

A Magyar Tudomány Ünnepe 2007

Kémiai biológia - avagy mit nyújt(hat) a kémia az élettudományoknak

Tudományos ülészek

A Debreceni Egyetem Természettudományi Karának Kémiai Intézete

és

A Debreceni Akadémiai Bizottság

Gyógyszerkémiai és Vegyipari Munkabizottsága

szervezésében

Debrecen, DAB székház, 2007. november 7.

A Magyar Tudomány Ünnepe 2007

Mi a kémiai biológia?

Somsák László

Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék

Debrecen, DAB székház, 2007. november 7.

A Kémia

az anyag atomi és molekuláris szintű szerveződésének tudománya
(összetétel, szerkezet, sajátságok, változások)

A Biológia

az élet és az élő szervezetek (az élő anyag) tudománya
(szerkezet, funkció, növekedés, eredet, evolúció, eloszlás)

The Two Cultures: Chemistry and Biology

Arthur Kornberg, *Biochemistry*, 1987, 26, 6888-6891.

Arthur Kornberg (†2007. okt. 26.)
Severo Ochoa

Orvosi Nobel díj (1959)
az RNS és DNS
biológiai szintézise
mechanizmusának
felfedezéséért



Tudományterületek a biológia és a kémia határán

Biokémia: az élő szervezetekben lejátszódó kémiai folyamatok tanulmányozása (sejtalkotó komponensek, biomolekulák szerkezete, funkciója)

Bioorganikus kémia: az élő szervezetek által végzett átalakítások megértése és utánzása (pl. modellvegyületeken keresztül megérteni az enzimkatalízist)

Bioinorganikus kémia: fémionok szerepe biológiai rendszerekben (metalloenzimek, kofaktorok)

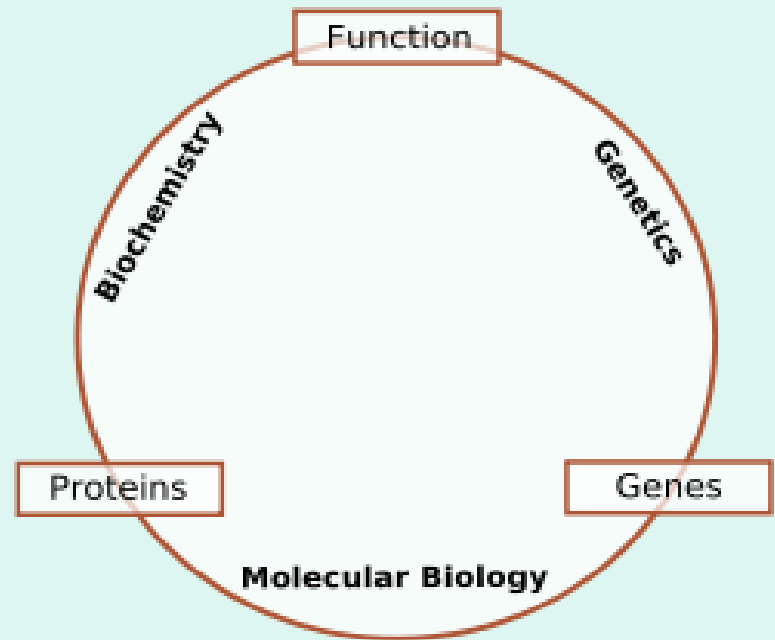
Biológiai kémia: a bioszintetikus utak felderítése (pl. izotópjelölt bioszintetikus intermedierek és analógjaik alkalmazásával)

Molekuláris szintű biológiai tudományok

Biokémia: az élő szervezetekben lejátszódó kémiai folyamatok tanulmányozása (sejtalkotó komponensek, biomolekulák szerkezete, funkciója)

Molekuláris biológia: a sejtalkotó rendszerek molekuláris kölcsönhatásainak, ezek szabályozásának tanulmányozása (az örökítőanyag replikációja, transzkripciója, transzlációja)

(Molekuláris) genetikai: a szervezetek genetikai különbségeinek tanulmányozása (pl. mutánsok és normál fenotípusok)



A kémiai biológia jellemzői

- kémiai módszerek és technikák alkalmazása biológiai jelenségek tanulmányozására és befolyásolására
- kis (tervezett) molekulák alkalmazása biomolekulák funkciójának közvetlen megváltoztatására (finomhangolás lehetősége a 0 vagy 1 között)
- középpontjában a kémikus (előre meghatározott szerkezetű és tulajdonságokkal bíró) molekulákat tervező és előállító, a molekuláris kölcsönhatásokat felderíteni képes szakismeretei állnak
- történeti (és filozófiai) gyökerei: gyógyszerkémia, szupramolekuláris (főképpen host-guest) kémia, bioorganikus kémia, farmakológia, genetika
- hajtóerő: gyógyszeripar, gyógyszerfelfedezés és -fejlesztés hatékonyságának növelése, időtartamának rövidítése

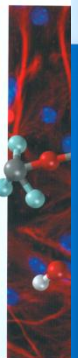
A kémiai biológia folyóiratai (megindulás éve)

- [ACS Chemical Biology](#) - The new Chemical Biology journal from the American Chemical Society (2006).
- [Bioorganic & Medicinal Chemistry](#) - The Tetrahedron Journal for Research at the Interface of Chemistry and Biology (1993).
- [BMC Chemical Biology](#) - An open access journal publishing original research articles in the application of chemistry to the investigation of biology and drug design (2000).
- [ChemBioChem](#) – A European Journal of Chemical Biology (2000).
- [Chemical Biology](#) - A point of access to chemical biology news and research from across RSC Publishing (2002).
- [Chemical Biology & Drug Design](#) - A journal dedicated to the advancement of innovative science, technology and medicine with a focus on the multidisciplinary fields of chemical biology and drug design (1999).
- [Chemistry & Biology](#) - An interdisciplinary journal that publishes papers of exceptional interest in all areas at the interface between chemistry and biology (1994).
- [Molecular BioSystems](#) - A new high quality chemical biology journal from RSC with a particular focus on the interface between chemistry and the -omic sciences and systems biology (2005).
- [Nature Chemical Biology](#) - A multidisciplinary journal providing an international forum for the timely publication of significant new research at the interface between chemistry and biology (2005).

Edited by
Tarun K

Ch
Bio

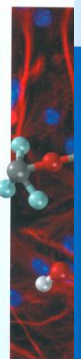
From S
Systems
Volume



Edited by
Tarun K

Ch
Bio

From S
Systems
Volume

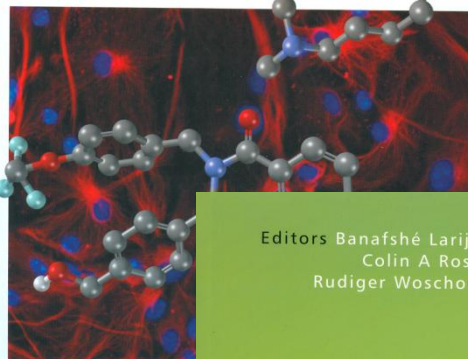


Edited by Stuart L. Schreiber,
Tarun Kapoor, Günther Wess

Chemical
Biology

From Small Molecules to
Systems Biology and Drug Design

Volume 3



WILEY-VCH

2007

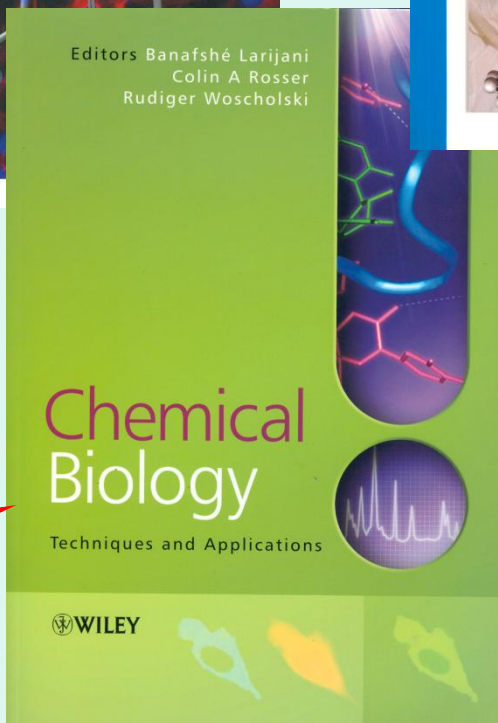
2006

Editors Banafshé Larijani
Colin A Rosser
Rüdiger Woscholski

Chemical
Biology

Techniques and Applications

WILEY



Herbert Waldmann, Petra Janning

WILEY-VCH

Chemical Biology

A Practical Course



2004

2001

OXFORD
CHEMISTRY
PRIMERS

98

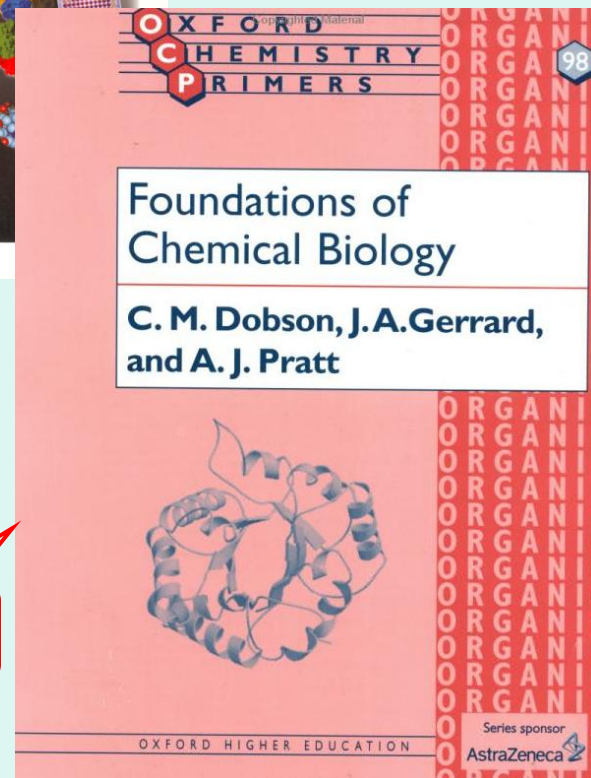
Foundations of
Chemical Biology

C. M. Dobson, J. A. Gerrard,
and A. J. Pratt



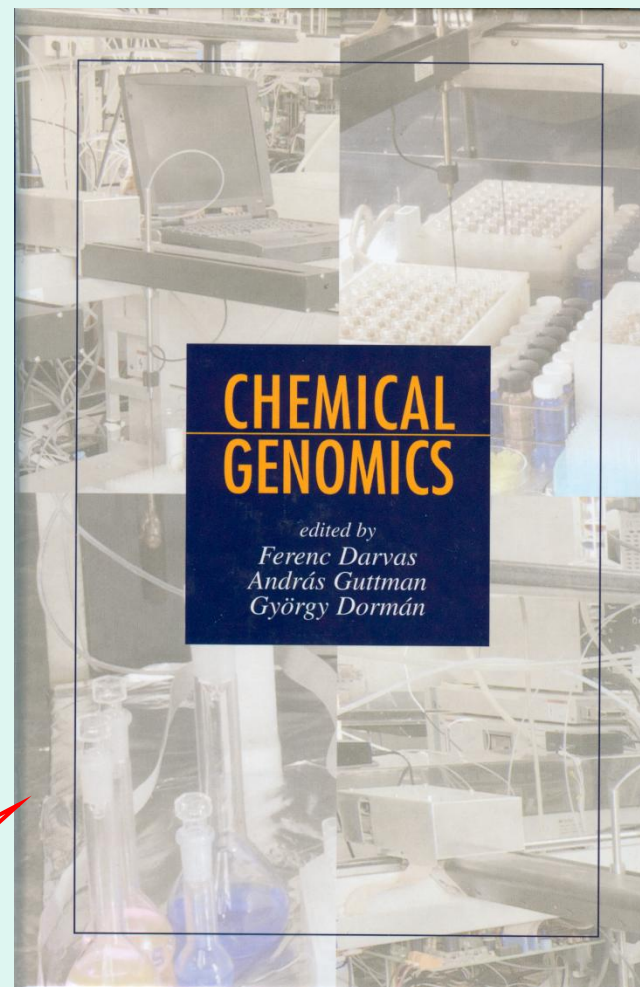
OXFORD HIGHER EDUCATION

Series sponsor
AstraZeneca



A kémiai biológia kutatási területei

- kis molekulák tervezése, előállítása biológiai makromolekulák (nukleinsavak, fehérjék) működésének befolyásolására
 - receptor – agonista, antagonist
 - enzim – inhibitor
- mesterséges receptorok, katalitikus antitestek előállítása
- a genetikai kód kiterjesztése nem-természetes aminosavakkal
- módszerek és technikák élő sejtek működésének befolyásolására
- jelátviteli folyamatok
- kémiai genomika
 - forward chemical genomics
 - reverse chemical genomics
- glikobiológia



2004

A kémiai biológia módszerei

- biomolekulák (fehérjék) szerkezetének és funkciójának felderítése
röntgenkristallográfia (szilárd fázis), NMR (oldat), elméleti (*in silico*) szerkezet-meghatározás (adatbankok, homológiák, struktúranalógok)
- molekuláris kölcsönhatások vizsgálata
röntgenkristallográfia, NMR, felületi plazmonrezonancia, elektronmikroszkópia, enzimológia, stb. és ezek nagy átbocsátóképességű változatai (high-throughput: HT), microarray módszerek
- molekulatervezés (*in silico* módszerek)
kémiai informatika (számítási kémia, molekulamodellelés, dokkolás), kvantitatív szerkezet-hatás összefüggések, farmakofor modellés
- szintézis-szerkezetigazolás
vegyülettár tervezés, szintézistervezés, nagyhatékonyságú preparatív (pl. mikrohullámú, ultrahangos aktiválás, kombinatorikus kémia, parallel szintézis) és analitikai (GC/MS, LC/MS, NMR) technikák, target és diverzitás orientált szintézisek (TOS, DOS)
- celluláris assay módszerek
célmolekula/fehérje és effektor/ligandum (target + hit) egyidejű azonosítása
target validálás, lead kiválasztás és optimalizálás

A biológiai tér:

- A fehérjék potenciális ligandumkötő-helyeinek szerkezete.
- Az emberi genom szekvenciájának felderítése ellenére ez a biológiai tér túlnyomórészt ismeretlen.
- Humán genom: ~27 000 gén, ebből mintegy 2500-3500 a várhatóan gyógyszerrelhető (druggable) gének száma.
- Az FDA által engedélyezett gyógyszerek 1783 új kémiai entitást tartalmaznak: ebből 1413 kis molekula.
- Mintegy 700 az azonosított kis molekula-biológiai makromolekula kölcsönhatások száma, ahol $K_d \leq 10 \mu\text{M}$.
- Az engedélyezett gyógyszerek ~170 biológiai makromolekulát céloznak.
- A befolyásolás céljából a feladat: a biológiai és a kémiai tér megfeleltetése (komplementaritás: térfogat, topológia, fizikai-kémiai sajátságok).

A kémiai tér:

- Elektronok és atommagok valamennyi, energetikailag stabilis kombinációja, azaz a lehetséges molekulák összessége.
- Ebben a térben a kémiai reakciók segítségével mozoghatunk.
- Elméleti megfontolások alapján a kémiai térben a gyógyszer szerű molekulák tartományának mérete $\sim 10^{60}$ molekula (C, H, O, N, S, P) (Lipinski szabályok (engedélyezett gyógyszerek statisztikai elemzése alapján): móltömeg ≤ 500 ; H-kötés donorok ≤ 5 ; H-kötés akceptorok ≤ 10 ; $\log P < 5$).

Alkalmazhatóság szempontjából fontosak a farmakokinetikai tulajdonságok és a **T**oxicitás

Abszorpció (felszívódás)

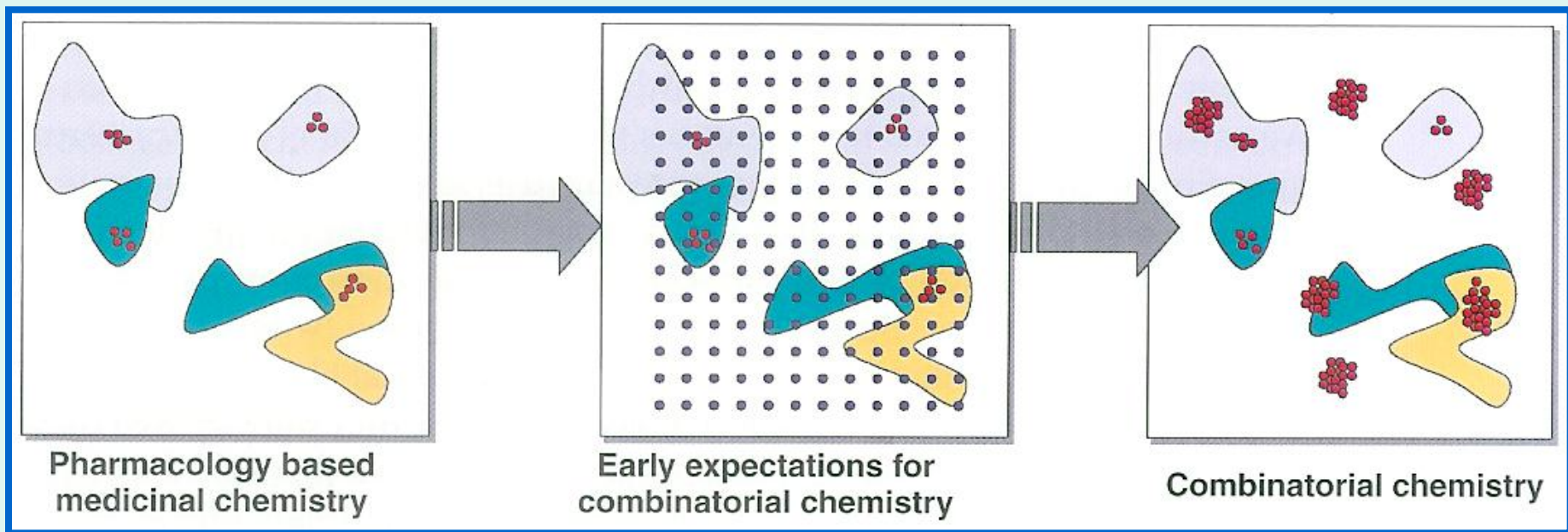
Disztribúció (eloszlás)

Metabolizmus (lebomlás)

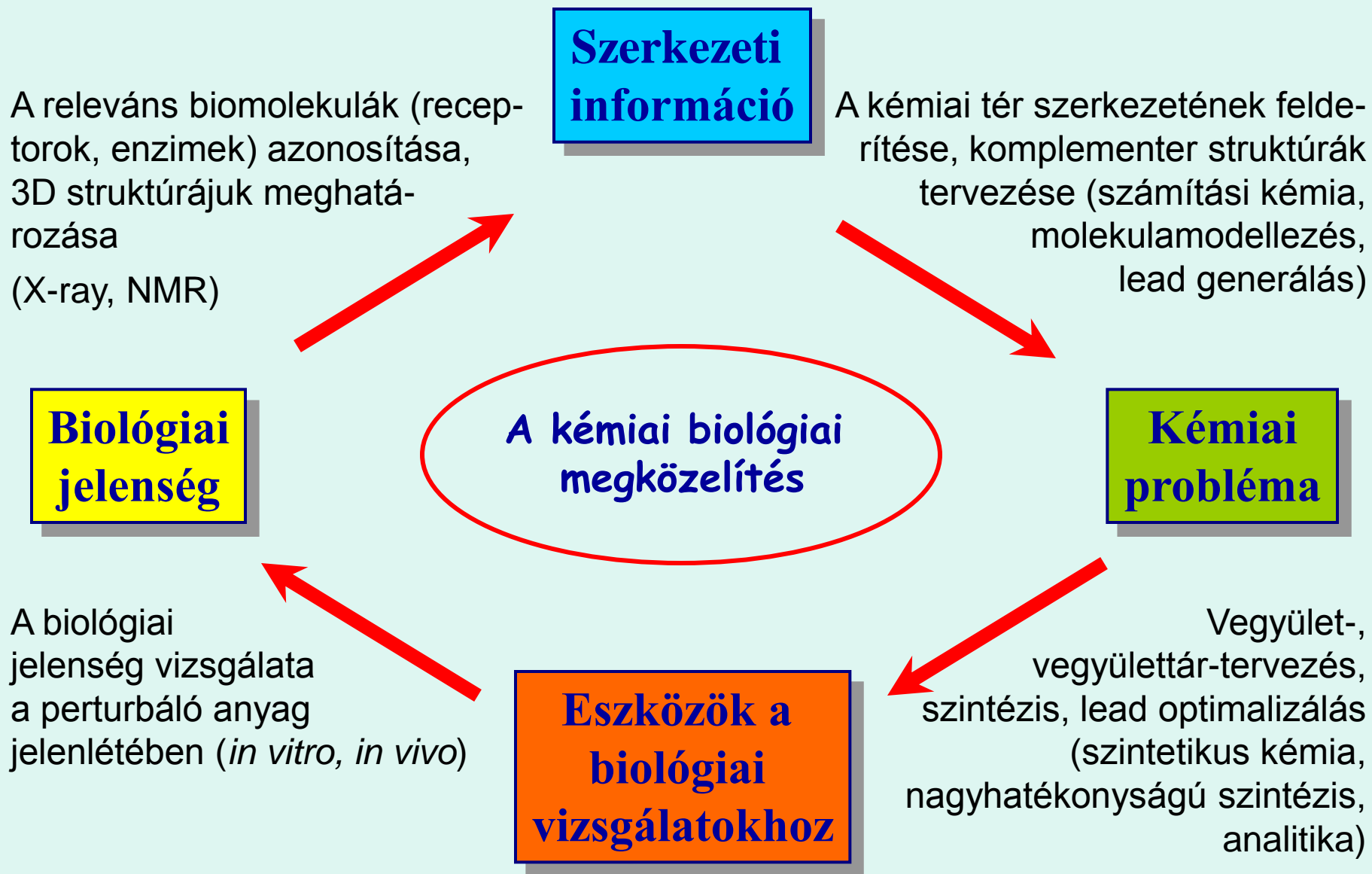
Exkréció (kiürülés)

- A jelenleg ismert molekulák száma $\sim 2.7 \times 10^7$.
- Az univerzum nem tartalmaz elegendő anyagot az összes elképzelhető szerkezet egy-egy molekulájának az elkészítéséhez.

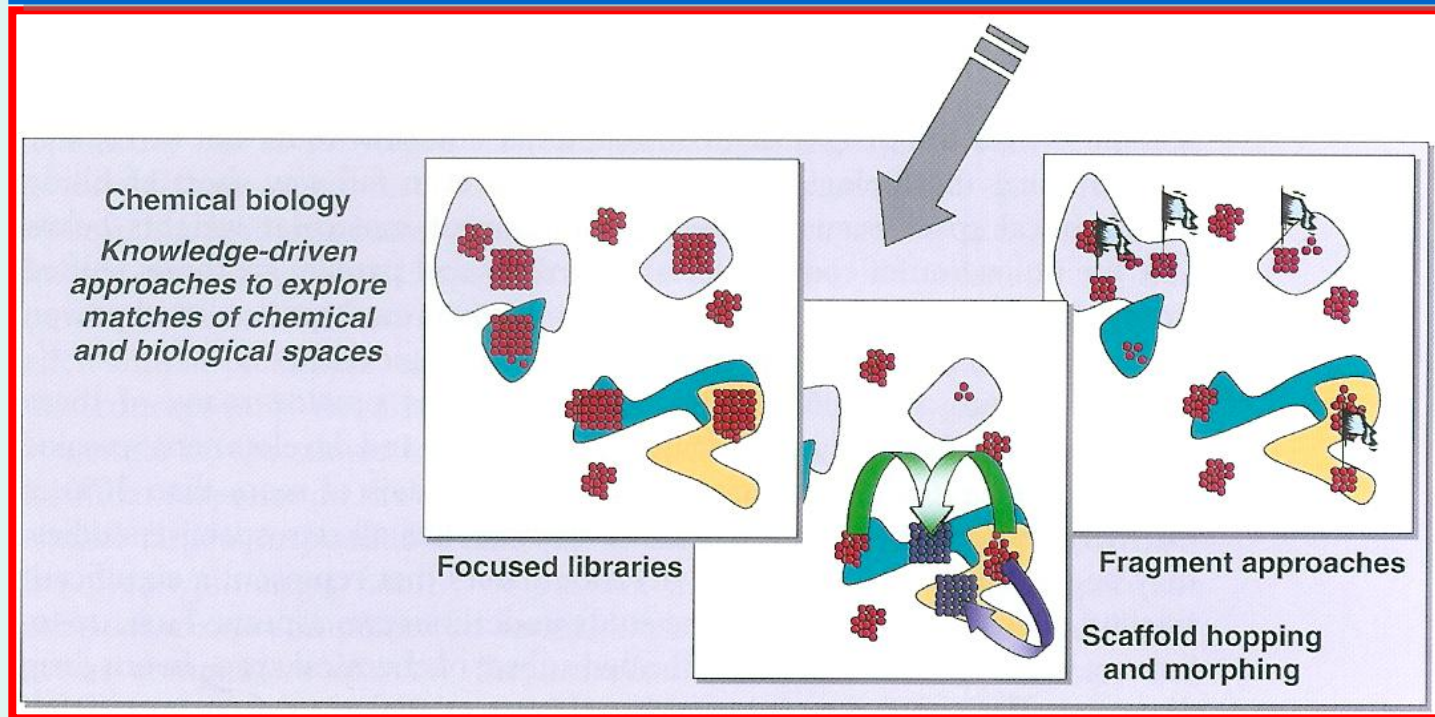
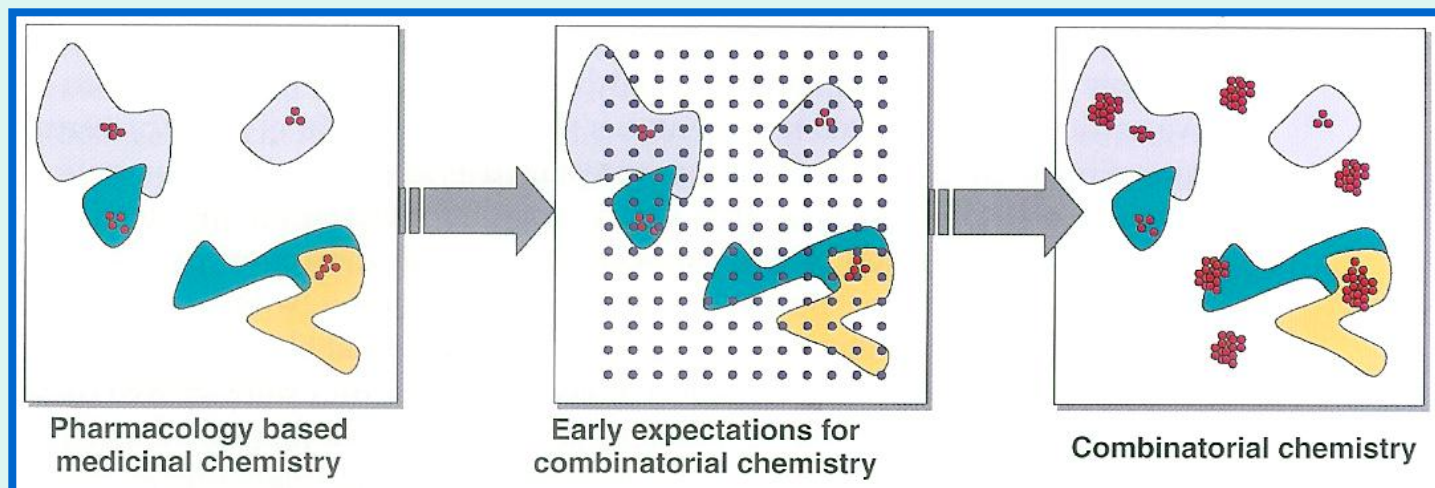
A biológiai és a kémiai tér megfeleltetése I.



Forrás: H. P. Nestler in S. L. Schreiber, T. Kapoor, G. Wess (Eds.)
Chemical Biology, Vol. 3, Wiley-VCH, 2007, pp. 825-851.

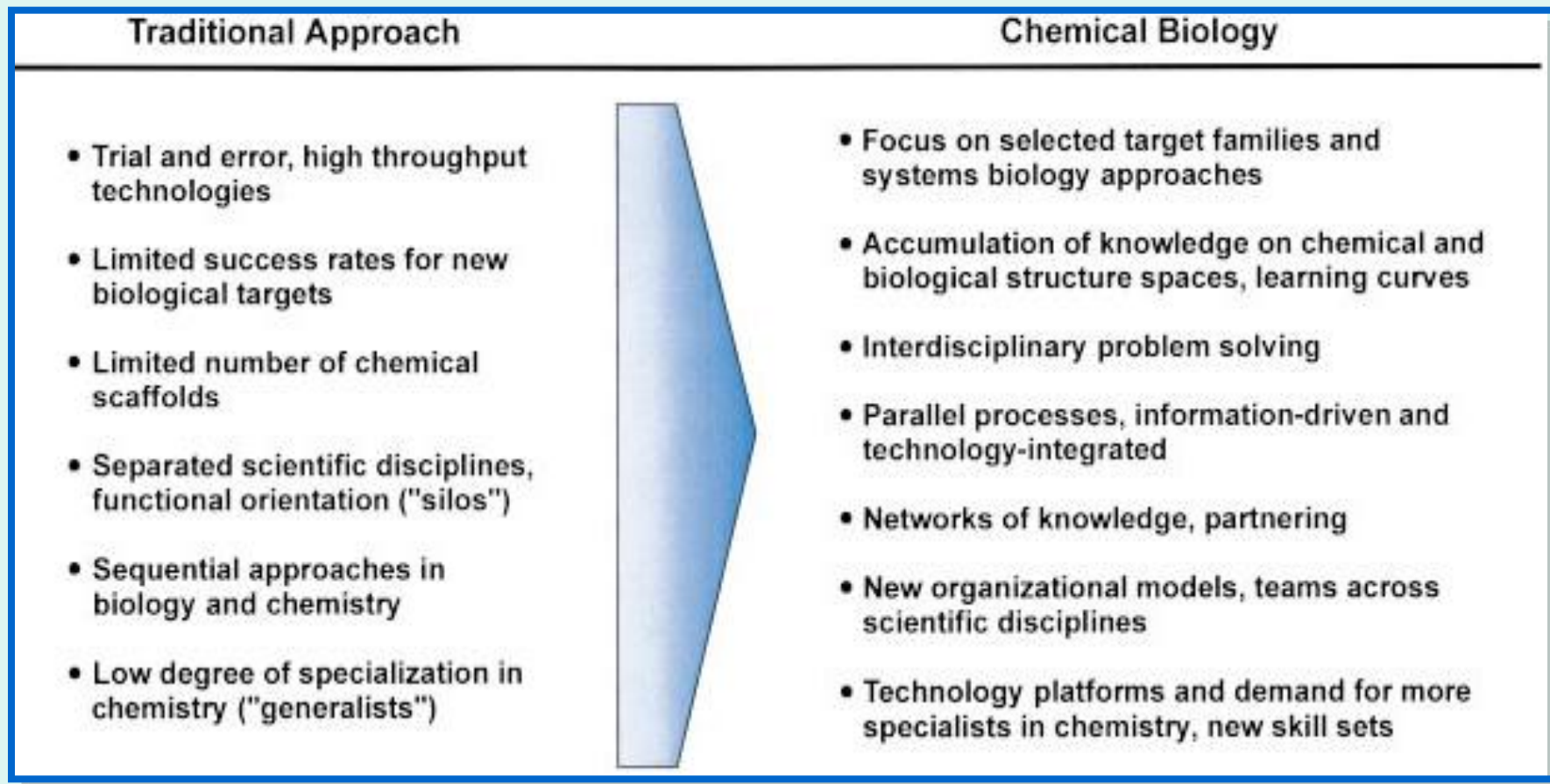


A biológiai és a kémiai tér megfeleltetése II.



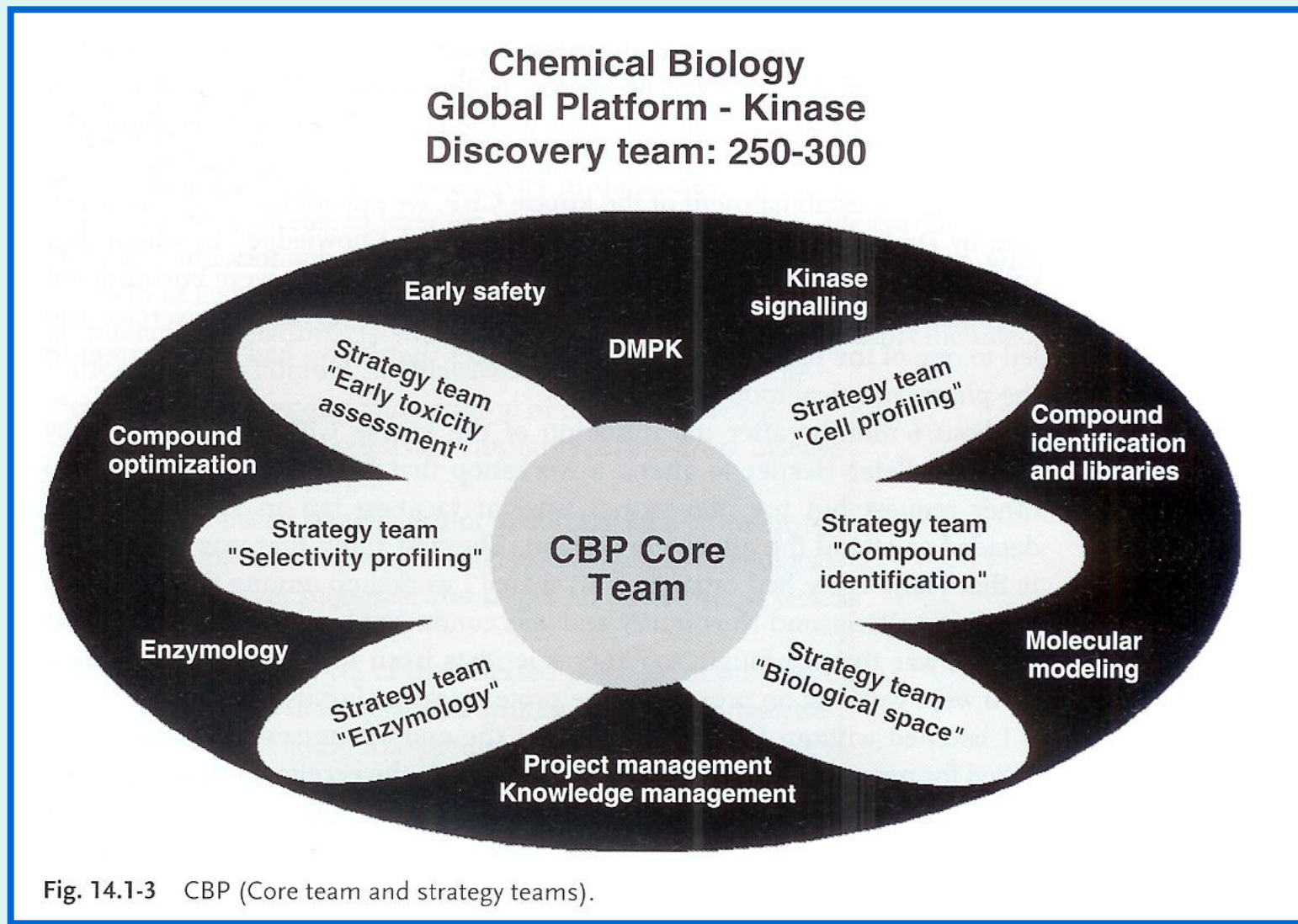
Forrás:
H. P. Nestler
in
S. L.
Schreiber,
T. Kapoor,
G. Wess
(Eds.)
Chemical
Biology,
Vol. 3,
Wiley-VCH,
2007,
pp. 825-851.

A gyógyszerkémia hagyományos és kémiai biológiai megközelítése



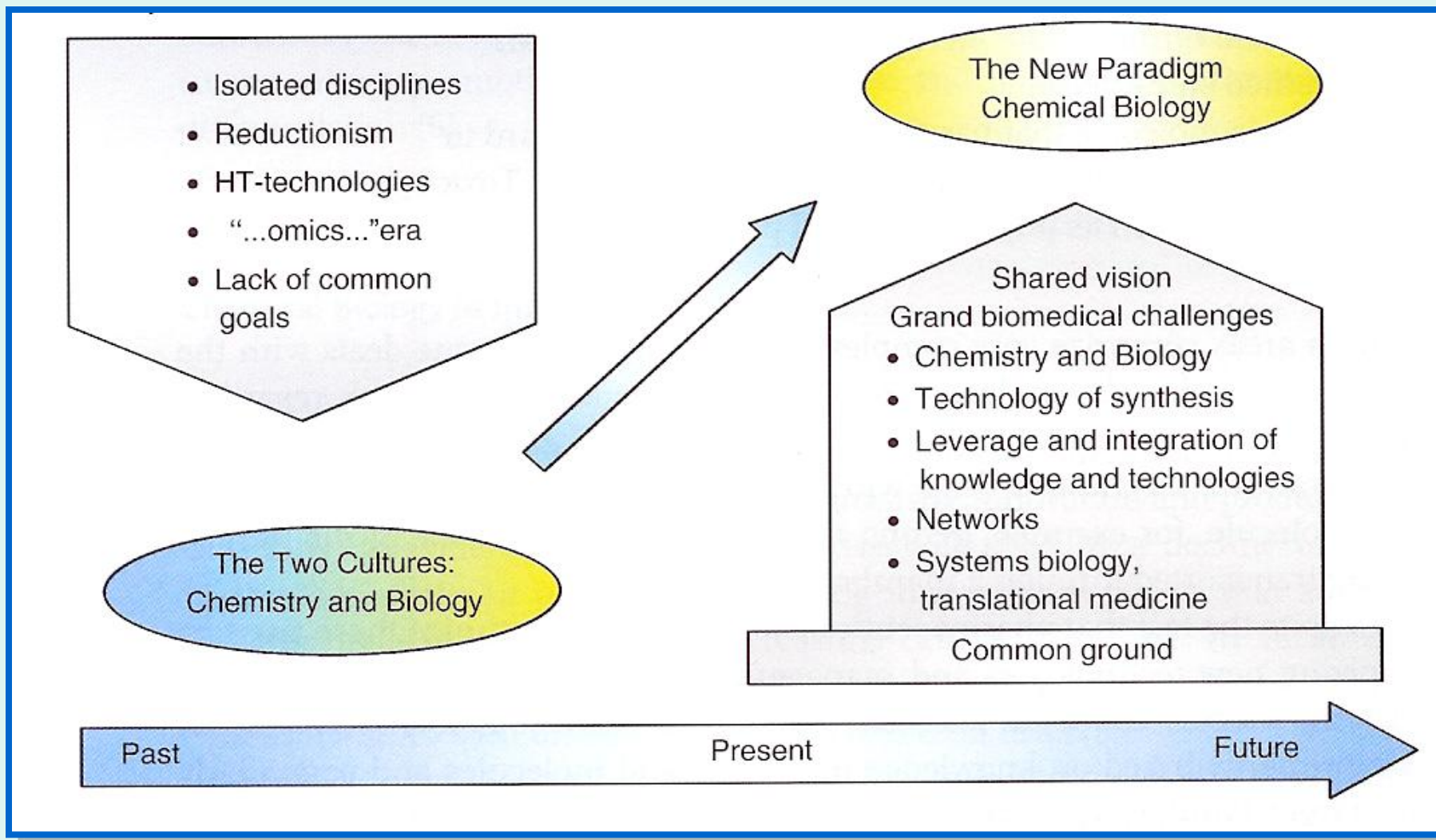
Forrás: G. Wess, M. Urmann, B. Sickenberger,
Angew. Chem. Int. Ed. **2001**, *40*, 3341-3350.

A kémiai biológia az iparban (Aventis)



Forrás: F. L. Douglas in S. L. Schreiber, T. Kapoor, G. Wess (Eds.)
Chemical Biology, Vol. 3, Wiley-VCH, 2007, pp. 789-803.

A kémiai biológia, mint új paradigma



Forrás: G. Wess in S. L. Schreiber, T. Kapoor, G. Wess (Eds.)
Chemical Biology, Vol. 3, Wiley-VCH, 2007, pp. 1143-1150.

A kémiai biológia (lehetőségei) Debrecenben

- Több területen folynak eredményes (de többé-kevésbé elszigetelt) kutatások
- (OEC, TTK; együttműködés inkább külső, mint belső partnerekkel).
- A DE stratégiai tervei között szerepel egy gyógyszerfejlesztési vertikum kialakítása.
- Debreceni lehetőségek és specifikumok:
 - Szintetikus és szerkezetvizsgálati tapasztalatok: szerves preparatív kapacitások, teljes kémiai szerkezetvizsgálati vertikum, természetes anyagok kémiájának ismerete, szénhidrátkémiai specializáció, bioszervetlen kémiai kutatások
 - Molekuláris kölcsönhatások vizsgálata: NMR, SPR, CD, (X-ray)
 - *In silico* módszerek
 - Biokémiai, molekuláris biológiai háttér
- A kémiai biológia megjelenítése az oktatásban.