

# Kovalens fehérjemódosítások a gyógyszerkémiaiában

## Covalent protein modifications in medicinal chemistry

KESERŰ György Miklós

Természettudományi Kutatóközpont, Gyógyszerkémiai Kutatócsoport  
Magyar tudósok krt. 2, 1117 Budapest  
keseru.gyorgy@ttk.hu

### ABSTRACT

Compounds forming covalent bonds with the nucleophilic amino acid side chains of proteins have been routinely avoided in most of the drug discovery programs. Although highly reactive electrophiles should still be avoided due to the expected toxicity and immunogenicity problems, the use of covalent inhibitors has several advantages. This approach may be suitable for traditionally undruggable protein targets. It provides high biochemical efficiency and makes targets with resistant mutations available for pharmacological intervention. In my presentation, I summarize the methodological developments of our research group aimed at cysteine modifications and give a brief overview of the results achieved in drug discovery and diagnostics applications. I present new MurA inhibitors for the treatment of antibiotic resistance and promising new specific inhibitors of the JAK/STAT signaling pathway in hematological diseases. In diagnostics, I highlight new microscopic techniques based on super-resolution fluorescence and two-photon excitation, which we are developing in cooperation with our partners.

**Keywords:** covalent ligands, protein labelling, drug discovery, diagnostics

### ÖSSZEFOGLALÓ

A gyógyszerkutatás gyakorlatában korábban kerülendőnek számítottak azok a vegyületek, amelyek a szerkezetbe kerülve kovalens kötést alakítanak ki a fehérjék nukleofil aminosav oldalláncaival. Bár a különösen nagy reaktivitású vegyületeket a várható toxicitási és immunogenitási problémák miatt továbbra is kerülni érdemes, a kovalens gátlók alkalmazása számos előnyt hordoz. Ez a megközelítés alkalmas lehet a hagyományos módon nem támadható fehérjecélpontok esetében is. Nagy biokémiai hatékonyságot biztosít, ráadásul segítségével rezisztens mutációkat tartalmazó célpontok is elérhetővé válnak. Előadásomban összefoglalom kutatócsoportunk cisztein módosításokat célzó módszertani fejlesztéseit és rövid áttekintést adok a gyógyszerkutatási és diagnosztikai területen elért eredményekről. Bemutatom az antibiotikum-rezisztencia kezelésére alkalmas új MurA inhibitorokat és a JAK/STAT jelátviteli útvonal hemato-onkológiai betegségekben ígéretes új specifikus gátlószereit. A diagnosztika területén elért eredmények közül kiemelem azokat az új, szuperfelbontású fluoreszcencián, illetve két-foton gerjesztésen alapuló mikroszkópiás eljárásokat, amelyeket partnereinkkel együttműködésben fejlesztünk.

**Kulcsszavak:** kovalens ligandumok, fehérje jelölés, gyógyszerkutatás, diagnosztikumok