

## Szinergia összegző űrlap

(a pályázók közösen ezt az űrlapot töltik ki)

- A támogatott szinergia program címe és szakmai fókuszpontja

### **Daganatos és gyulladásoz folyamatokban szerepet játszó Organikus Anion Transzporter Polipeptidek *in silico* és *in vitro* jellemzése**

Szakmai fókuszpont: Jelátviteli fehérjék szerepe gyulladásoz és daganatos megbetegedésekbén.

- A szinergia program keretében együttműködő partnerek neve, tudományos fokozata, tudományos besorolása és e-mail címe.

**Laczka Csilla**, MTA TTK, Enzimológiai Intézet, Membrán fehérje kutatócsoport, tudományos főmunkatárs, [laczka.csilla@ttk.mta.hu](mailto:laczka.csilla@ttk.mta.hu)

**Hegedűs Tamás**, MTA-SE Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport, tudományos főmunkatárs, [hegedus.tamas@hegelab.org](mailto:hegedus.tamas@hegelab.org)

- A MedInProt programnak köszönhetően elkészült tudományos közleményeik listája külön mellékletben.

- 1) Fejtsék ki pontosan, hogy a kutatási együttműködésük hogyan kapcsolódott az alább megadott MedinProt **fókuszpontok** legalább egyikéhez (*max. 300 szó*).

A humán Organikus Anion Transzporter Polipeptidek (OATP-k) plazmamembrán fehérjék, amelyek változatos kémiai szerkezetű vegyületek sejtbeli bejutását segítik elő.

A fehérjecsalád tagjait napjainkban egyre nagyobb tudományos érdeklődés övezi, mert:

- működésük befolyásolja gyógyszerek hatékonyságát,
- nem megfelelő, például mutációik által megváltozott aktivitásuk **gyulladásoz folyamatok kialakulásához vezethet**,
- fokozott termelődésüket kimutatták különféle típusú **daganatokban**.

Annak ellenére, hogy az OATP-k számos fiziológiás és patológias folyamatban is fontos szerepet játszanak és bizonyítottan farmakológias célpontok, átfogó biokémias jellemzésükre még nem került sor.

Az MTA TTK és a MTA-SE Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport munkatársai között létrejövő együttműködés keretében kísérletes biokémiai és elméleti módszerek együttes alkalmazásával arra vállalkoztunk, hogy feltérképezzük az OATP-k szubsztrát-specifitását, szerkezet-funkció összefüggésekre keressünk választ, és lépéseket tegyünk az OATP-k termelődését, lokalizációját befolyásoló szabályozó faktorok megismerésére.

- 2) Foglalják össze **közérthetően** szinergia programjuk, és közös munkájuk eredményeit (max. 300 szó).

Az Organikus Anion Transzporter Polipeptidok (OATP-k) olyan transzmembrán fehérjék, amelyek nagyméretű szerves molekulák, epesók, hormonok és különböző gyógyszerek sejtbe történő felvételét segítik elő. Az elmúlt évek felfedezései alapján az OATP-k ígéretes terápiás célpontok lehetnek. Hatékony gyógyszer-molekulák azonosításához és fejlesztéséhez azonban megfelelő funkcionális esszékre és a fehérjeszerkezet illetve a működési mechanizmus megismerésére van szükség.

A vállaltaknak megfelelően kétféle modellrendszerben (rovar és emlős sejtekben) termeltettük mind a 11 humán Organikus Anion Transzporter Polipeptidet. Fluoreszcens molekulák alkalmazásával beállítottunk egy áramlási citometriás detektáláson alapuló funkcionális esszét. Automatikus módszerekkel publikus adatbázisokból összegyűjtöttük az OATP fehérjék ismert szubsztrátjait, továbbá olyan xenobiotikumot kötő nukleáris receptorok ismert agonistáit, amely receptorokról feltételezhető, hogy az OATP fehérjék transzkripcióját szabályozzák. A két vegyületelem alapján kiválasztható klinikailag fontos gyógyszer-vegyületek csoportja, amelyek kölcsönhatását teszteljük a jelen projekt keretében kidolgozott *in vitro* funkcionális módszerekkel. Az együttműködés során fejlesztett *in vitro* esszék és szubsztrát/inhibitor adatbázis hozzájárulhat specifikus, OATP-k általi célzott gyógyszerbevitelben alkalmazandó molekulák illetve gátlószerek azonosításához.

A szerkezet-funkció vizsgálatokhoz és tervezendő mutáns konstrukciók előállításához szerkezeti modelleket készítettünk. Mivel az SLCO család tagjainak kísérletesen még nem határozták meg a szerkezetét és homológia modellezés nem alkalmazható megfelelő templát hiánya miatt, ezért fold-felismerésen alapuló megközelítéseket alkalmaztunk. Ezen módszerek alapján felépített szerkezeteket egyszerűsített

modellekkel végzett molekuláris dinamikai szimulációkkal teszteltük, ami alapján a TMSFoldWeb alapján készült SLCO1A2 modell bizonyult a legjobb minőségűnek. Ezt a modellt homológia modellezésben használtuk mintaként a többi SLCO fehérje szerkezeti modelljéhez.

Mutáns konstrukciók tervezésekor fontos ismerni az adott aminosav térbeli elhelyezkedéséből fakadó következményeket. A legtöbb SLCO fehérjének kevés mutációja ismert, ezért szekvencia illesztés felhasználásával a család ismertebb tagjaiban leírt mutációk alapján jósoljuk analóg pozíciókba tervezett mutációk hatását. Annak érdekében, hogy minél több információt tudjunk felhasználni ebben az összehasonlító elemzésben, automatikus módszerekkel kerestünk publikációkban már leírt mutációkat.

Munkánkat 2 poszter és 2 szóbeli előadáson ismertettük. A támogatás segítségével született eredményeket ezen kívül nemzetközi tudományos folyóiratban is publikáltuk.

- 3) Értékeljék és véleményezzék közös munkájukat (sikereiket, nehézségeiket, illetve azon ötleteiket, javaslataikat, amelyeknek köszönhetően a következő programok hatékonysága javulhat) (*max. 200 szó*).

A pályázatot kiváló ösztönzőnek tartjuk a közös munka támogatására. Habár korábban is volt közös kutatási témánk, az elnyert támogatás intenzív közös gondolkodásra sarkallt bennünket, és új ötletek, kísérleti tervek megszületését eredményezte. A kijelölt fókuszpontokhoz való igazodás határozott mederbe terelte a munkánkat. Mindezek mellett a pályázat elnyerése, rangjánál fogva pozitív visszajelzést is jelent számunkra, hogy jó irányba haladunk, és munkánkat érdemes folytatni. A két munkacsoport között kialakult intenzívebb munkakapcsolat minden bizonnyal a közeljövőben is megmarad majd.

- 4) Szabadon fogalmazzák meg a MedInProt kapcsán támogató és/vagy kritikus észrevételeiket. (*max. 200 szó*)

A támogatás egyértelműen pozitívan hatott nem csak az egyéni kutatásunkra, de új ötletek megszületéséhez, és valódi szinergizmusként az eltérő gondolkodásmódjaink ötvözésével plusz lendületet adott munkánknak. A rendszeres, egynapos MedInProt konferenciák kiváló szakmai fórumot jelentenek a hazai fehérjetudomány művelőinek megismerésére, és új együttműködések kialakítására. Két észrevételünk van a mechanizmus működésével kapcsolatban: (1) A támogatás kiterjesztése a kutatásban részt vevő, és a munka oroszlánrészét végző PhD hallgatókra még több eredmény megszületését ösztönöznél, és előmozdítaná a fiatalok kutatói pályán való maradását. (2) A határidők (pl. beszámoló, poszter) legalább 1 héttel előbbi bejelentése nagyban segítené a kutatók munkáját.