

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori iskola

Intézmény: TargetEx Kft.

Témavezetők: Dr. Dormán György

Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Dobi Krisztina

**Fehérje célpontra fókuszált vegyületkönyvtárak kiválasztása és
tesztelése kemoinformatikai módszerek, illetve MTS biológiai
esszé integrálásával**

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Dr. Szakonyi Zsolt, PhD

Tagok: Dr. Krajcsi Péter, DSc

Dr. Péter Antal, DSc

Bíráló Bizottság:

Elnök: Dr. Dombi György, DSc

Bírálok: Dr. Szakonyi Gerda, PhD

Dr. Kiss Róbert, PhD

Tagok: Dr. Tóth Géza, DSc

1. Bevezetés és célkitűzés

A korszerű gyógyszerkutatás egyik fő mozgató ereje új kémiai entitások (new chemical entity) (szerkezetek) azonosítása és magasabb találati arány elérése kemoinformatikai módszerek kombinálásával. A találati arány növelése gazdasági szempontból is fontos, mivel fókuszált könyvtárak létrehozásával várhatóan több találat érhető el, azaz kiküszöbölhetők várhatóan nem aktív, un. „junk” találatok, és ezáltal csökkenthetők a beszerzési és biológiai szűrési költségek.

A 2-dimenziós (2D) hasonlósági keresés egy széles körben elterjedt gyors és hatékony *in silico* technika a gyógyszerkutatásban, mely során az új vegyületek azonosítása ismert, biológiailag aktív vegyületek szerkezeti hasonlósága alapján történik több milliós méretű vegyület könyvtárakból történik. Bár ez a módszer robosztus és gyors, csak részben felel meg a mai kutatási követelményeknek.

Az alapkoncepció a ligandum-alapú hasonlósági szűrésben a „hasonló tulajdonságok alapelve”, amely szerint a kémiaileg hasonló molekulák biológiai szempontból is hasonló tulajdonságokkal rendelkeznek.

A hagyományos „ujjlenyomaton” alapuló 2D hasonlósági megközelítések jól alkalmazhatók új kémiai szerkezetek felkutatására, ha azok hasonlítanak a kiindulási ismert, aktív vegyületek (seed) vegyületekhez. A 2D ujjlenyomatok az atomok kapcsolódásának (szubstruktúráinak) bináris leképezését jelentik, és a hasonlóságot a molekulákon belüli szubstruktúrák jelenlétének ill. hiányának az arányával jellemezhetjük. Ez akkor kiváló módszer, amikor számos referenciavegyület és többmilliós adatbázis áll rendelkezésünkre.

Potenciálisan aktív, fehérje célpontra fókuszált könyvtárakat úgy kaphatunk, ha meghatározzuk a hasonlóságot a biológiailag aktív referencia vegyülethez az adatbázisban fellelhető minden egyes molekulára, majd a molekulákat hasonlóság alapján rangsoroljuk.

A fókuszált könyvtár szűrési módszer gyakran sokszorosára növeli a találati arányt, a könyvtárak random szűréséhez képest. Sok esetben a virtuális szűrési módszerek és az *in vitro* HTS jól kombinálhatók és egymást kiegészítik.

A 2D hasonlósági keresés fiziko-kémiai paraméter- és diverzitás szelekcióval tovább finomítható. Az empirikus fiziko-kémiai paraméterek előre jelezhetik, hogy gyógyszerjelölt válhat-e egy vegyületből. Ha a gyógyszerjelölt paraméterei az előre definiált tartományba esnek, akkor az adott molekula orális adagolás esetén várhatóan jól szívódik fel.

A legfontosabb fiziko-kémiai paraméterek: a molekula tömeg, LogP, hidrogén donorok száma, hidrogén akceptorok száma, forgatható csoportok és a topológiailag poláris

felület területe. Az első 4 paramétert a Lipinski-féle 5-ös szabály tartalmazza, míg a másik két paraméter a Veber szabályok közé tartozik.

Munkám során két fehérje célpontra fókuszált könyvtárat hoztunk létre és vizsgáltuk *in vitro* biológiai szűrésben:

1. A foszfodiészterázok (PDE-k) a ciklikus nukleotid lebontó enzimek családjába tartoznak, amelyek a cAMP és cGMP intracelluláris szintjét szabályozzák. A PDE-eket 11 főbb csoportba sorolhatjuk, és elsősorban a központi idegrendszerben termelődnek. Összesen 21 altípusuk van, amelyek különböznek a szerkezetükben, szubsztrát-specifitásukban, szöveti felszívódásukban, a kinázok általi szabályozásban, a fehérje-fehérje kölcsönhatásokban és az inhibitor szelektivitásukban.

A PDE-4-nek 4 altípusa ismert (PDE-4A-D), ezek mind a cAMP hidrolízisét katalizálják. A PDE-4 inhibitoroknak jelentős a szerepük van a neurodegeneratív betegségek hosszú távú kezelésében, mint antidepresszánsok, ill. memóriajavítók.

PDE-5 inhibitorok, a keringési rendszer megbetegedéseiben használatosak, vagy a legutóbbi időben erekciós problémák kezelésében jutottak szerephez, mint a sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis) és a vardenafil (Levitra).

2. Az 5-HT₆ szerepet játszik idegrendszeri- és kognitív rendellenességekben, elsősorban az Alzheimer-kór, skizofrénia, illetve az elhízással járó betegségek kialakulásában. Az 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) egy általános neurotransmitter (ingerület átvívó anyag) a központi (CNS) és a perifériás idegrendszerben, amely számos hatással jár az 5-HT receptorok családjával való kölcsönhatásán keresztül.

A közvetített folyamatok közé tartozik a hangulat, a felismerés, a percepció, a fájdalom, a táplálkozási viselkedés, a simaizom kontraktilitása és a vérlemezke-aggregáció. Az 5-HT₆ receptor antagonisták emelik az acetil-kolin szintet, ezáltal terápiás lehetőséget biztosítanak a normál, ill. csökkent memória javítására.

A PhD dolgozat célkitűzései:

1. Általánosságban olyan különböző integrált kémiai/biológia modellrendszerek kidolgozása és tesztelése, amelyek a kémiai- és a biológiai tér kölcsönható részének azonosítását célozzák meg, kombinálva a biológiailag aktív vegyületek *in silico* szelekcióját nagyszámú molekulakönyvtárakból az *in vitro* biológiai szűréssel.

2. A 2D hasonlóságú keresési módszerek továbbfejlesztése a rendelkezésre álló szoftverek segítségével a találati arány növelése és az újdonságnak számító szerkezetek azonosítása érdekében.

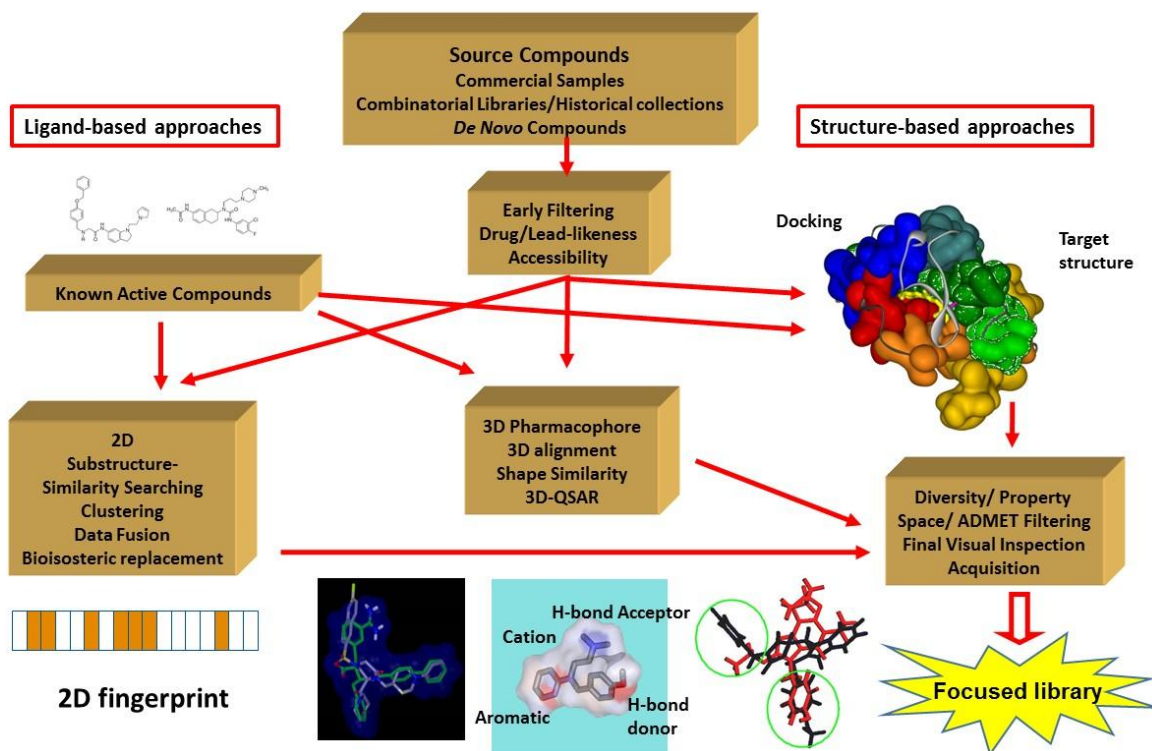
3. Gyors és reprodukálható biológiai esszék kifejlesztése a fókuszált könyvtárak tesztelése és értékelése céljából. Az esszék fejlesztése és validálása.

4. A kapott biológiailag aktív vegyületek analízise annak érdekében, hogy következtetéseket vonhassunk a válogatás sikerességéről, illetve, hogy a jövőben milyen változtatásokat és módosításokat szükséges végrehajtani a hasonlósági keresés teljesítményének javítása érdekében.

5. A fenti általános célok kivizsgálása és elérése érdekében két esettanulmányt vizsgáltunk:

5.1. Az első tanulmányban a 2D/3D hasonlóság összefüggését elemeztük a korábban PDE-5-ön végzett szűrési projekt eredményei alapján, azzal a céllal, hogy következtetéseket vonhassunk le és a tapasztalatokat egy újabb projektben használhassuk fel (PDE-4 inhibitor fókuszált könyvtár generálása). A 2D/3D hasonlósági kereséssel generált fókuszált könyvtárat a munka során kifejlesztett *in vitro* biológiai szűréssel validáltuk.

5.2. A második tanulmányban egy 5-HT₆ antagonistá fókuszált könyvtárat generáltunk és végeztünk szűrést 2D hasonlósági keresés és farmakofór modell integrálásával, majd a könyvtárat a munka során kifejlesztett *in vitro* biológiai szűrés végrehajtásával értékeltük.



1.ábra A virtuális szűrés folyamat áttekintése

2. Alkalmazott módszerek

InstJChem szoftvert (ChemAxon Ltd., Budapest, Hungary) alkalmaztunk a 2D hasonlósági keresések elvégzéséhez, amely elvégzi a kémiai ujjlenyomatok összehasonlítását. A kezdeti hasonlósági keresés fázisában a vegyületeket hasonlóknak tekintjük abban az esetben, ha a Tanimoto koefficiens $> 0,65$ a referencia vegyületekhez viszonyítva, azonban a második körös (hit validálási) fázisban magasabb Tanimoto hasonlósági kritériumot alkalmaztunk ($T > 0,8$).

A „kereshető gyógyszer jelöltek kémiai tere”, amely a hasonlósági keresés fő célpontja, vásárolható vegyületekből áll. Ezek, nem-exkluzív, kereskedelmi forgalomban lévő molekula könyvtárak, melyek elérhetők a főbb beszállítók aktuális kínálatából. Ez az esetünkben ~5 millió vegyületet jelent.

A biológiailag aktív kémiai tér ismert, aktív referencia vegyületekből, ún. „seed”-ekből áll. Az ismert PDE-4 inhibitorokat és 5-HT₆ antagonistákat a rendelkezésünkre álló szakirodalomból és adatbázisokból gyűjtöttük össze.

A 2D hasonlósági keresés során kapott vegyületeket csoportokba soroltuk szerkezet, kemotípus, kémiai alszerkezet (szubstruktúra) alapján, a ChemAxon's JKlustor program használatával.

A keresés finomítható az ismert, aktív vegyületekre kiszámolt fiziko-kémiai paraméter tartományoknak figyelembe vételével, melyeket az InstJChem Calculation Suit (ChemAxon Ltd.) szoftver használatával határoztuk meg. Az ismert, aktív vegyületek tulajdonság vagy paraméter tere egy számolt minimum- és maximum-értékben adható meg, amely a tartomány közbülső 90%-ára lett fókuszálva. Ezt a fókuszált paraméter teret használtuk a 2D hasonlósági keresés eredményeként kapott vegyületek tulajdonság-alapú szűrésére.

A 3D ligand-alapú hasonlósági kereséshez a kémiai szerkezetek flexibilis egymásra vetítését végeztük el a Screen3D szoftver (Screen3D 5.1, ChemAxon Ltd. Budapest) Match algoritmusának használatával. Ez minden egyes vegyületre egy nagy áteresztőképességű konformáció szkennelést végez, és minden konformációra a molekula atompárjai között a lehetséges minimális és maximális intramolekuláris távolságokból egy távolság hisztogramot hoz létre. Ez a hisztogram egy 3D ujjlenyomatnak tekinthető és alkalmas két vegyület térbeli hasonlóságának összehasonlítására, meghatározva egy 3D Tanimoto hasonlósági koefficiens.

Az *in silico* előszűrt vegyületek számát tovább csökkenthetjük egy ésszerű és megfizethető könyvtár méretre történő diverzitás szelekcióval, amit a Similarity Manager szoftverrel hajtottunk végre (CompuDrug Int., Sedona, AZ, USA).

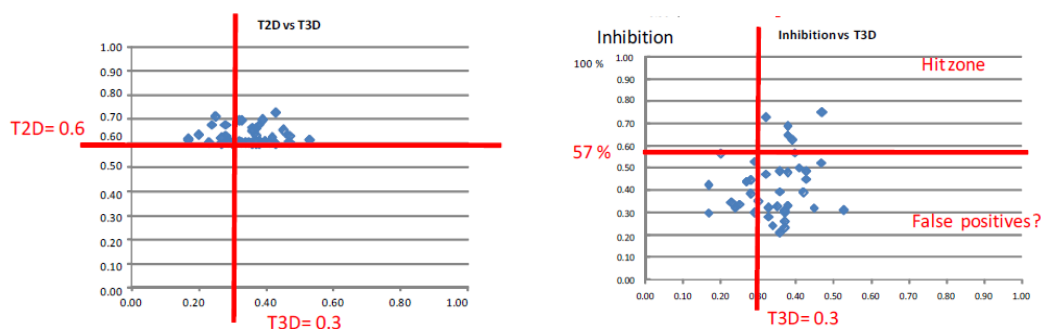
3. Eredmények és kiértékelésük

3.1. PDE-5

1. Az értekezés első tanulmányában elemeztük a korábban végzett PDE-5 szűrési projekt során kapott 2D/3D hasonlósági értékeket, majd a PDE-5 inhibitorokra fókuszált könyvtárra (41 vegyület), amely 3 ismert referencia vegyület 2D hasonlósága alapján lett létrehozva, meghatároztuk a 3D hasonlósági értékeket. Míg a 2D hasonlósági kritériumot eredetileg T2D > 0,60-nak szabtuk meg, a 3D Tanimoto értékek (T3D) csupán 0,2 felett voltak. Ebből arra következtethettünk, hogy bár a 2D módszerekkel válogatott vegyületek hasonló molekulászerkezettel rendelkeztek (2D atomi kapcsolódások alapján), viszont jelentősen különböznek konformációs flexibilitásban, ebből adódóan az alacsonyabb T3D régió (0,2-0,3) azt jelöli, hogy az ide sorolható vegyületek nagyon eltérő kötődési jellemzőkkel rendelkeznek.

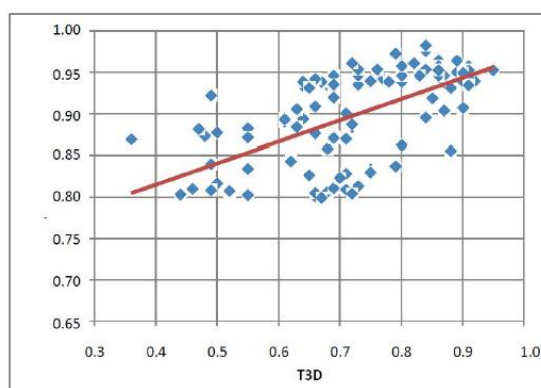
2. Összehasonlítottuk a 3D hasonlósági értéket a 41 vegyület biológiai aktivitásával. Míg az 5 azonosított találat 0,3-nál magasabb T3D értékkel rendelkezik, nagyszámú 2D hasonlóság alapján szelektált vegyületnek 0,3 feletti a 3D hasonlósági értéke, de ezek mégsem bizonyultak hit vegyületeknek, így „virtuálisan hamis pozitívnek” tekinthetők.

(Megjegyzés: hit vegyületnek számítanak, azok a vegyületek, amelyek 57% inhibitor aktivitást mutatnak 10 μ M koncentrációban)



2.ábra Az összes mért vegyület 2D és 3D hasonlósági értékeinek szórása (41, aktív és nem aktív), melyek a 3 referencia vegyületből származtatottak

3. Az első szelektációs kör után arra a következtetésre jutottunk, hogy $T3D=0,3$ megfelelő vágási érték lehetett, annak ellenére, hogy hamis pozitív találatokat is eredményezett. A korábbi PDE-5 projektben az 5 első körben szelektált szerkezet alapján további 104 vegyületet szelektáltunk 2D hasonlósági kereséssel. Szelektációs kritériumot $T2D \geq 0,8$ -ra vettük. A megfelelő T3D értékek 0,35 és 0,95 közé estek. A 2D/3D korrelációt mutatja a 3.ábra., a növekvő 2D értékekkel a 3D értékek is emelkednek, de kisebb mértékben, és a vegyületek túlnyomó részének a T3D értékét 0,6 fölöttinek találtuk.



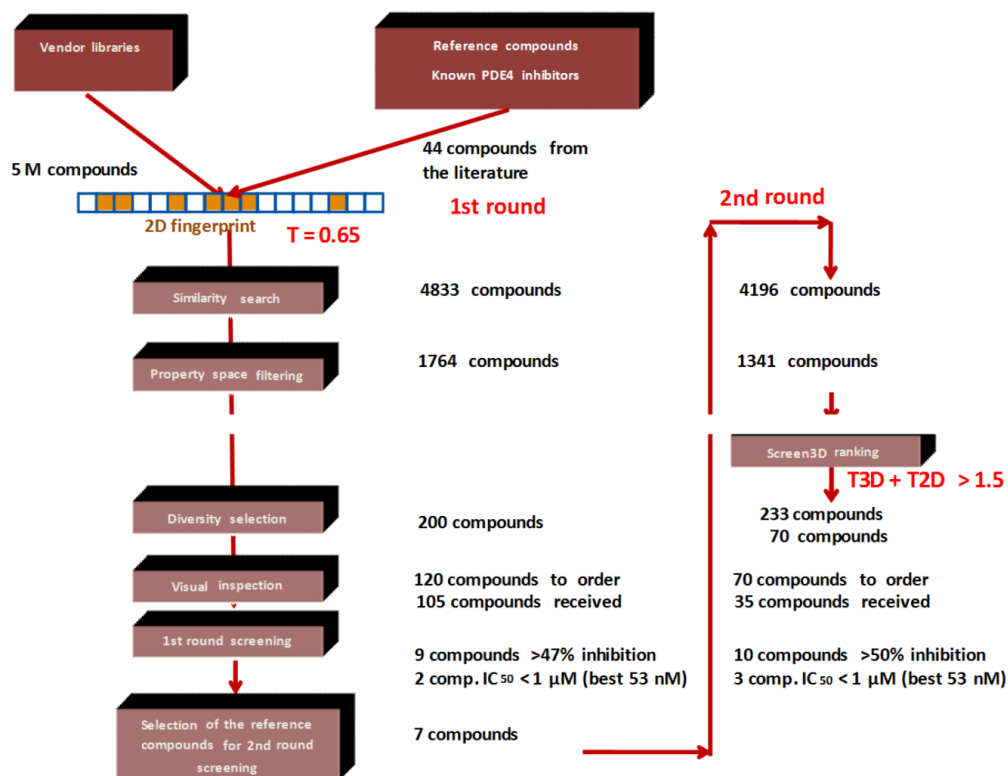
3.ábra A 2. szelektációs körre választott vegyületek (104) T2D és T3D értékeinek összefüggése.

4. Külön elemeztük a PDE-5 első körös szelekciójából (#3-PDE-5; #2-PDE-5) és az ezek referencia vegyületeiből (#18-PDE-5; #44-PDE-5) származó két vegyületszériát. A #3-PDE-5 szériából származtatott vegyületek esetében szignifikánsan alacsonyabb 3D hasonlósági értékeket kaptunk (0,47 és 0,69 között), mint a #2-PDE-5 széria esetében (0,7 és 0,91 között). Megkíséreltük összekapcsolni a T2D és T3D hasonlósági értékeket egy fúziós értékke és a T2D+T3D értékek összege 1,28 (0,8 + 0,47) és 1,71 (0,8 + 0,91) közé esik a második körben. Azt a következtetést vontuk le, hogy a T3D értékek sokkal érzékenyebb mérőszámok, mint a T2D megfelelőik és a konformációs flexibilitás, erősen szerkezetfüggő.

5. A 2D és a 3D hasonlósági keresést kombinálva egy hasznos és jól alkalmazható megoldáshoz jutottunk és ily módon várhatóan magasabb találati arányt érhetünk el ill. ez a módszer lehetőséget adhat újszerű szerkezetek (kemotípusok) azonosítására. Ezt a kombinált módszert alkalmaztuk és finomítottuk tovább a PDE-4 fókuszált könyvtár szelekciójánál.

3.2. PDE-4B

6. A 2D hasonlósági kereséshez 44 ismert PDE-4 inhibitorra használtunk „seed” vegyületként és 4833 vegyületet kaptunk $T2D > 0,65$ Tanimoto határérték esetén. Kiszámítottuk a paraméter teret a 44 ismert PDE-4 inhibitorra és ezt használtuk szűrési feltételként, így a virtuális találatok számát leredukáltuk 1764-re. Végül 200 vegyületet válogattunk ki diverzitás szelekció alkalmazásával. Vizuális ellenőrzés után 105 vegyületen végeztük el az *in vitro* méréseket 10 μ M koncentrációban és 9 vegyület esetében tapasztaltunk gátlást (>47%).(4.ábra)

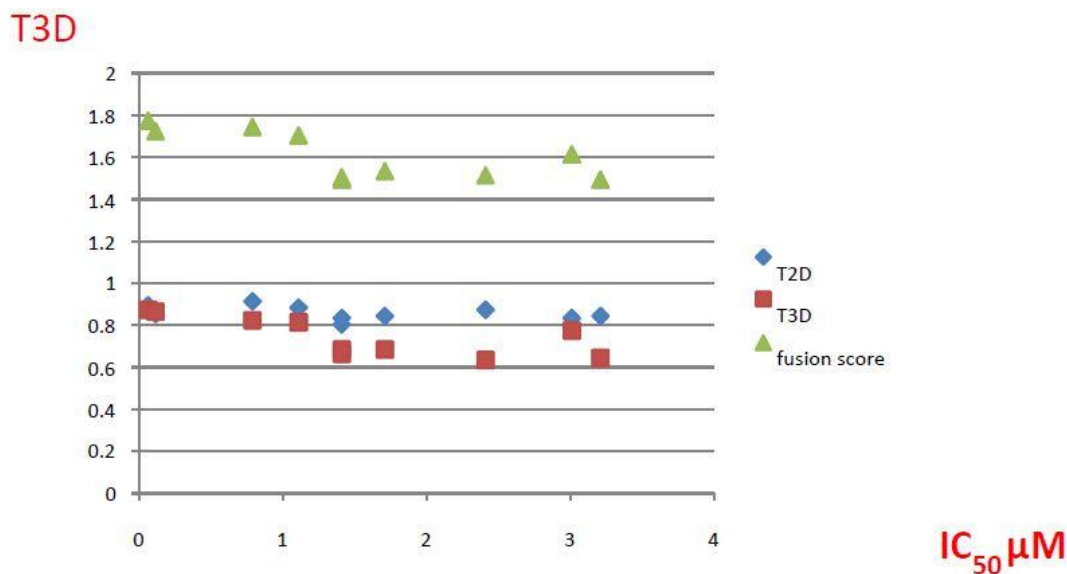


4.ábra *In silico* szűrési ábra a PDE-4B fókuszált könyvtár létrehozásáról

7. A második szelektációs körben (hit validálás) a kiindulási „seed” vegyületeket az első körben kapott 7 aktív vegyület jelentette. 2D hasonlósági kereséssel és paraméter tér szűréssel 1341 vegyülethez jutottunk ($T_{2D} > 0,65$), melyekre meghatároztuk a 3D hasonlósági értékeket a megfelelő első körben szelektált találatok alapján. 2D/3D fúziós értéket alkalmaztunk ($T_{2D} + T_{3D} \geq 1,5$) a vegyületkönyvtár szűrésére, amely 233 vegyületet eredményezett. Végül ezt a könyvtárt 70 tagúra redukáltuk diverzitás szelekció segítségével és 35 vegyület volt beszerezhető. A T_{2D} hozzájárulása fokozatosan növekedett, de 0,65 és 1 között fluktuált, míg a T_{3D} értéke lecsökkent 1-ről 0,6-ra azon vegyületek között, melyek fúziós értéke 1,5 volt. A fókuszált könyvtár (35) *in vitro* szűrése 10 találatot eredményezett ($IC_{50} = 0,053\text{--}3,2 \mu\text{M}$). A találati arány 28,5% volt (>50% gátlás, $10 \mu\text{M}$ koncentrációban), míg 10% találati arányt kaptunk, amikor csak a $2 \mu\text{M}$ -nál kisebb IC_{50} értékkel rendelkező vegyületeket vettük számításba (7 vegyület).

8. Elemeztük a találatok T_{2D}/T_{3D} korrelációját és fúziós értékét is. Ehhez az elemzéshez a 10 második körös találatot vettük figyelembe és azt kaptuk, hogy 6 találat fúziós értéke a 10-ből 1,5 körüli, amely közel áll a határértékhez (5.ábra). A T_{3D} értékek a legtöbb esetben látszólag alacsonyabbak voltak. A szelekció viszonylag közeli analógokhoz vezetett (megtartva a

kemotípust), ezzel segítve a „hamis” negatívok kizárását. Ezek az eredmények azt jelentik, hogy a fúziós érték alkalmazása megfelelő módszer a hit validálási szakaszban, a preferált kemotípusokon belül, viszont esetleges csökkentése 1,3-ra megfontolandó lehet a jövőben. Ez kb. 300 vegyületre terjesztette volna ki a kiválasztást 233-ról.



5.ábra. A10 második körben kapott találat T2D/T3D és fúziós értékeinek elemzése

9. A 10 vegyület PDE családon belüli szelektivitását is megvizsgáltuk és arra a megállapításra jutottunk, hogy a találatok nagy része némi szelektivitást mutatott a PDE-4B felé és bizonyos esetekben ez a szelektivitás meglepően magas volt (50-80-szoros) a PDE-4D felé. Néhány találatnak kis koncentrációban PDE-5 gátló hatása volt tapasztalható, amely a terápiákban hasznos lehet, míg a PDE10 inhibíciója kerülendő, mivel ez a célpont idegrendszeri rendellenességekben érintett.

3.3. 5-HT₆

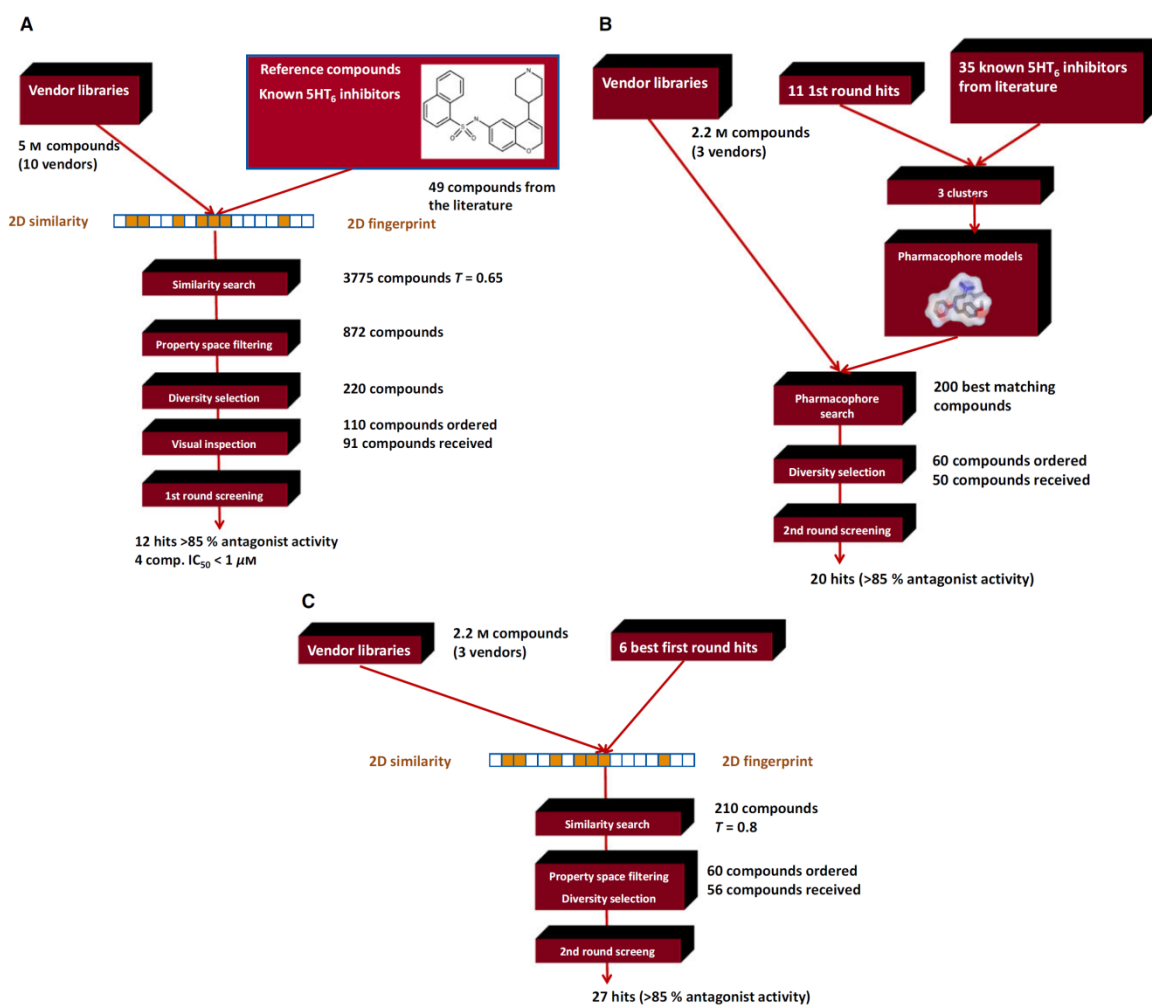
10. Először 49 ismert 5-HT₆ antagonistát („seed”) gyűjtöttünk össze fókuszált könyvtár generálása céljából. A kezdeti 2D hasonlósági kereséskor a referencia paraméter tér alapján állítottuk be a határértéket (T2D > 0,65 Tanimoto) és diverzitás szelekciót végeztünk. (1. táblázat)

	MolWeight	LogP	TPSA	H bond donor	H bond acceptor	Rotatable bond
P95	476.0	4.72	96.60	3	7	5
P5	330.4	1.10	40.10	0	3	2

1.táblázat 5-HT₆ antagonistá (seed vegyület) paraméter tér határok

A paraméter tér szűrés során 872 vegyületet kaptunk, melyet diverzitás szelekció és vizuális felülvizsgálat követett. Végül 91 vegyület állt rendelkezésünkre, hogy az *in vitro* szűrést elvégezzük (6.ábra). Az első szelekciós körben 91-ből 12 mutatott > 85 % antagonistá hatást, a találati arány 13% volt.

11. Második körben, fókuszált könyvtár szelekcióhoz egy farmakofór keresési eljárást alkalmaztunk. A farmakofór modell kialakításához 49 szerkezetileg különböző „seed” vegyületet és 11 első körben kapott hit molekulát gyűjtöttünk össze. A molekulákat 3 különböző klaszterbe soroltuk és 5 pontú farmakofór hipotézist állíthattunk fel ezekre, amelyek két hidrogén akceptort (A), egy hidrofób csoportot (H) vagy hidrogén donort (D) és két aromás gyűrűt (R) tartalmaztak. A klaszterek megfelelése: (klaszter 1: AAHRR típus; klaszter 2: AADRR típus; és klaszter 3: AAHRR típus).



6.ábra Többlépcsős *in silico/in vitro* szűrési kaszkád az 5-HT₆ fókuszált könyvtár szelektálására és validálására, két szelekciós körben, hasonlósági és farmakofór szűréssel

12. A tisztán 2D és farmakofór szűrés eredményeit összehasonlítottuk találati arány és szerkezeti újdonság szempontjából. Farmakofór szűrés esetén: 50-ből 20 vegyület bizonyult aktívnek (>85% antagonista aktivitás, találati arány = 40%).

Az átlagos 2D hasonlóság az eredeti első körben kapott seed vegyületekhez képest 0,586, amely jelzi, hogy kevésbé hasonlít az eredeti szerkezetekhez, azaz újdonságot hordozhat. Valóban, 3 új kemotípust fedeztünk fel a „seed”-ekhez képest.

13. A tisztán 2D hasonlósági keresésnél ($T_{2D} = 0,8$) 27 vegyület volt aktív az 56-ból, találati arány=51%), 6 első körben nyert találat alapján. Bár a találati arány valamivel jobb eredményt adott, mint a farmakofór keresés esetén, az átlagos 2D hasonlósági érték az eredeti seed-ekhez képest 0,704 volt, azaz a szerkezetek inkább hasonlóbak voltak a kiindulási szerkezetekhez.

14. A 2. szűrési kör során kapott vegyületeket a PubChem DB segítségével elemeztük újdonság és biológiai aktivitás szempontjából és sikerült új kemotípust hordozó 5-HT₆ antagonistákat találni. (pl. #1-5-HT₆ T2D = 0,755, IC₅₀= 45 nM). A számított fejleszhetőségi értékek (ligandum hatékonysági együtthatók: LE, LLE, LLE_{AT}) minden molekula esetében elérték a várt értéket (LE >0,3; LLE >5, LLE_{AT} >0,3).

Összességében mindkét tanulmányban magas találati arányt értünk el (PDE4B esetében 28,5%, 5-HT₆ tanulmányban 40% ill. 51%) a tipikus random (véletlenszerű) szűréshez viszonyítva és számos új, biológiailag aktív vegyületet azonosítottunk. Elmondhatjuk, hogy különböző, új biológiai aktív vegyületeket fedeztünk fel és magasabb találati arányt értünk el a módszerünkkel.

Publikációs lista

A tézis alapjául szolgáló publikációk:

1. **Dobi K**, Hajdú I, Flachner B, Fabó G, Szaszkó M, Bognár M, Magyar Cs, Simon I, Szisz D, Lőrincz Zs, Cseh S, Dormán Gy. (2014)

Combination of 2D/3D ligand-based similarity search in rapid virtual screening from multimillion compound repositories. Selection and biological evaluation of potential PDE-4 and PDE-5 inhibitors.

Molecules, 19(6):7008-39 ;

IF: 2.095

2. **Dobi K**, Flachner B, Pukáncsik M, Máthé E, Bognár M, Szaszkó M, Magyar Cs, Hajdú I, Lőrincz Zs, Simon I, Fülöp F, Cseh S, Dormán Gy. (2015)

Combination of pharmacophore matching, 2D similarity search and *in vitro* biological assays in the selection of potential 5-HT₆ antagonists from large commercial repositories

Chem Biol Drug Des;86(4):864-80

IF:2.396

Egyéb publikációk:

3. Flachner B, Hajdú I, **Dobi K**, Lőrincz Zs, Cseh S, Dormán Gy, (2013)

Melanin koncentráló hormon receptor-1 (MCHR1) antagonisták fókuszált könyvtár kiválasztása és *in vitro* biológiai szűrése AequosCreen esszével

Acta Pharmaceutica Hungarica 83:(3) pp. 71-87.

4. Hajdú I, Flachner B, Bognár M, Végh B, **Dobi K**, Lőrincz Zs, Lázár J, Cseh S, Takács L, Kurucz I, (2014)

Monoclonal antibody proteomics: Use of antibody mimotope displaying phages and the relevant synthetic peptides for mAb scouting

Immunology Letters. 160(2):172-7;

IF:2,37

5. Flachner B, Tömöri T, Hajdú I, **Dobi K**, Lőrincz Zs, Cseh S, Dormán Gy. (2014)

Rapid *in silico* selection of an MCHR1 antagonists' focused library from multi-million compounds' repositories. Biological evaluation

Medicinal Chemistry Research, Vol. 23, Issue 3, 1234-1247;

IF:1,61

6. Szaszgó M, Hajdú I, Flachner B, **Dobi K**, Magyar C, Simon I, Lőrincz Z, Kapui Z, Pázmány T, Cseh S, Dormán G

Identification of potential glutaminyl cyclase inhibitors from lead-like libraries by in silico and in vitro fragment-based screening

Molecular Diversity 21:(1) pp. 175-186. (2017)

IF:1,752

Poszterek:

Beáta Flachner, **Krisztina Dobi**, János Varga, Zsolt Lőrincz, Sándor Cseh:

Epitope mapping of mAbs recognizing protein markers of obesity: a phage display study

Cecon II, Budapest 2009.

Krisztina Dobi, Mária Pukáncsik, Beáta Flachner, István Hajdú, , Zsolt Lőrincz, Sándor

Cseh and György Dormán:

DEVELOPMENT OF MT ASSAYS TO DISCOVER POTENTIAL 5-HT6

ANTAGONISTS FROM FOCUSED LIBRARIES

Hungarian Molecular Life Sciences, Siófok 2013.