



In silico pristup razvoju potencijalnih antidota pri trovanju živčanim bojnim otrovima

dr. sc. Nikola Maraković

Institut za medicinska istraživanja
i medicinu rada,
Zagreb, Hrvatska

Predavaonica IMI-ja

30. travnja 2026.

u 10:40



ReC-IMI

imi

Kolokvij Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada

Naslov predavanja: *In silico* pristup razvoju potencijalnih antidota pri trovanju živčanim bojnim otrovima

Predavač: dr. sc. Nikola Maraković, Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada

Vrijeme i mjesto: 30. travnja 2026. u 10:40, predavaonica Instituta

Sažetak

Razvijeni s ciljem povrata enzimске aktivnosti acetilkolinesteraze, enzima s ključnom ulogom u prijenosu živčanih impulsa, nakon trovanja organofosfornim spojevima u koje se ubrajaju živčani bojni otrovi i pesticidi, oksimski reaktivatori svoju antidotalnu funkciju ostvaruju mehanizmom nukleofilne supstitucije. Nukleofilnim napadom na atom fosfora iz organofosfornog spoja koji je kovalentno povezan s ključnim serinom na dnu aktivnog mjesta acetilkolinesteraze, u supstitucijskoj reakciji oksim oslobađa serin i vraća enzimsku aktivnost. Rješavanjem kristalne strukture slobodne i inhibirane acetilkolinesteraze kao i njezinih kompleksa s reverzibilnim ligandima uključujući i oksimske reaktivatore u razvoju novih oksimskih reaktivatora prevladava tzv. „structure-based drug design“ pristup pri čemu se u obzir uzimaju stereoelektronske smetnje koje otežavaju optimalan pristup reaktivirajuće oksimske skupine atomu fosfora, a diktirane su specifičnim prostornim razmještajem aminokiselina koje čine aktivno mjesto enzima, strukturom samog oksimskog reaktivatora kao i strukturom inhibirajućeg organofosfornog spoja. Temeljni nedostatak ovog pristupa odnosi se na ograničenja uzrokovana eksperimentalnim uvjetima u kojima su određene polazeće kristalne strukture. Nasuprot opisanom pristupu, autor u svome predavanju predstavlja jednostavan *in silico* pristup za identifikaciju potencijalnih antidota pri trovanju živčanim bojnim otrovima, temeljen na razvoju farmakofornih modela, pretraživanju baza kemijskih spojeva i molekulskom pristajanju. Farmakoforni modeli generirani na temelju standardnih oksimskih antidota korišteni su za identificiranje spojeva čije se trodimenzionalne strukturne značajke podudaraju s onima standardnih oksima, nakon čega se isti *in silico* prevode u oksimske analoge. Analizom geometrijskih kriterija izvedenih iz reaktivacijskog mehanizma na temelju prihvaćenog modela nukleofilne supstitucije – udaljenosti između oksimnog kisika i organofosfornog fosfora te kuta nukleofilnog napada u odnosu na γ kisik katalitičkog serina – dobivenih molekulskim pristajanjem oksima u model aktivnog mjesta kolinesteraza inhibiranih odabranim živčanim bojnim otrovom,

T +385 1 4862 556

E tcadez@imi.hr

A Ksaverska cesta 2, 10 000 Zagreb

PO Box 291, Croatia

W www.imi.hr

omogućena je usporedba reaktivacijskog potencijala između standardnih i novodizajniranih oksima za odabranu kombinaciju enzima i živčanog bojnog otrova. Ovime se pruža racionalna osnova za prioritizaciju kandidata za sintezu i eksperimentalnu validaciju.

Životopis

Nikola Maraković zaposlen je na Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada 2011. godine kao znanstveni novak-asistent u tadašnjoj Jedinici za biokemiju i organsku analitičku kemiju, od 2017. kao poslijedoktorand te od 2021. kao znanstveni suradnik u Zavodu za toksikologiju. Diplomirao je kemiju (smjer: fizikalna i organska kemija) na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. Na istom fakultetu 2017. završio je i doktorski studij kemije na temi dizajna, sinteze i evaluacije antidota pri trovanju organofosforim spojevima. Ostala područja znanstvenog interesa uključuju proučavanje reakcijske kinetike enzima iz seruma te metode molekuskog modeliranja. Autor, odnosno koautor je 29 znanstvenih radova i više priopćenja s međunarodnih i domaćih znanstvenih skupova. Dosada je bio suradnik na nekoliko međunarodnih i nacionalnih znanstvenih projekata.

T +385 1 4862 556

E tcadez@imi.hr

A Ksaverska cesta 2, 10 000 Zagreb
PO Box 291, Croatia

W www.imi.hr