

Daganatos és gyulladáso- s folyamatokban szerepet játszó Organikus Anion Transzporter Polipeptidek *in silico* és *in vitro* jellemzése



Szinergia II.

Laczka Csilla

MTA TTK, EI

Membrán fehérje kutatócsoport



Hegedűs Tamás

MTA-SE

Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport

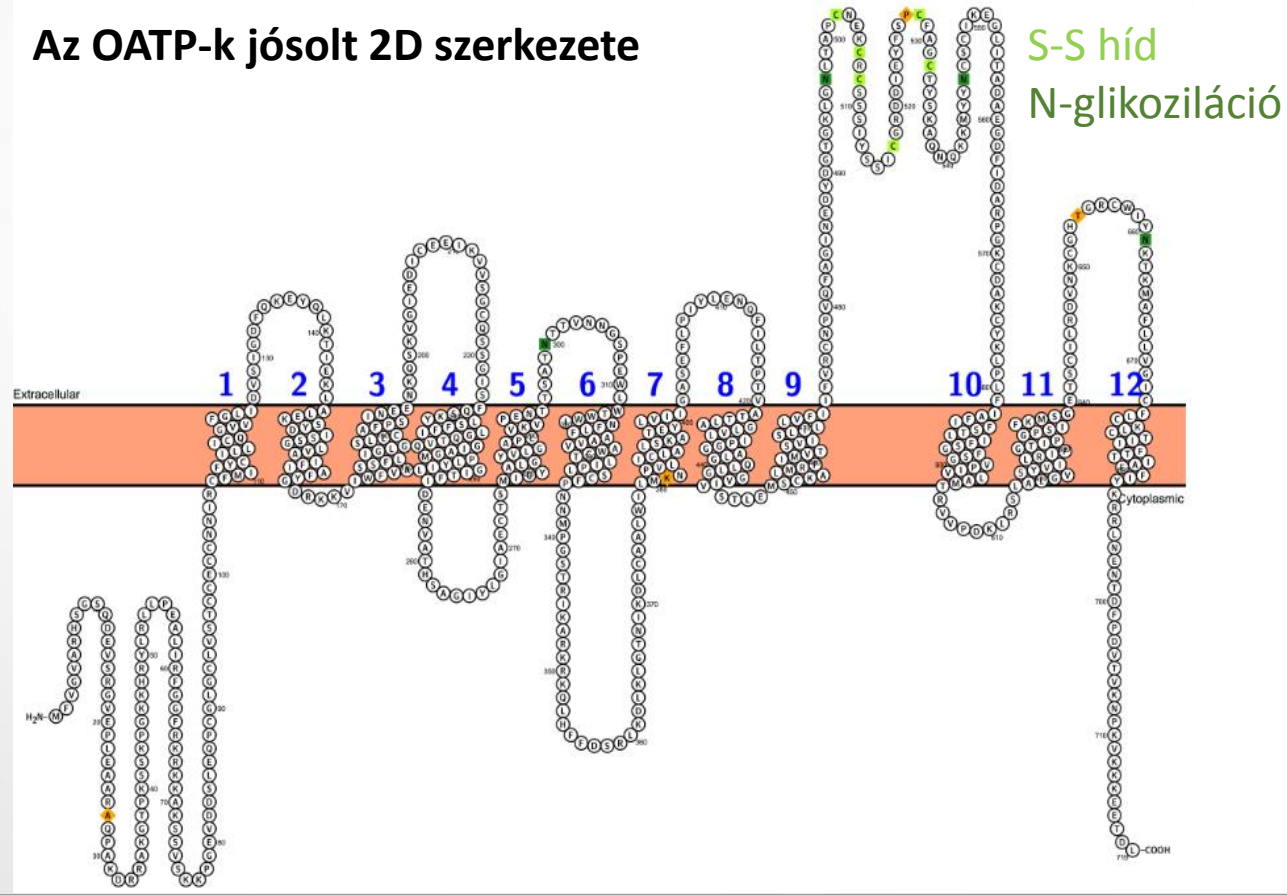


2015. március 21.

OATP: Organic Anion Transporting Polypeptides

- Plazmamembrán fehérjék
- Szerves molekulák (nem csak anionok) felvétele a sejtekbe
- ATP és Na⁺ független transzport

Az OATP-k jószolt 2D szerkezete

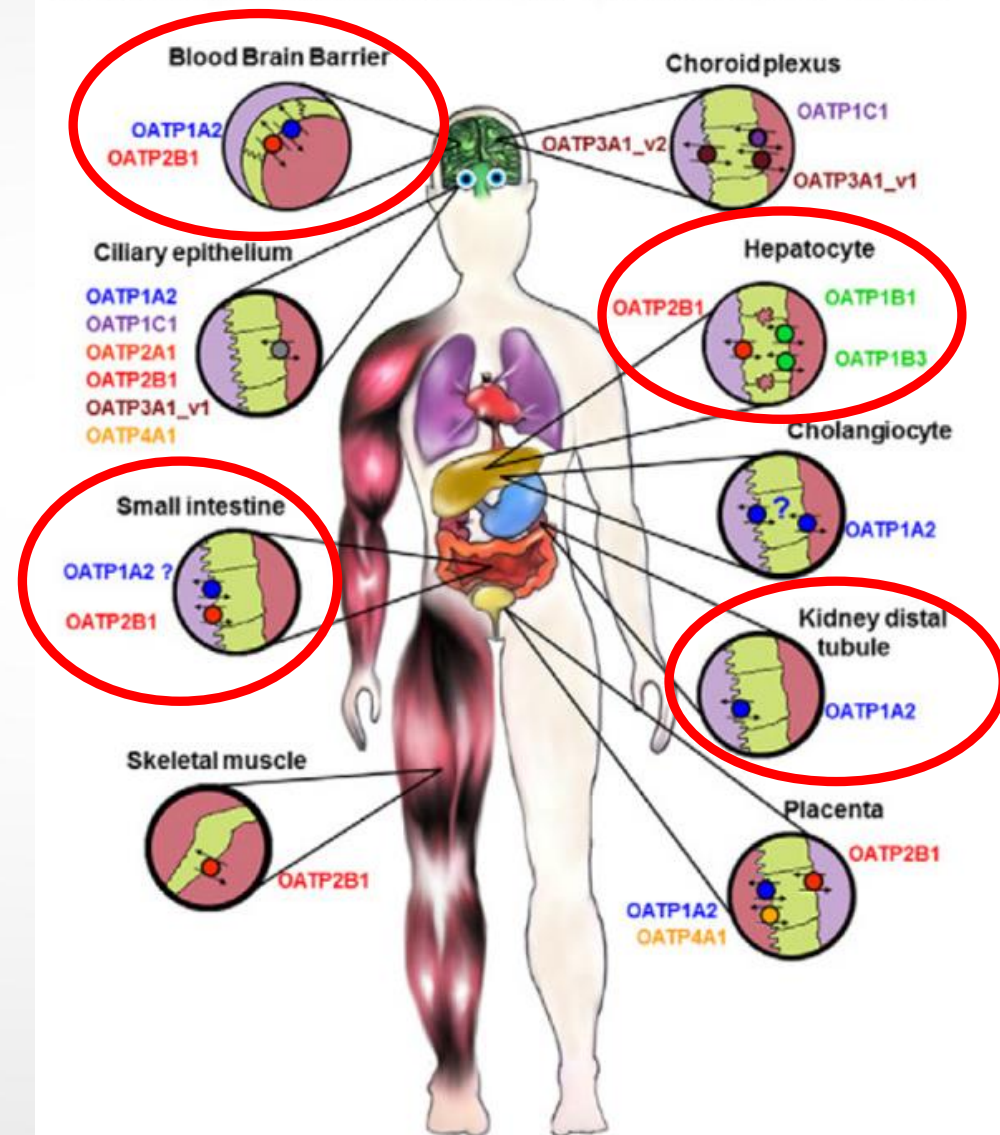


OATP-k jelentősége

Endogén és exogén molekulák transzportja:

- epesók,
- prosztaglandinok,
- nemi és tiroid hormonok,
- sztatinok,
- antivirális és kemoterápiás szerek,
- gyulladásgátló molekulák

B. Hagenbuch, B. Stieger / *Molecular Aspects of Medicine* 34 (2013) 396–412



A humán OATP család

6 család: OATP1-6

Több alcsalád: A, B, C

Összesen 11 gén

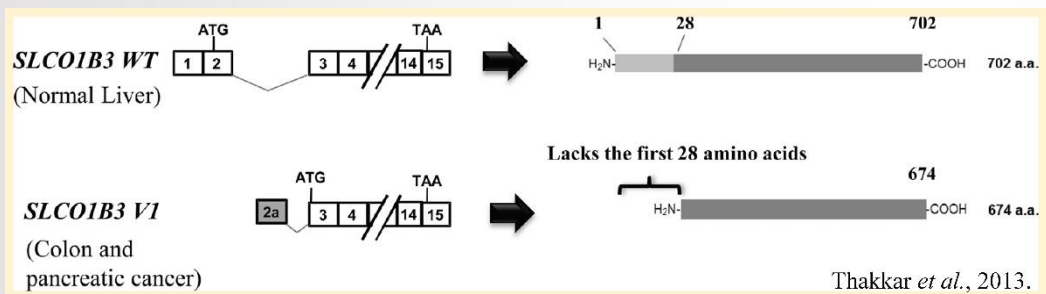
Humán fehérje	Humán gén	Aminosav hosszúság
OATP1A2	SLCO1A2	670
OATP1B1	SLCO1B1	691
OATP1B3	SLCO1B3	702
OATP1C1	SLCO1C1	712
OATP2A1	SLCO2A1	643
OATP2B1	SLCO2B1	709
OATP3A1	SLCO3A1	710
OATP4A1	SLCO4A1	722
OATP4C1	SLCO4C1	724
OATP5A1	SLCO5A1	848
OATP6A1	SLCO6A1	719

Patológias jelentőségük:

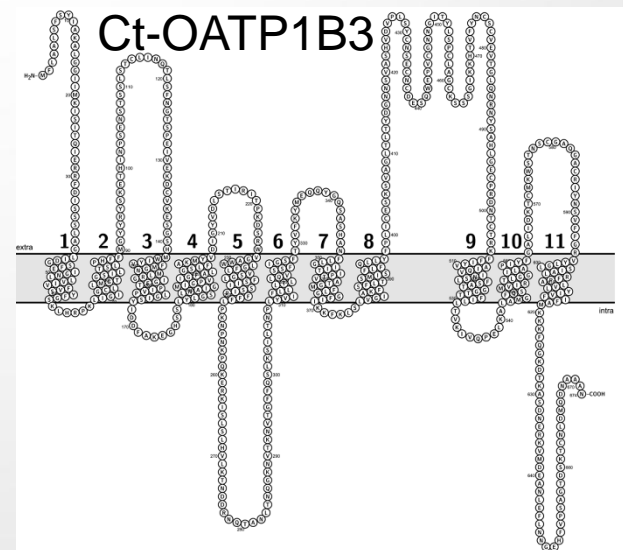
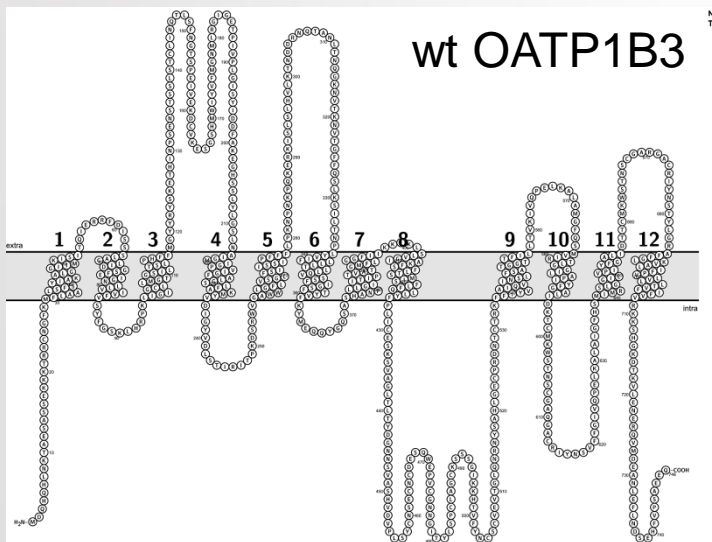
1. Gyógyszermolekulák farmako-kinetikájának befolyásolása. FDA (U.S. Food and Drug Administration) és EMA (European Medicines Agency) ajánlás OATP1B1 és OATP1B3 fehérjékkel való kölcsönhatás vizsgálatára
2. Tumor-specifikus expresszió: OATP1B1, 1B3, 4A1, 6A1
3. OATP4A1 és 6A1 SNP-k és gyulladásoos bélbetegség kapcsolata

Még nem tisztázott, hogy:

1. Mi a jelentősége a megnövekedett OATP expresszióának a tumorsejtekben (túlélés, kezelésre adott válasz, stb.)
2. OATP4A1 és 6A1 szubsztrát felismerése nem (vagy kevésbé) ismert
3. Térszerkezetük nem ismert



Tumorsejtekben
 28 („V1”) ill. 47 („ct”) aa-val rövidebb
 OATP1B3 izoformák.
 Vajon ezek működőképesek?

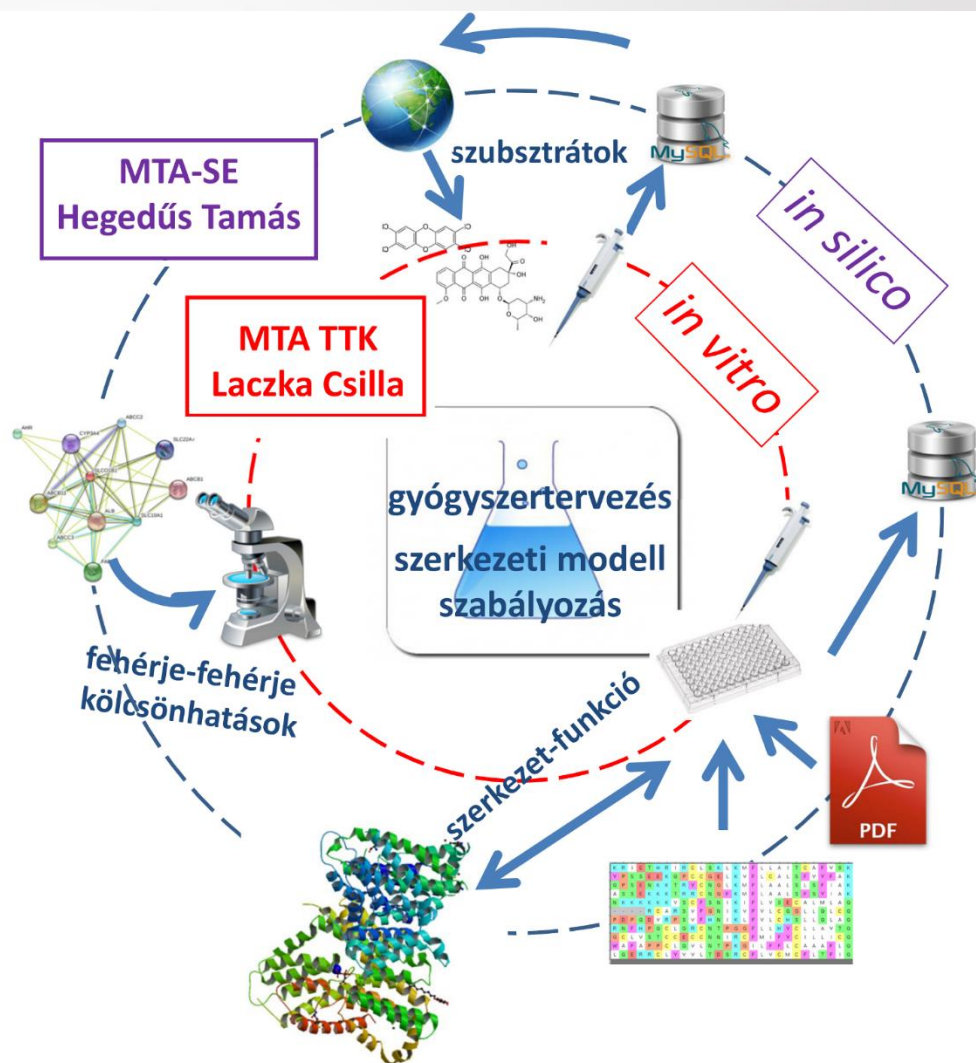


Az együttműködés célkitűzései:

Laczka Csilla, Hegedűs Tamás

Kísérletes biokémiai és elméleti módszerek együttes alkalmazásával arra vállalkozunk, hogy:

1. feltérképezzük a tumor-specifikus, de kevésbé jellemzett OATP-k szubsztrát-specifitását
2. szerkezet-funkció összefüggésekre keressünk választ
3. lépéseket tegyünk az OATP-k termelődését, lokalizációját befolyásoló szabályozó faktorok megismerésére

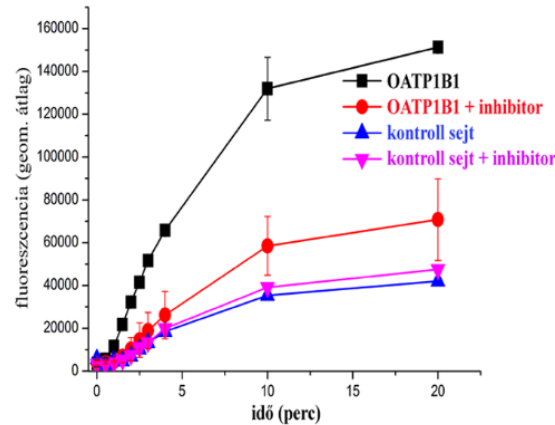
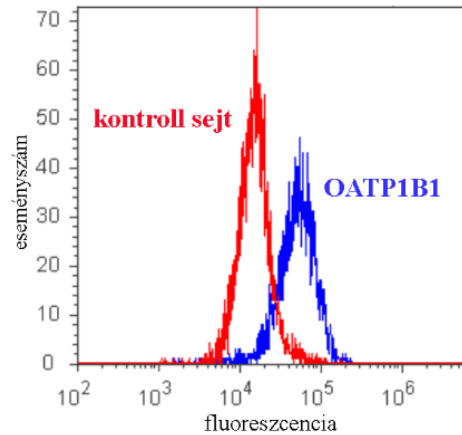


Az 1. félév célkitűzései

Laczka Csilla, Hegedűs Tamás

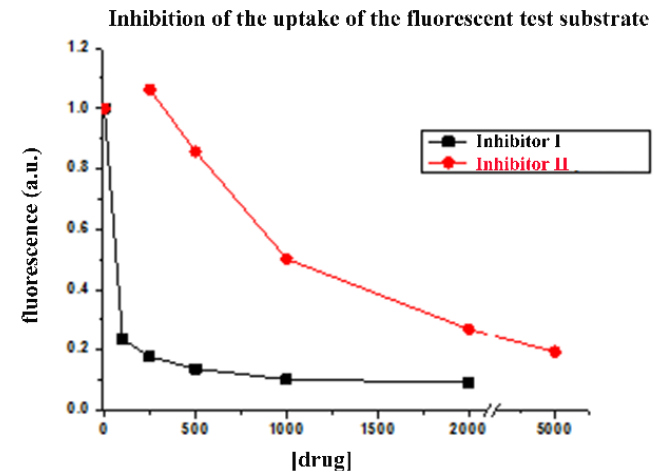
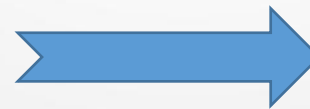
In vitro módszerek fejlesztése humán OATP-k vizsgálatára
megfelelő fluoreszcens molekulák és modell sejtek kiválasztása ép sejten történő mérésekhez

Fluoreszcein-metotrexát felvétel OATP1B1-t termelő Sf9 sejtekben



Hatóanyagok tesztelése

Az esszé automatizálása

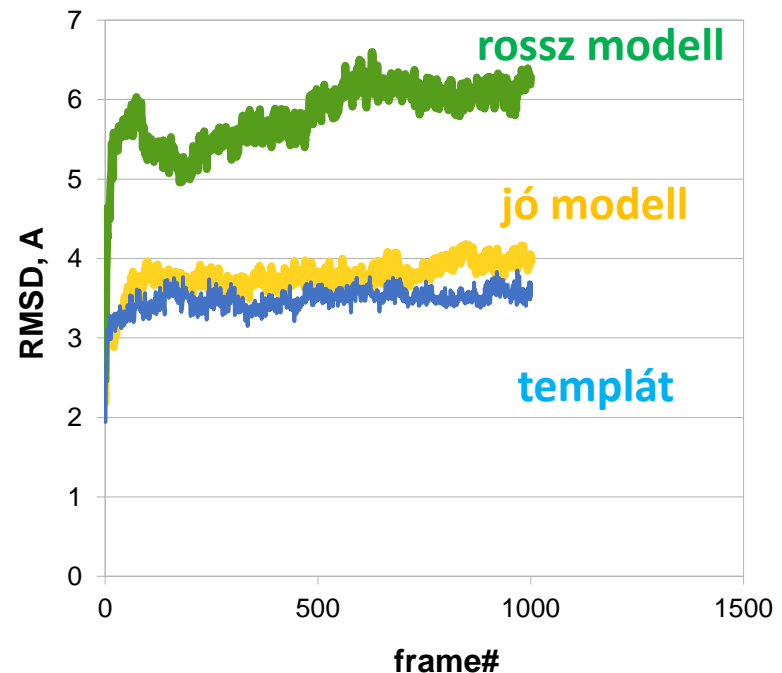
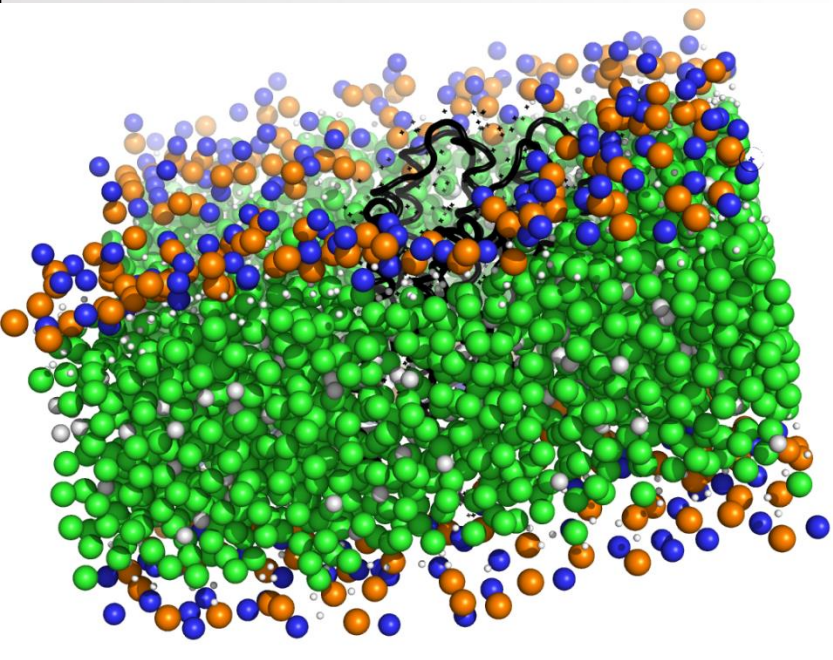


OATP szubsztrátok adatbányászata

- Kevés adat az irodalomban
- CTD, PubChem, DrugBank
 - CTD: * legtöbb szubsztrát OATP1B1 fehérjére
 - * az egész alcsaládra kevesebb mint 20 vegyület
- Lehetséges adatok „high-throughput” kísérletekben (adatbázisokban)

Az OATP család fehérjéinek 3D modellezése

- Nincs rokon szerkezet megfelelően magas szekvenciális hasonlósággal
- Fold-felismerés és szekvencia-illesztés (Tusnady G. és Kozma Dániel)
- Modell tesztelése egyszerűsített (CG) MD szimulációkkal



Köszönetnyilvánítás

MTA TTK

Membránfehérje kutatócsoport

**Patik Izabel
Kovacsics Daniella
Német Orsolya**

Szakács Gergely

MTA-SE

Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport

**Tordai Hedvig
Sarankó Hajnalka
Jakab Kristóf
Szöllősi Dániel
Tóth Attila**

Kollaborátorok:

**Sarkadi Balázs
Kellermayer Miklós**

**Tusnády Gábor
Kozma Dániel**



OTKA K 111678 és K 109423



KTIA-AIK-12-2012-0025