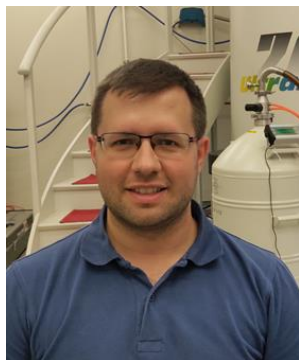


DrugRas: onkogén K-Ras mutánsokra ható vegyületek tervezése, szintézise, szűrése és jellemzése

Perczel András¹, Pálffy Gyula¹, Vida István¹, Keserű György Miklós², Ábrányi-Balogh Péter², Orgován Zoltán², Petri László²

¹ELTE Szerkezeti Kémia és Biológia Kutatócsoport, ²TTK Gyógyszerkémiai Kutatócsoport



Szintézis / módszer / eljárás: Egy speciális kovalens fragmentskönyvtár szűrése NMR módszerekkel. A kovalens kötés validálása a ligandum oldaláról ¹⁹F-NMR módszerrel, valamint a fehérje oldaláról ¹H,¹⁵N-HSQC módszerrel a kötődés helyzetének meghatározásával együtt.

Célkitűzés: K-Ras-G12C onkogén mutáns kovalens módosítására alkalmas kötőelemek azonosítása, majd ezek felszerelése ismert K-Ras-G12C inhibitor és általunk talált alapvázra, az új alapvázak további optimalizálása.

Eredmény: 28 vizsgált kötőelemből 15-öt találtunk a K-Ras-G12C-GDP kovalens módosítására alkalmasnak. Figyelemre méltó, hogy a ligandum oldaláról ¹⁹F-NMR méréssel azonosított kötődéseket a fehérje oldaláról ¹H,¹⁵N-HSQC mérésekkel is meg tudtuk erősíteni. Utóbbi módszerrel további 7 jelölt molekulából 6 esetében mutattunk ki kötődést.

