

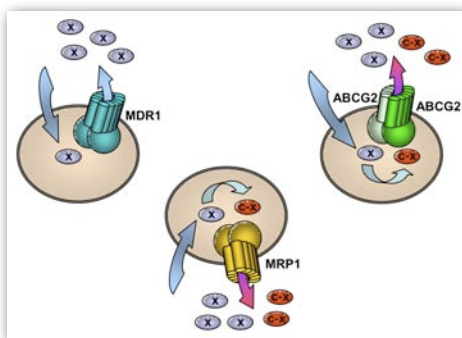
Sarkadi Balázs

MTA-SE Membránbiológiai Kutatócsoport

Sejtmembrán transzporterek

Az SE Biofizikai Intézetéhez kapcsolódó Membránbiológiai Kutatócsoport fő kutatási területe a membrán-transzporter fehérjék szerkezetének és működésének vizsgálata, főként az ún. ABC membránfehérjék és a kalcium transzporter fehérjék elemzése.

A sejtek életében alapvető szerepet játszanak a membránok transzport folyamatai, amelyek a legváltozatosabb anyagok szelektív átjutását biztosítják. Az ABC transzporter fehérjecsald több tagja (MDR1/P-glikoprotein, MRP1 ABCG2) tehető felelőssé elsősorban a daganatok ún. széleskörű (multidrog) rezisztenciájáért, amely a kemoterápiás kezelés hatékonyságát jelentősen csökkenti. Más ABC transzporterek (ABCA1, ABCG1, ABCG5-G8) jelentős szerepet játszanak a szervezet lipid-anyagcseréjében, míg a CFTR fehérje mutációi a cisztás fibrózis betegségét okozzák.



A multidrog ABC transzporterek működésének vázlatos bemutatása. Az MDR1 elsősorban hidrofób toxinokat (x) távolít el, míg az MRP1 és az ABCG2 mind az eredeti hidrofób, mind a már részlegesen méregtelenített, konjugált toxinok (C-X) eltávolítására is képes. Az ABCG2 fehérje homodimerként működőképes.

Munkacsoportunk számos új molekuláris biológiai és biokémiai módszert fejlesztett ki a rákos daganatok multidrog-rezisztenciájában szerepet játszó fehérjék szerkezetének és működésének vizsgálatára. Nemzetközi szabadalmakkal védett diagnosztikai módszereket dolgoztunk ki e fehérjék felismerésére, valamint olyan új molekulákat fejlesztettünk, amelyekkel a daganatok gyógyszer-rezisztenciája remélhetően a klinikumban is meggátolhatóvá válik. Jelenlegi kutatásaink során számos ABC-transzporter szerkezet-funkció összefüggéseit igyekszünk feltárni, összetett biokémiai, biofizikai, farmakológiai és sejtbiológiai elemzések révén.

Az elmúlt években a munkacsoport kutatási területe kibővült az összejtek ABC transzporter fehérjéinek vizsgálatával. Mind humán szöveti összejtekben, mind embrionális összejtekben részletesen elemezzük az ABC transzporterek funkcionális szerepét.

A kutatócsoport másik fő témája a plazmamembrán típusú Ca^{2+} -ATPázok (PMCA) vizsgálata, amelyek feladata a sejtekben felszaporodó kalcium eltávolítása. A PMCA aktivitásának szabályozásában a fehérjék C-terminálisán található, izoformától függően mintegy 50-100 aminosavból álló régió felelős. A munkacsoport tagjai részletesen elemezték ezt a szabályozó funkciót, felderítették molekuláris részleteit, kimutatták szerepét az apoptózis szabályozásában.

Az elmúlt időszakban munkáinkból számos könyvfejezet, ill. áttekintő cikk, nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény született. A munkacsoport tagjai számos hazai és nemzetközi együttműködésben és kutatási pályázatban vesznek részt, valamint folyamatosan végeznek az SE és az ELTE-TTK keretében posztgraduális oktatást, Ph. D. hallgató képzést.

1. Özvegy C, Váradi A, Sarkadi B: Characterization of drug transport, ATP hydrolysis, and nucleotide trapping by the human ABCG2 multidrug transporter. Modulation of substrate specificity by a point mutation J BIOL CHEM 277: 47980-47990 (2002) IF: 6.696
2. Padányi R, Pászty K, Penheiter AR, Filoteo AG, Penniston JT, Enyedi A.: Intramolecular interactions of the regulatory region with the catalytic core in the plasma membrane calcium pump. J Biol Chem. 12:278:35798-35804. (2003) IF: 6.696
3. Elkind N B, Szentpetery Z, Apáti A, Ozvegy Laczka C, Varady G, Ujhelly O, Szabo K, Homolya L, Varadi A, Buday L, Keri G, Nemet K, Sarkadi B: Multidrug transporter ABCG2 prevents tumor cell death induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor Iressa (ZD1839, Gefitinib). Cancer Res 65: 1770-1777 (2005), IF: 7.616
4. Sarkadi B, Homolya L, Szakacs G, Varadi A: Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: Participation in a chemoinmunity defense system. Physiol. Rev 86: 1179-1236 (2006), IF: 31,441
5. Telbisz A, Muller M, Ozvegy-Laczka C, Homolya L, Szenté L, Varadi A, Sarkadi B.: Membrane cholesterol selectively modulates the activity of the human ABCG2 multidrug transporter. Biochim Biophys Acta. Biomembranes 1768, 2698–2713 (2007) Jul 10; IF: 3,587
6. Apáti A, Orbán TI, Varga N, Németh A, Schamberger A, Krizsik V, Erdélyi-Belle B, Homolya L, Várady G, Padányi R, Karászi E, Kemna EW, Nemet K, Sarkadi B.: High level functional expression of the ABCG2 multidrug transporter in undifferentiated human embryonic stem cells. Biochim Biophys Acta. 778, 2700-2709 (2008). IF: 3,587