

Új lehetőség a fehérjék célzott módosítására - amikor egy melléktermék válik főszereplővé

A HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont munkatársai a bioortogonális kémia egy eddig figyelmen kívül hagyott tulajdonságát felhasználva új eljárást dolgoztak ki fehérjék szelektív, tartós kémiai módosítására. A felfedezés a bioortogonális reakciók alkalmazásának új irányát jelöli ki, és további lehetőségeket nyithat a kémiai biológiai kutatásokban.

A bioortogonális kémia az elmúlt két évtizedben a kémiai biológia egyik meghatározó eszközévé vált.

Segítségével olyan kémiai reakciók valósíthatók meg élő rendszerekben, amelyek nem zavarják azok természetes biokémiai folyamatait. A módszer lehetővé teszi például biomolekulák, köztük fehérjék szelektív megjelölését, illetve különböző molekuláris komponensek célzott összekapcsolását akár élő sejtekben is. A bioortogonális kémia alkalmazási területe az utóbbi években tovább bővült: megjelentek olyan reakciók is, amelyek során két molekula összekapcsolódása egy harmadik molekula, például egy gyógyszerhatóanyag szabályozott felszabadulását eredményezi. Ezeket a folyamatokat click-to-release (C2R), azaz kapcsolódás által kiváltott felszabadítási reakcióknak nevezik. A C2R-kémia egyik legelterjedtebb változata a tetrazinok és a *transz*-ciklookténok közötti rendkívül gyors és szelektív reakción alapul. A reakciót követő kémiai átalakulások során egy megfelelően kialakított molekuláról leválhat a hozzákapcsolt hatóanyag vagy más molekularészlet. Az eljárás fejlesztése során a kutatók figyelme elsősorban a felszabaduló molekulára irányult, míg a reakció során keletkező többi terméket általában nem tekintették további hasznosításra alkalmasnak.

A HUN-REN TTK Szerves Kémiai Intézetében működő MTA-HUN-REN Lendület Kémiai Biológia Kutatócsoport munkatársai azonban egy váratlan kísérleti megfigyelés nyomán felismerték, hogy a C2R-reakció során keletkező egyik átmeneti termék nagyon is hasznosítható. A kutatók eredetileg olyan módszert kívántak kidolgozni, amelyben egy bioortogonális reakció egy fluoreszcens jelölőanyag felszabadulását és annak célfehérjéhez kapcsolódását eredményezi. A kísérletek során azonban azt tapasztalták, hogy bár a tervezett fluoreszcens molekula felszabadul, a fehérje tartós jelölése nem a várt módon történik meg. A jelenség részletes vizsgálata egy addig figyelmen kívül hagyott reakcióút felismeréséhez vezetett. Kiderült ugyanis, hogy a C2R-reakció során átmenetileg keletkező, úgynevezett dihidropiridazin-metid (DHP-metid) megfelelő körülmények között képes kovalens kötést kialakítani a fehérjék felszínén található aminosavakkal. Korábban azt feltételezték, hogy ez a rendkívül reakcióképes köztitermék vizes környezetben gyorsan elreagál a vízzel, ezért biológiai rendszerekben nem hasznosítható. A kutatók azonban kimutatták, hogy ha a DHP-metid közvetlenül egy fehérje felszínének közelében keletkezik, akkor a vízzel való reakció helyett a fehérjével is képes tartós kémiai kötést kialakítani.

A kutatók több különböző fehérjén igazolták az eljárás működőképességét. E felismerésre alapozva **a kutatócsoport új fehérjemódosítási eljárást dolgozott ki.** A módszer első lépéseként egy, a kiválasztott célfehérjét felismerő molekulához *transz*-ciklooktén funkciós csoportot kapcsolnak. A célfehérjéhez kötődő molekula ezt követően egy második, tetrazin tartalmú vegyülettel lép bioortogonális reakcióba. Ennek eredményeként a reakcióképes DHP-metid közvetlenül a célfehérje felszínének közelében keletkezik, ahol képes a megfelelő aminosav-oldalláncokkal kovalens kötést kialakítani. Így az eredetileg átmeneti molekuláris felismerési folyamat tartós kémiai kapcsolattá alakítható. Az eljárás működőképességét több különböző fehérjén igazolták. Tömegspektrometriás vizsgálatokkal azt is megállapították, hogy a reakció során elsősorban a fehérjék felszínén található

hisztidin aminosavak módosulnak. A módszer szelektivitását összetett fehérjekeverékekben, sejtlizátumokban is igazolták, továbbá élő sejtek felszínén található fehérjék célzott jelölését is megvalósították, amelyet fluoreszcens mikroszkópiával tettek láthatóvá. A módszer további előnye, hogy a tetrazintartalmú reakciópartner megfelelő módosításával különböző funkciós molekulák kapcsolhatók a célfehérjéhez. A kutatók olyan változatot is kidolgoztak, amelyben a reakcióképes köztitermék keletkezését fluoreszcens jel megjelenése kíséri, így maga a kémiai átalakulás is közvetlenül nyomon követhető.

A felfedezés jelentősége túlmutat egy új fehérjelölési eljárás kidolgozásán. A kutatócsoport eredményei azt mutatják, hogy a bioortogonális reakciók nemcsak molekulák összekapcsolására vagy szabályozott felszabadítására használhatók, hanem olyan reakcióképes köztitermékek létrehozására is, amelyek új, tartós kémiai kapcsolatokat alakíthatnak ki biológiai célpontokkal. Ez a felismerés **a bioortogonális kémia eddig kiaknázatlan alkalmazási lehetőségeire világít rá, és új utakat nyithat a biomolekulák célzott módosítása, valamint biológiai működésük kémiai eszközökkel történő szabályozása előtt.**

Hosszabb távon a felfedezés a gyógyszerkutatás számára is érdekes lehetőségeket kínál. Elképzelhetők például olyan, kettős hatású molekuláris rendszerek, amelyek egyetlen bioortogonális reakció során tartósan módosítanak egy célfehérjét, miközben egy másik, biológiailag aktív molekulát is felszabadítanak. Az ilyen rendszerek különböző hatásmechanizmusok kombinálásával akár szinergisztikus terápiás hatást is eredményezhetnek. Ezek azonban egyelőre lehetséges jövőbeli alkalmazások, amelyek megvalósíthatóságának vizsgálata további kutatásokat igényel.

A kutatócsoport eredményeit a kémiai tudományok egyik vezető nemzetközi folyóiratában, az *Angewandte Chemie International Edition* hasábjain publikálta. A közleményt a folyóirat szerkesztősége **Hot Paper** minősítéssel emelte ki, és a kutatáshoz készült illusztráció a folyóirat belső hátsó borítóján (Inside Back **Cover**) is megjelent.

Közlemény:

Kern, D.; Németh, K.; Imre, T.; Simon, J.; Meggyes, K.; Bárdos, G.; Petri, L.; Bojtár, M.; Kormos, A.; Kele, P. *Should I Stay or Should I Go – Leveraging an Overlooked Feature of Click-to-Release Chemistry for Affinity Labeling*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2026, e5715165.

<https://doi.org/10.1002/anie.5715165>

Sajtókapcsolat:

- +36 1 382 6200
- ttk@ttk.hu

Eredeti tartalom: HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont

Továbbította: Helló Sajtó! Üzleti Sajtószolgálat

Ez a sajtóközlemény a következő linken érhető el:

<https://hellosajto.hu/?p=33537>