



Válogatás

Az MTA Kémiai Tudományok Osztálya által kiválasztott publikációk közül az elsőben a szerzők kutatási eredményei, a kariprazin-származékok esetében, új szerkezeti alapot teremtenek a tervezett farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező dopamin D3-receptort célzó ligandumok racionális tervezéséhez. A második kiemelt közlemény szerzői NMR kémiai eltolódásokon alapuló statisztikai módszereket vezettek be a rendezetlen fehérjék szerkezeti hajlamainak meghatározására.

Felinger Attila

az MTA Kémiai Tudományok Osztályának elnöke

A kariprazinhoz kötött dopamin D3-receptor szerkezete feltárja a célzott farmakológiai tulajdonságú parciális agonisták tervezésének alapelveit

Science Advances, 2026

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aef7411>

Eliane Hadas Yardeni^{1,2}, Dóra Judit Kiss^{3,4}, Julie Sanchez^{5,6}, Keshet Shavit¹, Dénes Szepesi Kovács^{3,4}, Attila Egyed^{3,4}, Caleb D. Vogt⁷, Supriya A. Gaitonde⁸, Jacqueline Glenn^{5,6}, Meritxell Canals^{5,6}, Michel Bouvier⁸, Amy Hauck Newman⁷, J. Robert Lane^{5,6}, György M. Keserű^{3,4} and Moran Shalev-Benami¹

¹Department of Chemical and Structural Biology, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel.

²Department of Life Sciences Core Facilities, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel.

³Medicinal Chemistry Research Group, HUN-REN Research Centre for Natural Sciences, Budapest, Hungary.

⁴National Laboratory of Drug Research and Development, Hungary.

⁵Division of Physiology, Pharmacology and Neuroscience, School of Life Sciences, Queen's Medical Centre, University of Nottingham, Nottingham, UK.

⁶Centre of Membrane Proteins and Receptors, University of Birmingham and University of Nottingham, Nottingham, UK.

⁷Molecular Targets and Medications Discovery Branch, National Institute on Drug Abuse- Intramural Research Program, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland, United States.

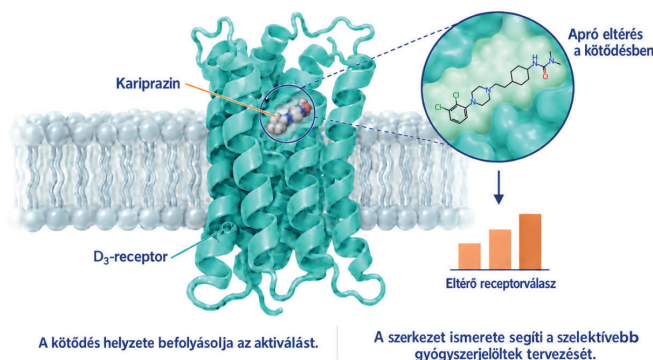
⁸Institute for Research in Immunology and Cancer, Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

Szakmai összefoglaló

A kariprazin harmadik generációs antipszichotikum, amely a dopamin D3 receptor (D3R) parciális agonistája. A szerzők munkájuk során meghatározták a D3R kariprazinnal, valamint több – az inverz agonistától a nagy hatásosságú parciális agonistákig terjedő – kariprazinszármazékkal alkotott komplexének krio-EM-szerkezetét. A szerkezeti adatok, a farmakológiai jellemzés és a molekuladinamikai szimulációk együttes elemzése feltárta, hogy már kisebb kémiai módosítások és a ligandum kötőmódjának finom változásai is jelentősen eltérő funkcionális válaszokhoz vezethetnek. E felismerések alapján fokozott D3/D2-szelektivitású kariprazinszármazékokat terveztek, eredményeik pedig új szerkezeti alapot teremtenek a kívánt farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező, D3R-t célzó ligandumok racionális tervezéséhez.

A gyógyszerhatás molekuláris finomhangolása

Kariprazin és a dopamin D₃-receptor



DR és SPIT: statisztikai módszerek rendezetlen fehérjék szerkezeti hajlamainak megállapítására NMR kémiai eltolódások alapján

Protein Science, 2025

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pro.70250>

Dániel Kovács, Andrea Bodor

Analytical and BioNMR Laboratory, Institute of Chemistry, ELTE, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary.

A szerzők rendezetlen fehérjék szerkezeti hajlamainak meghatározására NMR kémiai eltolódásokon alapuló statisztikai módszereket vezettek be. A diszkordancia-hányados egy adott véletlenhurok-prediktor alkalmazhatóságára világít rá; és több prediktor egyidejű felhasználásával, t-próbán alapuló számításokkal a szerkezeti hajlamokat jelző szakaszok egyértelműen elkülöníthetők. Ez a megbízható információt szolgáltató megoldás előrelépést jelent a rendezetlenségen alapuló gyógyszertervezésben.

