

特殊な非天然アミノ酸とポリマーを用いた新たな抗ウイルス・抗菌生物活性化合物の創製



はじめに

目的

活動内容

結果

ENG 日本語



新規抗ウイルス・抗菌生物活性化合物の創製を目指した アルメニアとジョージアの協力



Funded by Japan

SDGs



エレバン国立大学

YSU



アルメニア共和国国立科学アカデミー
科学・生産センター
「Armbiotechnology」



PROJECT:AM-2705



ジョージア農業大学

Agruni

はじめに

目的

活動内容

結果

ENG 日本語



背景と意義

- 感染症、特にウイルス感染症は依然として地球規模の健康問題です。既存の治療法の有効性は、薬剤耐性病原体の出現によってしばしば低下します。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミックは、これまで未解明であった酵素経路を標的とする化合物の開発など、新たな治療戦略の必要性を浮き彫りにしました。
- **非タンパク質アミノ酸**は、遺伝暗号の拡張に重要な役割を果たし、安定性、触媒特性、新規機能性を強化したタンパク質の設計を可能にします。これらは、薬物動態、バイオアベイラビリティ、代謝安定性を改善するために、抗菌ペプチドやフッ素化合物などの医薬品開発に広く利用されています。

重点領域



抗ウイルス研究:

ウイルスポリメラーゼ、プロテアーゼ、ならびにウイルス複製に不可欠なその他の酵素を標的とした阻害剤



抗菌性研究:

特にMDR (多剤耐性) 株に対する、従来の抗生物質に代わる非タンパク質アミノ酸とペプチドに焦点を当てた研究

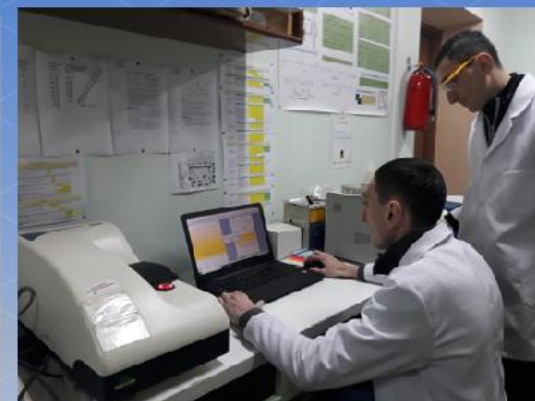


がん研究:

抗炎症と抗がん治療法の一つの戦略として、**上皮成長因子受容体 (EGFR)** および **マイトジェン活性化プロテインキナーゼ 14 (MAPK14)** のための阻害剤の開発

ウイルスと抗生物質耐性を持つ細菌に対抗する新規生物活性化合物の創製

- 本プロジェクトは、コロナウイルスなどの有害なウイルスや、抗生物質に耐性を持つ細菌と戦うための新規の生物活性化合物を創製することを主な目的として、2022年に開始されました。





抗生物質耐性テスト:

- ☑ 緑膿菌 (*P. Aeruginosa*) における抗生物質耐性遺伝子の局在化を、形質転換試験を通じて解析しました。



非天然型 α -アミノ酸とペプチドの合成:

- ☑ 新しい非タンパク質 α -アミノ酸を25種類以上合成しました。
- ☑ 非タンパク質アミノ酸を含むジペプチドを10種類以上合成・精製しました。



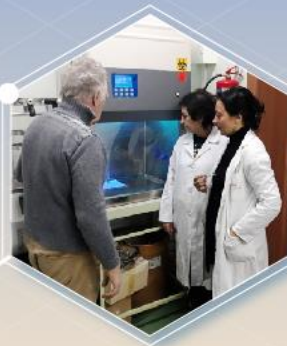
生理活性研究:

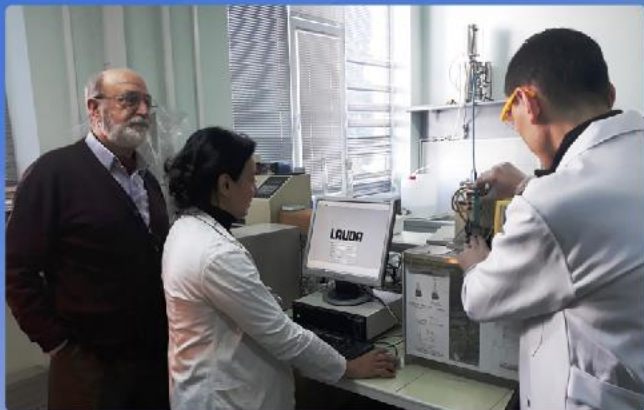
- ☑ 12種類の非タンパク質アミノ酸とペプチドがコラゲナーゼ活性に与える影響を研究しました。



標的受容体のドッキング解析:

- ☑ 14個の非タンパク質アミノ酸及びそのペプチドとII型膜貫通型セリンプロテアーゼ (TMPRSS2) の相互作用を解析しました。
- ☑ SARS-CoV-2 RdRp (COVID-19を引き起こすウイルス)、ヒト上皮成長因子受容体 (EGFR) とマイトジェン活性化プロテインキナーゼ14 (MAPK14) について80種類以上の化合物をインシリコ解析しました。





医薬品開発の可能性:

TMPRSS2、3CLpro(3C様プロテアーゼ)と上皮成長因子受容体(EGFR)キナーゼなどの重要な受容体との相互作用に関するドッキング解析を通して、いくつかの有望な化合物を特定しました。これらの化合物は抗ウイルス薬および抗菌薬としての応用が期待されます。



抗生物質耐性への貢献:

緑膿菌(*P. Aeruginosa*)の抗生物質耐性遺伝子についての研究は、グローバルな健康上の緊急課題である薬剤耐性感染への取り組みにおいて貴重な知見を提供しました。耐性株に対して活性を有する新規抗菌性化合物の発見は、増大する薬剤耐性の脅威に対処することを可能にします。



新材料の開発:

高分子量の非タンパク質アミノ酸をベースにしたポリマーの合成は、材料科学における新たな可能性を開くものであり、ドラッグデリバリーシステムやその他の生物医学的応用の進歩につながる可能性があります。



薬剤耐性への解決策:

耐性菌に効果を示す化合物の特定により、この研究は、薬剤耐性 (AMR) を解決する取り組みに貢献しました。これは感染症治療における抗生物質の有効性を持続させるために極めて重要です。



科学的な進歩:

抗ウイルス・抗菌薬の開発に関する世界的な科学知識を拡充し、将来の研究や臨床応用に向けた貴重なデータを提供しました。

公衆衛生への影響:



新規抗ウイルス・抗菌化合物の開発は、感染症や抗生物質耐性感染症に対する新たな治療の選択肢をもたらし、グローバルな健康状態を改善できます。

インパクトの高い学術雑誌での論文掲載

Molecular Catalysis
Vol. 104, December 2024, 114818

Synthesis and evaluation of new mono- and binuclear salen complexes for the C α -alkylation reaction of amino acid substrates as chiral phase transfer catalysts

Anahit M. Hovhannisyun¹, Anna S. Tovmasyan², Anna F. Mkrtchyan^{3,4}, A. Karapet R. Ghazaryan^{5,6}, Ela V. Minasyan^{7,8}, Olga L. Dalakyan⁹, Mikayel S. Chobanyan¹⁰, Hayk Zakaryan¹¹, Giovanni N. Rovito¹², Ashot S. Saghyan^{13,14}

Synthesis of enantiomerically enriched β -substituted analogs of (S)- α -alanine containing 1-phenyl-1H-1,2,3-triazole groups

Download PDF | You have full access to this open access article

Araratz S. Poghosyan, Emma A. Khachatryan, Anna F. Mkrtchyan, Nolyda Mirzoyan, Anzhic M. Hovhannisyun, Karapet R. Ghazaryan, Ela V. Minasyan, Peter Langer, R. Ashot S. Saghyan

Abstract

A synthesis of new enantiomerically enriched derivatives of (S)- α -aminopropionic acid, containing in the β -position 1,2,3-triazole groups coupled with *o*-, *m*- and *p*-substituted (alkyl) residues, was developed based on Cu(I) catalyzed [3+2]-cycloaddition of azides with alkynes. As the starting materials used the square-planar Ni(II) complex of the Schiff base of propargylglycine with the chiral auxiliary EEP (Benzylprolylterephthone) and 1,4-substituted phenyl azides. The assignment of the (S)-absolute configuration of the α -carbon atom of the amino acid residue of the main diastereomeric complexes of the cycloalkane products was carried out on the basis of positive Cotton effects in the region of 480–580 nm of the circular dichroism spectra. The target amino acids were isolated from acid hydrolyses of diastereomeric complexes using ion-exchange decarboxylation and crystallization from aqueous ethanol. Additional confirmation of the absolute configuration and determination of the enantiomeric purity of the target amino acids were carried out by chiral HPLC analysis. As a result, seven new *trans*-proteinogetic (S)- α -amino acids, containing in the β -position a 1,2,3-triazole moiety, were synthesized.

ChemistrySelect

Research Article

Unnatural Phosphorus-Containing α -Amino Acids and Their N-FMOC Derivatives: Synthesis and In Vitro Investigation of Anticholinesterase Activity

Ami S. Daceyan, Anna F. Mkrtchyan, Araratz S. Poghosyan, Serik A. Dacayan, Lela A. Stepanyan, Menika H. Ibrayeva, Anna S. Tovmasyan, Avelis H. Tsaturyan ... See all authors

First published: 17 January 2024 | https://doi.org/10.1002/sluc.202300248

Graphical Abstract

Synthesized unnatural α -amino acids and their FMOC derivatives, highly pure in enantiomeric form, inhibited AChE and BuChE. AntiAChE activity varied from 14 % to 77 %, while (S)-2-((R)-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)amino-3-(diisopropylphosphoryl) propanoic acid (PAC) at 1.1 μ M. Anti-BuChE properties ranged 48–71 %, with (S)-2-amino-3-(diisopropylphosphoryl) propanoic acid showing 71 % activity.

Anticholinesterase property

Synlett

Renew your subscription for 2025!

Asymmetric Synthesis of Derivatives of Alanine via Michael Addition Reaction and their Biological Study

Anna F. Mkrtchyan, Emma A. Khachatryan, Araratz S. Poghosyan, Anzhic M. Hovhannisyun, Karapet R. Ghazaryan, Ela V. Minasyan, Peter Langer, R. Ashot S. Saghyan

molecules

Synthesis, Characterization, and Study of Catalytic Activity of Chiral Cu(II) and Ni(II) Salen Complexes in the α -Amino Acid C α -Alkylation Reaction

Ami S. Daceyan¹, Anna F. Mkrtchyan^{2,3}, Hamlet N. Khachatryan⁴, Mary V. Hayrapetian⁵, Robert N. Hakobyan⁶, Araratz S. Poghosyan⁷, Avelis H. Tsaturyan^{1,2}, Ela V. Minasyan^{1,2}, Victor I. Mikoyan⁴, Vladimir A. Lantsov^{4,8}, Arman G. Ayvazyan⁹, Narek Babayan¹⁰, Giovanni N. Rovito^{11,12} and Ashot S. Saghyan^{13,14}

チーム



プロジェクト マネージャー
Dadayan A.S.
準教授, PhD



科学コンサルタント
Saghyan A.S.
教授・科学アカデミー会員.



サブマネージャー
Mkrtchyan A.F., PhD

錯体合成とアミノ酸
の不斉合成グループ

ペプチド合成
グループ

サブマネージャー
Katsarava R.D. 教授
高分子合成グループ

医学生物学・微生物
学・分子遺伝学研究
グループ

分析
グループ

