

Daganatos és gyulladásos folyamatokban szerepet játszó Organikus Anion Transzporter Polipeptidek *in silico* és *in vitro* jellemzése Szinergia II.



A humán Organikus Anion Transzporter Polipeptidek (OATP-k)

- Plazmamembrán „uptake” transzporterek
- Előfordulnak a vékonybélben, májban, vesében és a vér-ágy gátban
- Számos gyógyszer sejtekbe történő felvételét elősegítik, ezáltal működésük befolyásolja tumor-ellenes szerek, sztatinek, gyulladás ellenes molekulák hatékonyságát
- Több OATP megnövekedett expressziót mutat tumorokban
- OATP polimorf változatokat összefüggésbe hoztak gyulladásos bélbetegség kialakulásával

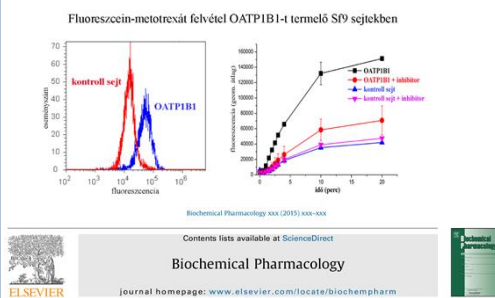
AZ EGYÜTTMŰKÖDÉS CÉLJA

a két kutatócsoport bioinformatikai és kísérletes tapasztalatainak összekapcsolásával az OATP-k működésének jobb megértése:

1. *in vitro* esszék kidolgozása, amelyek segítségével OATP-vegyület kölcsönhatások tesztelhetők.
2. OATP szubsztrát/inhibitor adatbázis létrehozása az eddig leírt szubsztrátok, adatbázisokban elérhető adatok kinyerése és elemzése alapján.
3. szerkezet-funkció vizsgálatok: szerkezeti modell és mutáns konstrukciók készítése
4. adatbázisokból kiválasztott olyan fehérje-fehérje kölcsönhatások tanulmányozása, amelyek fontosak lehetnek OATP fehérjék szabályozásában

EREDMÉNYEK

I. Funkcionális esszé kidolgozása



Functional expression of the 11 human Organic Anion Transporting Polypeptides in insect cells reveals that sodium fluorescein is a general OATP substrate

Izabel Patik^a, Daniella Kovacsics^a, Orsolya Németh^a, Melinda Gera^a, György Várady^b, Bruno Stieger^c, Bruno Hagenbuch^c, Gergely Szakács^d, Csilla Özvegy-Laczka^{e*}

^aBiomechanical Membrane Protein Research Group, Institute of Enzymology, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Magyar Tudósok Irta, H-117 Budapest, Hungary

^bLaboratory of Molecular Cell Biology, Institute of Enzymology, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Magyar Tudósok Irta, H-117 Budapest, Hungary

^cDepartment of Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital, 8091 Zurich, Switzerland

^dDepartment of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, The University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS 66160, USA



Laczka Csilla
MTA TTK
Membrán fehérje
kutatócsoport
Kutatási terület:
Humán Organikus Anion
Transzporter Polipeptidek
in vitro vizsgálata



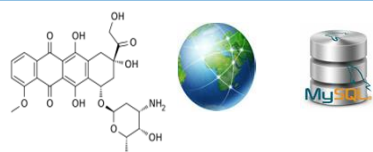
Hegedűs Tamás
MTA-SE
Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport
Jelen projektben való részvétel:

- Organikus Anion Transzporter Polipeptidek szerkezeti modelljének elkészítése,
- OATP szubsztrát/inhibitor adatbázis létrehozása,
- Szabályozó mechanizmusok azonosítása *in silico*.



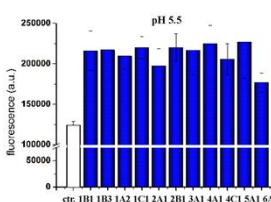
II. OATP szubsztrát adatbázis

Adatbányászat
DrugBank és PubChem adatbázisokból

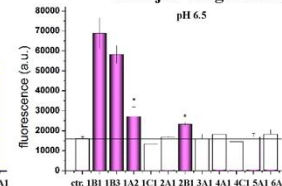


III. ÚJ INTERAKCIÓK

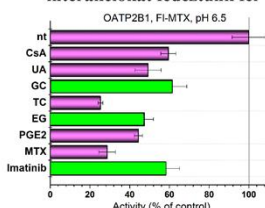
A Na-fluorescein általános OATP szubsztrát



Fluorescein-metotrexáttal az OATP1B1, 1B3, 1A2 és 2B1 fehérjék vizsgálhatók

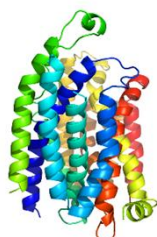


Az új esszével új interakciókat fedeztünk fel

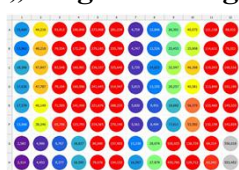


V. Szerkezeti modell

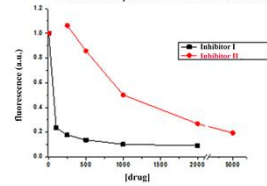
- Modellépítés különböző módszerekkel,
- a legmegfelelőbb modell kiválasztása molekuláris dinamika segítségével,
- a TMFoldWeb (Kozma és Tuszánny 2015) felhasználásával készült OATP1B1 modell alapján a többi OATP szerkezeti modelljének elkészítése megtörtént.



IV. „drug-screening”



Inhibition of the uptake of the fluorescent test substrate



VI. Mutációk komparatív elemzése

- Elvégeztük OATP és rokon SLC családok mutációinak szemi-automatikus összegyűjtését cikkekből,
- Jósoltuk aminosav pozíciók működésben betöltött szerepét homológ fehérjék mutációi segítségével.

További tervek:
Mutációk tervezése és *in vitro* jellemzése