

IDŐSZAK ZÁRÓ BESZÁMOLÓ (RÉSZJELENTÉS) szakmai beszámoló		OTKA-azonosító: 61822	Típus: NF
		Szakmai jelentés: 2007. 01. 18	
Vezető kutató: Bakos Éva		Kutatóhely: (MTA SzBK Enzimológiai Intézet)	
Zsúri: MOLBI	Kezdet: 2006. 02. 01	Időszak: 2006-02-01 - 2006-12-31	Főkönyviszám: 71108 Nyomtatás: 2010. 11. 18.

Pályázat címe:	Az emberi multidrog rezisztencia fehérjék működése és fiziológiás szerepe		
Kutatásban résztvevők azonosak a szerződésben szereplő kutatókkal?	igen		
Az elvégzett munka megfelel-e a munkatervben tervezettnek?	igen		

Az elért eredmények rövid ismertetése:

Jelen pályázat keretében az emberi multidrog rezisztens fehérjék (MRP) működési mechanizmusát és fiziológiás szerepét vizsgáljuk. A fehérjék tanulmányozásához az elmúlt év során valamennyi újonnan azonosított MRP fehérjét sikerült nagy mennyiségben termeltetnünk rovarsejt expressziós rendszerben, egyúttal elkezdtük a fehérjék transzport tulajdonságainak vizsgálatát. Az MRP transzporterfehérjék által mediált transzportfolyamatokat az ATP kötése ill. hidrolízise energizálja. Ezek a folyamatok a fehérjék két ABC doménjában zajlanak, Korábbi adataink szerint a két aktív centrum működése eltér egymástól, míg az N aktív centrum nagyobb affinitással köti az ATP-t, a C aktív centrum az ATP hidrolízisében aktívabb. Kísérleteinkben a két aktív centrum funkcionális különbségének szerkezeti alapjait vizsgáljuk. Az MRP fehérjék ABC doménjainak szekvenciáját összehasonlítva két olyan régiót találtunk (Walker A, ABC signature) amelyekben a két ABC domén konzerváltan eltér egymástól. Olyan MRP1 mutánsokat készítettünk, amelyekben ezen régiókban levő konzerváltan eltérő aminosavakat az egyik ABC doménban kicseréltük a másik ABC domén megfelelő aminosavaival külön-külön és együttesen is. A mutánsokat bakulovírus-rovarsejt expressziós rendszerben magas szinten expresszáltuk, majd megvizsgáltuk a mutációk hatását a transzport aktivitásra. Az adataink szerint a C-ABC domén Walker A régióját és az N-ABC domén signature régióját érintő aminosav csere külön-külön parciálisan, míg együttesen drasztikusan csökkenti a fehérje aktivitását. Ugyanakkor az N-ABC Walker A régióját érintő csere nem befolyásolja, míg a C-ABC signature régiójában végrehajtott csere eliminálja a fehérje aktivitását. Az utóbbi inaktív C-ABC signature mutáns aktivitása azonban az N-ABC Walker A-t érintő mutáció egyidejű bevitelére helyreáll. Ez a kompenzációs hatás arra utal, hogy e két pozícióban levő aminosav funkcionálisan kapcsol. Az eredményeink alapján feltételezzük, hogy az N-ABC Walker A és a C-ABC1 signature régiójának monitorozott, - a C-ABC Walker A és N-ABC signature megfelelő aminosav pártól eltérő - aminosavpárja hozzájárul, hogy az N aktív centrum gyengébb hidrolitikus tulajdonságú, mint a C aktív centrum. A továbbiakban jellemezni kívánjuk a csökkent és inaktív aktivitású mutánsok esetében a katalitikus ciklus részlépéseit, így az ATP kötést, az átmeneti állapot kialakulását, és az ADP felszabadulását.

Mások és a mi eredményeink alapján egy javaslatot tettünk az MRP1 működésére és szerepére vonatkozóan, amelyet az alábbi cikkben irtunk le:

Éva Bakos and László Homolya (2006) Pflug. Arch. Eur. J. Phy. Portrait of a multifaced transporter, the multidrug resistance associated protein (MRP1/ABCC1) (in press)

IDŐSZAK ZÁRÓ BESZÁMOLÓ (RÉSZJELENTÉS) közlemények		OTKA-azonosító: 61822	Típus: NF
		Szakmai jelentés: 2007. 01. 18	
Vezető kutató: Bakos Éva		Kutatóhely: (MTA SzBK Enzimológiai Intézet)	
Zsúri: MOLBI	Kezdet: 2006. 02. 01	Időszak: 2006-02-01 - 2006-12-31	Főkönyviszám: 71108 Nyomtatás: 2010. 11. 18.

Sorszám	Közleményjegyzék	Dokumentum típusa	Impakt faktor	OTKA támogatás feltüntetve?
1.	Éva Bakos and László Homolya: . Portrait of a multifaced transporter, the multidrug resistance associated protein (MRP1/ABCC1) , Pflug. Arch. Eur. J. Phy., 2006	folyóiratcikk	3.560	igen