhárd Dóra tudományos főmunkatárs

ELTE TTK, Kémiai Intézet, Szerkezeti Kémiai és Biológiai Laboratórium

TDK munkám során az immunrendszer működésében kulcsszerepet játszó MASP2 szerin proteáz peptid típusú inhibitorait vizsgáltam elméleti módszerekkel. Mező Gábor és kutatócsoportja új inhibitorokat állított elő, melyekben tioéter kötést tartalmazó linkerekkel helyettesítették az eredeti inhibitor diszulfidhídját. Az eredeti, diszulfidhidat tartalmazó átkötés hosszát közelítve (lizin, ornitin, diamino-vajsav, diaminopropionsav beépítésével) nőtt az inhibitorok hatékonysága, azonban az eredeti ciklus tagszámával megegyező tagszámú, aminoglicint tartalmazó inhibitor egyáltalán nem mutatott gátló hatást. Ugyancsak meglepő tapasztalat volt, hogy a diaminopropionsavat tartalmazó inhibitor esetén a szintézis két, közel azonos hatékonyságú izomert eredményezett, melyek az enzimnek hasonlóan hatékony inhibitorai. Munkám célja a tapasztalatok magyarázata volt az elméleti kémia módszereinek segítségével.

Molekulamechanikai és kvantumkémiai módszerek segítségével meghatároztam az inhibitorok szabad, vízben megtalálható konformációját. Ezt a viselkedést a linker rövidülésekor csökkenő konformációs szabadság magyarázza. Eredményeim alapján a diaminopropionsavat tartalmazó peptidből előállított két izomer a linker amidkötés cisz és a transz izomereinek felel meg.

Az inhibitorok szabad konformációinak vizsgálata során megállapítottam, hogy egymáshoz nagyon hasonló szerkezetűek, a diszulfidhídnál hosszabb linkerek bevétele nem módosította jelentősen a főlánc szerkezetét. Az inhibitorok kötődés szempontjából fontos tulajdonságainak vizsgálata során nem találtam olyan eltérést, mely magyarázatot adhatna az eltérő hatékonyságukra. A vizsgálatokat ezért az inhibitorok és a MASP2 enzim komplexeinek molekuladinamikai szimulációjával folytattam. Elsőként a legerősebb gátló hatást kifejtő, illetve a gátló hatást egyáltalán nem mutató peptidek komplexeit vizsgáltam.

A komplexek vizsgálata során két, egymástól jelentős mértékben különböző, stabil szerkezetet sikerült előállítani, melyek valószínűleg a komplex kialakulásának különböző lépéseihez tartoznak. Az egyes inhibitorok feltételezett átmeneti állapotaihoz tartozó szerkezetek között jelentős különbséget tapasztaltam, mely magyarázatot nyújthat az inhibitorok különböző gátló hatására. Az inhibitorot kötött állapotban tartalmazó komplexek vizsgálatainak kezdeti fázisában a két inhibitor viselkedése közt nem tapasztaltam jelentős eltérést, ami alapján feltételezhető, hogy az eltérő hatékonyságot valóban a kötődés átmeneti állapotainak különbségében kereshetjük.

A számított szerkezetek alapján a láncvégi védőcsoportok beépítésével elért aktivitás növekedés magyarázatára is javaslatot tettem. A védőcsoportok beépítése csökkenti a láncvégek kölcsönhatását, melynek hatására a kötött állapotú peptidek láncvégei közt nem alakul ki kötés, így a peptid egyik felének szabad mozgása entropikusan kedvezőbb kötődést biztosít.