

WÉBER EDIT



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Orvosi Vegytani Intézet

Cím: 6720 Szeged, Dóm tér 8.

BEMUTAKOZÁS

A fehérje-fehérje kölcsönhatások számos olyan patofiziológiai folyamatban játszanak szerepet, melyek befolyásolása terápiás szempontból előnyös lehet. Hagyományos kismolekulákkal ezek a nagy felszínű kölcsönhatások általában nehezen modulálhatók („nehezen gyógyszerelhető” célpontok), új típusú hatóanyagokra, illetve innovatív gyógyszerfejlesztési stratégiákra van szükség. Kutatócsoportunk célja olyan új, programozható szerkezetű, nem természetes eredetű építőelemekből felépülő makromolekulák (foldamerek) előállítására, melyek képesek lehetnek a proteinek utánozni, a megfelelő kölcsönható felszíneket felismerni és a célfehérjékhez nagy affinitással hozzákötődve a fehérje-fehérje kölcsönhatásokat befolyásolni (gátolni). Foldamereink 3D szerkezete jól tervezhető, kémiai szintézissel előállíthatók, és további előnyük, hogy ellenállnak a proteázoknak. Fejlesztési módszereink alapja egy olyan kisméretű foldamerekből álló könyvtár, melynek tagjai építőelemként szolgálnak a nagyobb felszínű fehérje mimetikumok előállításához. A szerkezetek optimalizálásához fehérje-templátolt, dinamikus foldamer könyvtár rendszereket is alkalmazunk. A fehérjéket utánzó mesterséges önrendeződő polimerekben látjuk a megoldást, hogy új hatóanyag jelölteket vagy diagnosztikus módszereket fejlesszünk. Célpontjaink elsősorban olyan fehérjék, melyek rákos folyamatok kialakulásában játszanak szerepet, azaz a blokkolásukra képes foldamerek tumorellenes szerek lehetnek.

ELSAJÁTÍTHATÓ TECHNIKÁK

A célfehérjéket bakteriális expressziós módszerekkel, a foldamereket kémiai szintézissel állítjuk elő. A fehérje-ligandum kölcsönhatások azonosítására és jellemzésére számos technikát alkalmazunk: pull-down módszerek HPLC-MS analízissel, fehérje tömegspektrometriás módszerek, NMR spektroszkópiás technikák, izotermális titrálási kalorimetria (ITC), különféle fluoreszcens technikák. Szerkezet-alapú hatóanyagtervezés.

A foldamerek tervezése részben számítógépes modellezéssel alapszik. A kötőhelyek meghatározására és a fehérje-ligandum komplexek szerkezetének jellemzésére NMR spektrometriát használunk, különös tekintettel a protein NMR módszerekre.

VÁLOGATOTT KÖZLEMÉNYEK

Wéber, E., Ábrányi-Balogh, P., Nagymihály, B., Menyhárd, K. D., Péczka N., Gadanez, M., Schlosser, G., Orgován, Z., Bogár, F., Bajusz, D., Kecskeméti, G., Szabó, Z., Bartus, É., Tököli, A., Tóth, G. K., Szalai, T. V., Takács, T., de Araujo, E., Buday, L., Perczel, A., Martinek, T. A., Keserű, G. M. (2024) Target-templated construction of functional proteomimetics using photo-foldamer libraries. *Angew Chem Int Ed* **64**: e202410435.

Tóth, A., Sajdik, K., Gyurcsik, B., Nafae Z. H., **Wéber, E.,** Kele, Z., Christensen, N. J., Schell, J., Correia J. G., Sigfridsson C. K. G. V., Pittkowski, R. K., Thulstrup, P. W., Hemmingsen, L., Jancsó, A. (2024) AsIII selectively induces a disorder-to-order transition in the metalloprotein binding region of the AfArsR Protein. *J Am Chem Soc* **146**: 17009.

Bartus, E., Tokoli, A., Mag, B., Bajcsi, A., Kecskeméti, G., **Weber, E.,** Kele, Z., Fenteany, G., Martinek, T. A. (2023) Light-fueled primitive replication and selection in biomimetic chemical systems. *J Am Chem Soc* **145**: 13371.

Tököli, A., Bodnár, B., Bogár, F., Paragi, G., Hetényi, A., Bartus, É., **Wéber, E.,** Hegedüs, Z., Szabó, Z., Kecskeméti, G., Szakonyi, G., Martinek, T. A. (2023) Structural adaptation of the single-stranded DNA-binding protein C-terminal to DNA metabolizing partners guides inhibitor design. *Pharmaceutics* **15**: 1032.

Tököli, A., Mag, B., Bartus, É., **Wéber, E.,** Szakonyi, G., Simon, M. A., Czibula, Á., Monostori, É., Nyitray, L., Martinek, T.A. (2020) Proteomimetic surface fragments distinguish targets by function. *Chem Sci* **11**: 10390.