

# MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoport

Web: <http://www.chem.elte.hu/departments/protmod/>

**Kutatócsoport vezető:**

Prof. Perczel András

e-mail: [perczel @ chem.elte.hu](mailto:perczel@chem.elte.hu)

**Tagok: Prof. Náray-Szabó Gábor (kutatócsoport vezető: 1993-2002)**

Prof. Sohár Pál ,

Dr. Beke Tamás,

Dr. Farkas Viktor,

Dr. Zsoldosné Mády Virág,

Dr. Harmat Veronika,

Ángyán Annamária

## **Fő kutatási területek:**

- Fehérjék szerkezete, dinamikája és kölcsönhatásai  
(fehérjekrisztallográfia, fehérje-NMR, egyéb spektroszkópiai módszerek)
- Fehérje építőkövek szerkezete és dinamikája  
(kvantumkémiai és spektroszkópiai módszerek)
- Szerkezetalapú hatóanyag-fejlesztés
- Biotechnológiai és kémiai szintézisek
- Kismolekulás krisztallográfia

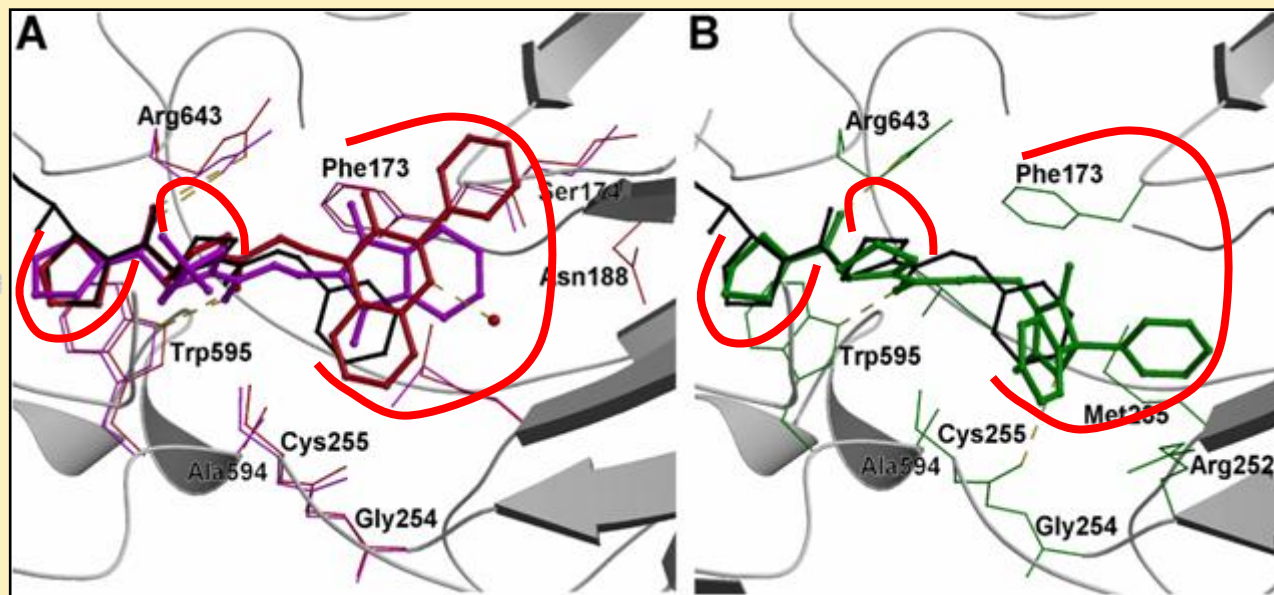
# Fehérjekristallográfia: szerkezetalapú hatóanyag-feljesztés

## **Prolil-oligopeptidáz kristallográfiás vizsgálata** (együttműködés: Chinoin)

A tanulás, memóriafolyamatok és a hangulat szabályozásához köthető prolin tartalmú neuropeptideket bont el. Feltételezett szerepe van a depresszióban és a vérnyomás szabályozásában.

*R-Pro-(dekarboxi-Pro)* típusú inhibitorok vizsgálata, szerkezet-hatás összefüggések:

- Az R-csoport összekötő láncának optimális hossza az R gyűrűrendszerének alkatától függ.



- nai K et al J Med Chem, 51, 7514-7522 (2008)

# Szerkezet-funkció összefüggések megállapítása fehérjekristallográfia és molekulamodellezés segítségével

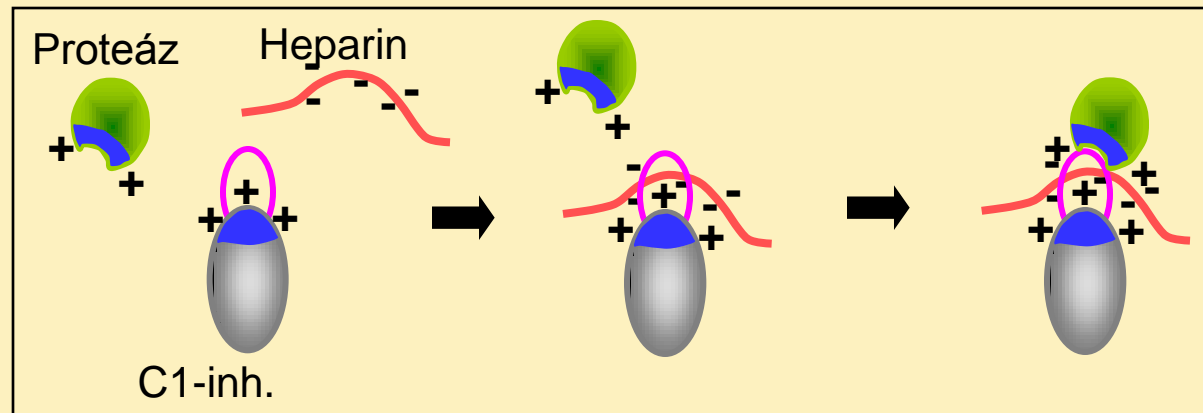
## C1-inhibitor kristallográfiás vizsgálata (együttműködés: Enzimológiai Intézet)

A gyulladáshoz vezető folyamatok fő gátlószere a vérben. Hiánya potenciálisan halálos betegséget, örökletes angioödémát okoz.

- A C1-inhibitor heparin-kötőhelyének felderítése a fehérje-szerkezet segítségével.
- A heparin C1-inhibitor/szerin-proteáz reakciót gyorsító hatásának magyarázata: szendvics mechanizmus.



Szendvics mechanizmus: a negatív töltésű heparin (piros) a két fehérje pozitív töltéseit (kék) semlegesíti.



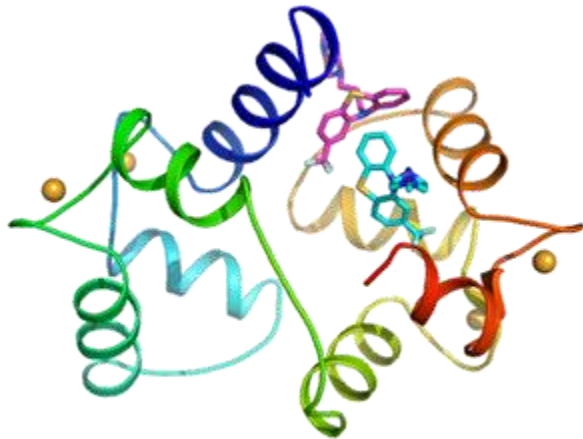
- Beinrohr L et al J Biol Chem 282: 21100 - 21109 (2007)

# Fehérjék ligandumkötésének atomi szintű jellemzése

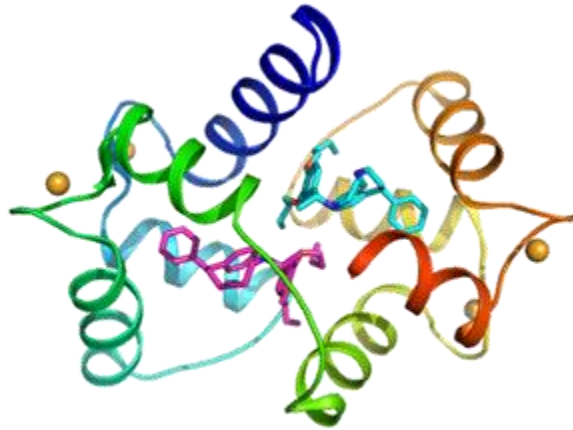
## Kalmodulin-antagonista komplexek krisztallográfiás és NMR vizsgálata

(együttműködés: Enzimológiai Intézet)

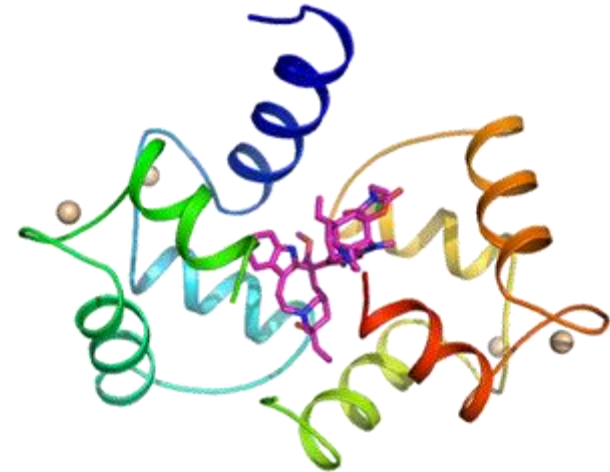
- Különböző szerkezeti családokba tartozó ligandumok számára a kalmodulin különböző aminosavjai segítségével alakítja ki a kötőhelyeket. A kontaktusok többsége hidrofób. A szerkezetek rávilágítanak arra, hogy az első két ligandum miatt kompetitív antagonisták, és a KAR-2 miatt nem.



kalmodulin/TFP  
1:2 komplex



kalmodulin/arilalkilamin  
1:2 komplex

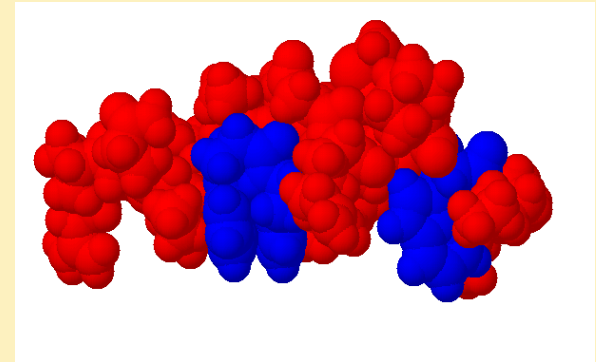


kalmodulin/KAR-2  
1:1 komplex

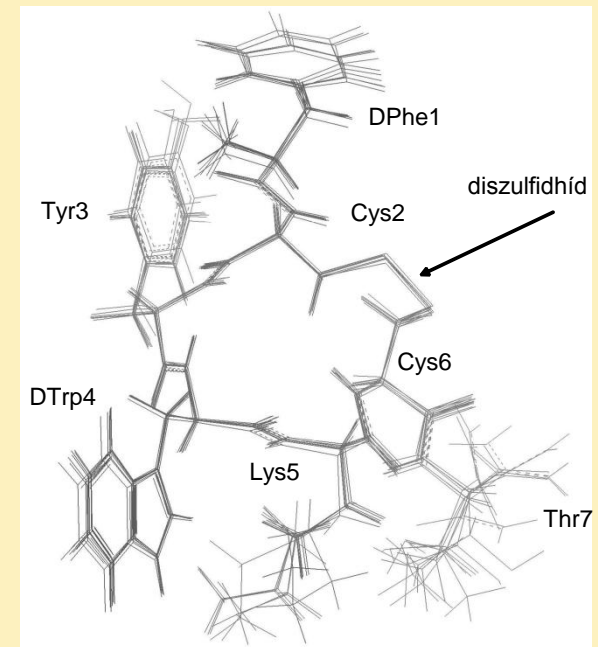
- Horvath I et al J Biol Chem 280: 8266-8274 (2005)
- Harmat V et al J. Mol Biol 297: 747-755 (2000)
- Vértessy BG et al Proteins Struct Funct Gen 28: 131-134 (1997)

# Gyógyszerjelölt peptidek dinamikájának, szerkezetének és stabilitásának vizsgálata NMR-módszerekkel

- A **penetratinnak**, szerepe lehet gyógyszermolekulák sejtmagba való transzportjában. Szerkezet-hatás összefüggések felderítése a természetes forma és mutánsok összehasonlító vizsgálatával.



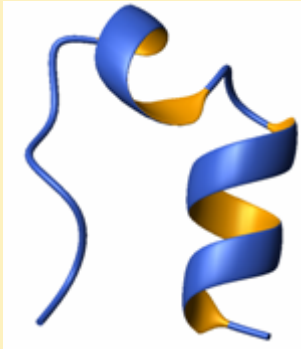
- Egy már klinikai fázisban lévő szomatosztatin analóg, a **TT-232** térszerkezet meghatározása vízben hozzájárult a gyógyszerjelölt molekula hatásmechanizmusának jobb megértéséhez.



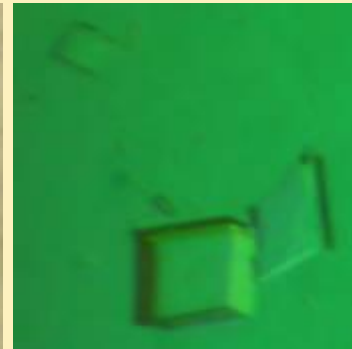
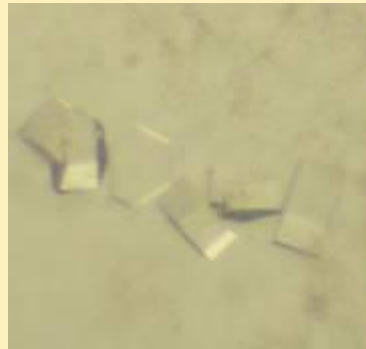
- Simon Á et al Biochem Biophys Res Comm 316: 1059-1064 (2004)
- Letoha T et al J Mol Recognit 16: 272-279 (2003)
- Czajlik A et al J Pept Sci 8: 151-171 (2002)

# Fehérjék klónozása, expressziója és kristályosítása

- Fehérjeminták előállítása és tisztítása molekuláris biológiai módszerek alkalmazásával NMR-spektroszkópiai és krisztallográfiai vizsgálatok számára
- Izotóp jelölés
- Minifehérjék és oligopeptidek expressziója fúziós rendszerekben (fúziós partner: ubiquitin vagy GFP)
- Kristályosítás gőzdiffúziós módszerekkel
- Nagy áteresztőképességű kristályosítás kristályosító robottal



NMR spektroszkópiai vizsgálatok számára GFP-fúziós rendszerben expresszált 20 aminosavas minifehérje (Tc5b)

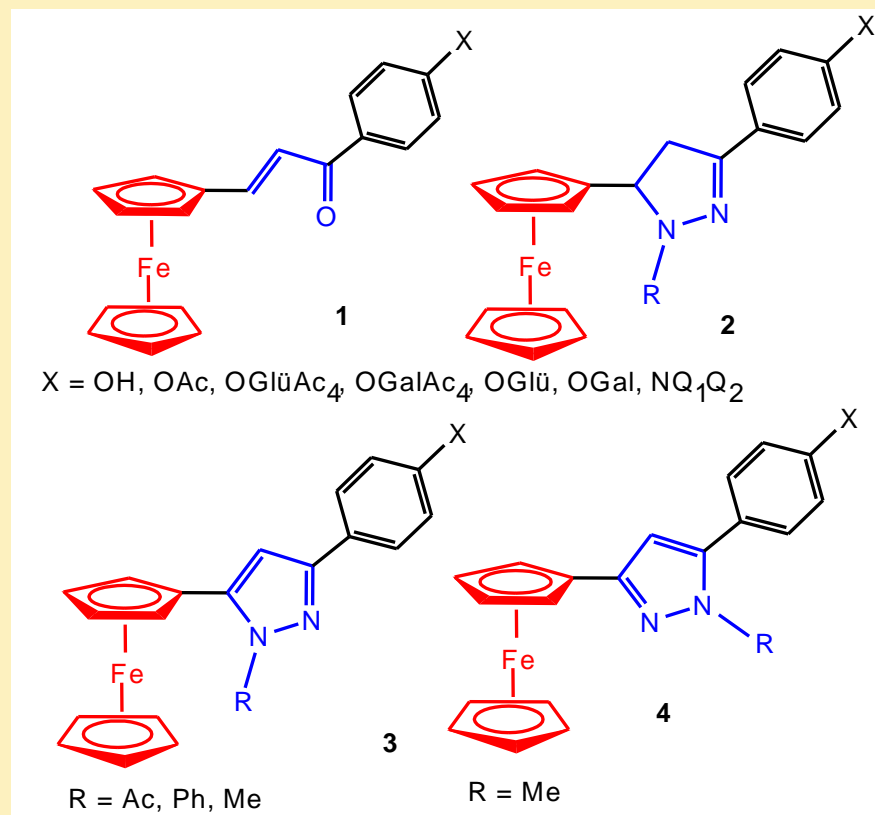
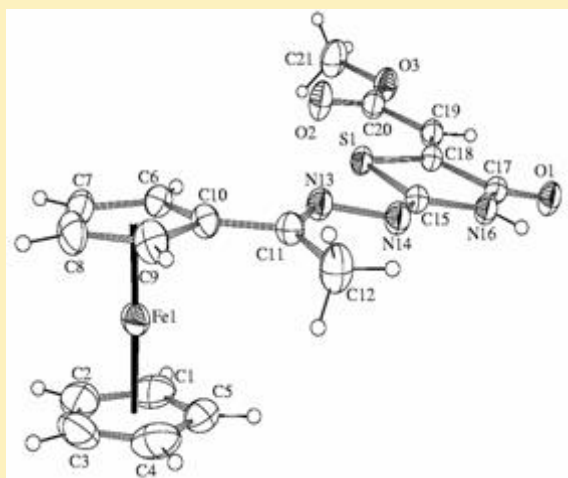
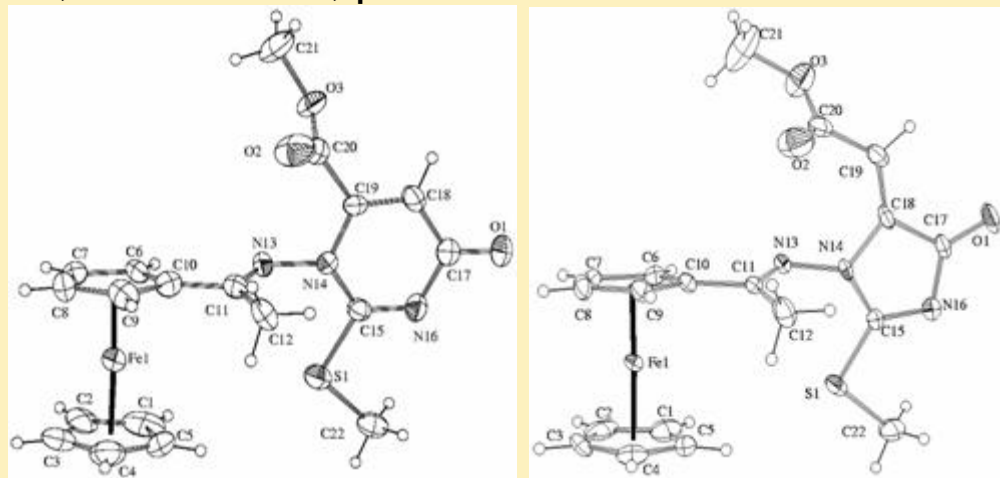


Függő csepp módszerrel növesztett kalmodulin komplex, acilpeptid-hidroláz és MASP-2 kristályok

# Biológiailag aktív ferrocén-származékok szintézise

Ferrocenil-szubsztituált tiazolonok, 1,3-tiazinonok, pirimidonok és imidazonok.

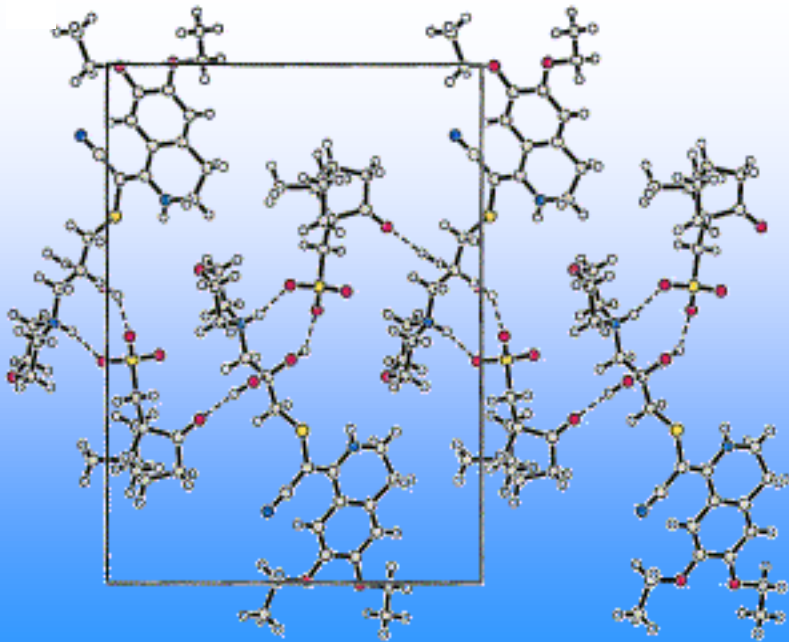
Biológiailag aktív ferrocenil-kalkon és ferrocenil-pirazol származékok. Citosztatikus hatás ( $IC_{50}$  1-5  $\mu$ M) HL-60 sejtvonalon *in vitro* kísérletekben.



- Miklan Z et al Biopolymers (Pept. Sci.) 88: 108-114 (2007)
- Zsoldos-Mády V et al Chem Med Chem 1:1119-1125 (2006)

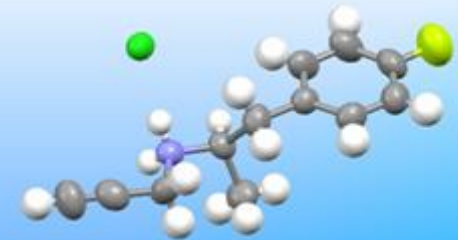
# Kismolekulás kristallográfia

abszolút konfiguráció meghatározása, molekuláris felismerés  
tanulmányozása, szerkezet-aktivitás összefüggések

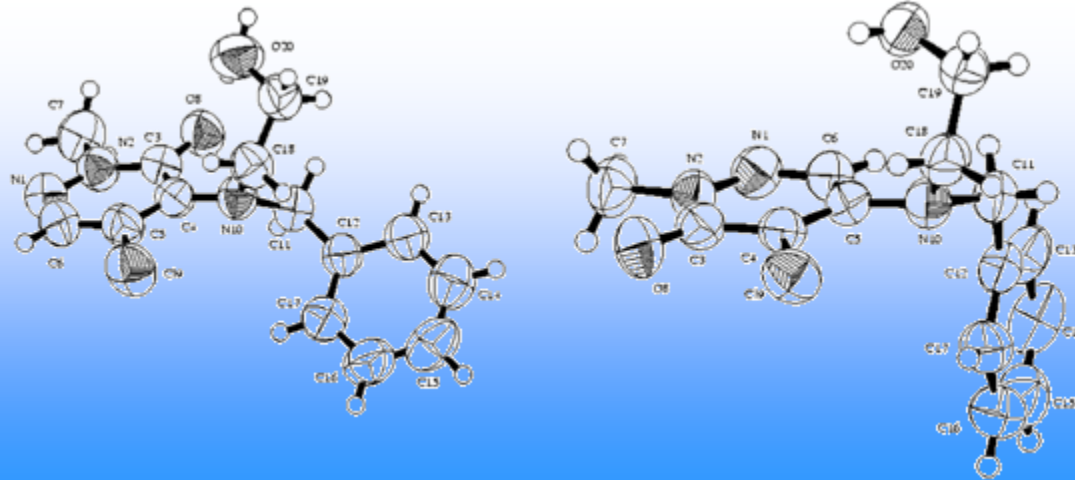


A szilárd-oldat képződés a királis elválasztás során  
(együtműködés: Chinoin)

Parkinson-kór  
ellenes gyógyszer  
metabolitja  
(együtműködés:  
Chinoin)



Aminopiridazonon regioizomerek  
(együtműködés: SOTE)



- Anwair MAS et al J. Agricult. Food. Chem. 51: 5262-5270 (2003)
- Barabas O et al Tetrahedron-Asymm.11, 4061 (2000)
- Simon K et al Acta Cryst C54: 811-813 (1998)



