

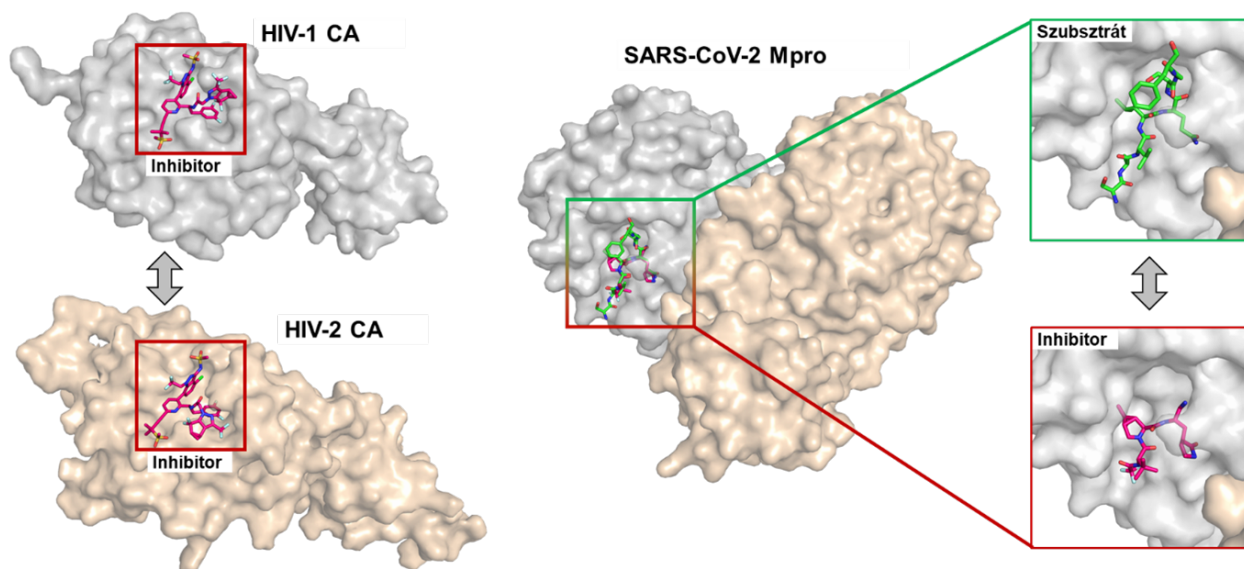
HIV és SARS-CoV-2 vírus fehérjék gátolhatóságának nyomában

Szerző: Dr. Mótyán János András

A Retrovirális Biokémiai Kutató Laboratóriumban végzett kutatásaink célja többek között vírusfehérjék biokémiai és enzimológiai tanulmányozása kísérletes és számítógépes eljárások alkalmazásával. A Komondor erőforrásait több különböző fehérje számítási kémiai módszerekkel történő vizsgálatához is felhasználtuk. Ezek közül szeretnénk röviden bemutatni két, egészségügyi szempontból is jelentős vírus, a humán immundeficiencia vírus (HIV) és a súlyos akut légzőszervi szindróma-koronavírus 2 (SARS-CoV-2) fehérjéinek vizsgálatát. Mindkét vírus fehérjéi kiemelt gyógyszer-célpontnak számítanak, ezért vizsgálatuk a gátlószerek működésének megértése, a hatékony(abb) gátlószerek fejlesztése és a gyógyszerekkel szemben kialakuló rezisztencia szempontjából is jelentőséggel bír.

A HIV a legismertebb vírusok egyike, mely a szerzett immunhiányos tünetegyüttes (AIDS) kórokozója. Két fő típusa ismert, a HIV-1 és a HIV-2. Világszerte mintegy 40 millió HIV-fertőzöttet tartanak számon. A fertőzések túlnyomó részéért a HIV-1 vírus felelős, ehhez képest a HIV-2 által okozott fertőzések esetek száma jelentősen kisebb, a több mint egy évtizeddel ezelőtti becslések alapján a HIV-2 fertőzöttek száma körülbelül 2-3 millió lehet. Ennek hátterében jelentős részben a HIV-1 és HIV-2 közti különbségek állnak, ugyanis a HIV-2 vírus esetében a szervezetet érő vírusterhelés kisebb mértékű, a fertőzést követő látenciaidő hosszabb és az AIDS kialakulásának üteme is lassabb. Mivel a fertőzések túlnyomó részéért, így a világméretű járványért elsősorban a HIV-1 tehető felelőssé, ez a típus sokkal részletesebben tanulmányozott, míg a HIV-2-ről jelentősen kevesebb információval rendelkezünk. A vírusfehérjék a fertőzöttek kezelésében alkalmazott gyógyszerek kiemelt célpontjai, a HIV-vírusok fehérjéi is a legalaposabban tanulmányozott molekulák közé tartoznak. Bár ezidáig számos gyógyszert fejlesztettek ki a HIV-vírusfertőzés kezelésére, a gyógyszermolekulák vizsgálatára és fejlesztésére az igény folyamatos, hiszen a vírusok könnyen rezisztenssé válhatnak ezekkel a szerekkel szemben. A HIV-vírus-fertőzés kezelésére a terápiás gyakorlatban alkalmazott gyógyszereket jellemzően a HIV-1 vírus ellen fejlesztették ki. A HIV-2 kevésbé tanulmányozott, ezért sok esetben ezeknek a szereknek a hatékonysága a HIV-2 esetében nem, vagy nem kellő részletességgel ismert.

Kutatásaink célja annak összehasonlítása volt, hogy a HIV-1 gátlására kifejlesztett szerek milyen hatékonysággal képesek a HIV-1 és HIV-2 vírusfehérjék működését gátolni. Ehhez kísérletes és számítási módszereket egyaránt felhasználtunk, a fehérjék és a gyógyszerek közti kölcsönhatások atomi szinten történő vizsgálatához pedig a Komondor erőforrásait vettük igénybe. A szuperszámítógép által nyújtott nagy számítási kapacitás lehetővé tette számunkra, hogy a vírusfehérjéket hosszú-idejű szimulációkkal, magas számítási igényű szoftverekkel vizsgáljuk, részletesebb képet kapva a fehérjék viselkedéséről. Kutatócsoportunk a HIV-vírusok két különböző fehérjéjét, az úgynevezett integrázt és kapszidot célzó gátlószereket is tanulmányozta. Kísérletes vizsgálatokkal kimutattuk, hogy a vizsgált, kereskedelmi forgalomban kapható gátlószerek képesek mindkét vírusfehérjének működését gátolni, akár összehasonlítható mértékű hatékonysággal. A kísérletes megfigyeléseket a szerkezeti vizsgálatok is alátámasztották, amelyek alapján a vizsgált, HIV-1 ellen kifejlesztett gyógyszermolekulák a HIV-1 és a HIV-2 integráz és kapszid fehérjéihez hasonló módon képesek kötődni, ami magyarázhatja hatékonyságukat a HIV-2 fehérjék gátlásában [Kiarie és mtsai, 2024].



Enzim-inhibitor komplex szerkezetek vizsgálata.

Bal oldal: a lenacapavir nevű kapszid inhibitor kölcsönhatása a HIV-1 és HIV-2 kapszid (CA) fehérjékhez. Jobb oldal: a SARS-CoV-2 fő proteáz (Mpro) szerkezete, valamint az enzim aktív helyére kötődő szubsztát és inhibitor kötődési módjának összehasonlítása.

A SARS-CoV-2 által okozott első fertőzőes eseteket 2019-ben azonosították, az azóta eltelt idő alatt közel 800 millió fertőzőes esetet regisztráltak világszerte. A világméretű járvány 2020-ban történő kirobbanását követően kutatócsoportunk úgy döntött, hogy a rendelkezésre álló kísérletes és számítógépes eljárásokat felhasználja a SARS-CoV-2 fehérjék vizsgálatára is, ezért új kutatásokba kezdünk, melyeket azóta is folyamatosan végezzük. Vizsgálataink legfontosabb célpontjai a SARS-CoV-2 vírus győgszercélpontként szolgáló vírusfehérjéi, a tüske fehérje, valamint a fő proteáz, különös tekintettel a győgszermolekulák ellen kialakuló rezisztencia vizsgálatára [Mahdi és mtsai, 2025]. Ehhez felhasználtuk a kutató laboratórium vírusfehérjék, köztük a HIV-1 fehérjék vizsgálatára során szerzett évtizedes tapasztalatait. A HIV-1 és SARS-CoV-2 vírusok összehasonlításához a fehérjék és győgszermolekulák közti kölcsönhatások feltérképezését számítógépes eljárásokkal végeztük el, ami a rezisztencia kialakulása mögött álló mechanizmusok alapvető hasonlóságait tárta fel a két vírus esetében. Érdekesség, hogy a terápiás felhasználásra engedélyezett, a SARS-CoV-2 proteázt célzó győgszer egyik hatóanyagát korábban a HIV-1 proteáz gátlására fejlesztették ki. A vizsgálatok eredményeként azonosítottuk a fehérje azon részeit, melyek a győgszermolekula (nirmatrelvir)

kötéséért felelősek, és amelyeknek megváltozása a vírus evolúciója során, azaz az újonnan megjelenő vírus-variánsokban potenciálisan hozzájárulhat a rezisztencia kialakulásához [Mótyán és mtsai, 2022]. Ezen eredményeink további, jelenleg is folyamatban lévő kutatásainkat alapozták meg, melynek keretében részletesebben kívánjuk tanulmányozni a rezisztencia kialakulásának molekuláris mechanizmusát. A szuperszámítógépen futtatott számításokkal kapott adatok pontosságát az egyes variánsok esetében végzett kísérletes vizsgálatok eredményével kívánjuk összehasonlítani. A cél egy olyan eljárás kidolgozása, mely megbízható módon használható új, potenciálisan rezisztens variánsok azonosítására és jellemzésére, valamint segítheti hatékony gátlószerek tervezését is.

A Komondor számítógépes kapacitásait sikerrel alkalmaztuk más fehérjék tanulmányozása során is, így a HIV és SARS-CoV-2 vírusok fehérjéi mellett számításhoz kémiai és szerkezeti bioinformatikai módszerekkel vizsgáltuk más, egészségügyi és biotechnológiai szempontból jelentős vírusok fehérjéit [Hoffka és mtsai, 2023] [Golda és mtsai, 2024], de a szuperszámítógépen futtatott programokat használtuk emberi emésztőenzim vizsgálatában [Hoffka és mtsai, 2024] és mesterségesen előállított enzimfehérje tervezésében is [Listov és mtsai, 2025].

Golda M, Hoffka G, Cherry S, Tropea JE, Lountos GT, Waugh DS, Wlodawer A, Tózsér J, Mótyán JA. PI' specificity of the S219V/R203G mutant tobacco etch virus protease. *Proteins*. 2024; 92(9): 1085-1096.

Hoffka G, Lountos GT, Needle D, Wlodawer A, Waugh DS, Tózsér J, Mótyán JA. Self-inhibited State of Venezuelan Equine Encephalitis Virus (VEEV) nsP2 Cysteine Protease: A Crystallographic and Molecular Dynamics Analysis. *J Mol Biol*. 2023; 435(6):168012.

Hoffka G, Mhanna S, Vas M, Toldi V, Mótyán JA, Tózsér J, Szabó A. Modeling protease-sensitive human pancreatic lipase mutations in the mouse ortholog. *J Biol Chem*. 2024; 300(10): 107763.

Kiarie IW, Hoffka G, Laporte M, Leyssen P, Neyts J, Tózsér J, Mahdi M. Efficacy of Integrase Strand Transfer Inhibitors and the Capsid Inhibitor Lenacapavir against HIV-2, and Exploring the Effect of Raltegravir on the Activity of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2024; 16(10): 1607.

Listov D, Vos E, Hoffka G, Hoch SY, Berg A, Hamer-Rogotner S, Dym O, Kamerlin SCL, Fleishman SJ. Complete computational design of high-efficiency Kemp elimination enzymes. *Nature*. 2025; 643(8074): 1421-1427.

Mahdi M, Kiarie IW, Mótyán JA, Hoffka G, Al-Muffti AS, Tóth A, Tózsér J. Receptor Binding for the Entry Mechanisms of SARS-CoV-2: Insights from the Original Strain and Emerging Variants. *Viruses*. 2025; 17(5):691.

Mótyán JA, Mahdi M, Hoffka G, Tózsér J. Potential Resistance of SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) against Protease Inhibitors: Lessons Learned from HIV-1 Protease. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7): 3507.