

A bírálóbizottság értékelése

Az MTA doktori műben bemutatott kísérletek témájukat tekintve két csoportra oszlanak. Az első rész az ATP kötő motívummal rendelkező ABC családba tartozó ABCG₂ transzporterrel kapcsolatos kutatások eredményeit, a második rész pedig a jelölt vezetésével megkezdett új kutatási irány, az organikus anion transzporter polipeptidek (OATP) vizsgálata terén született eredményeket mutatja be.

Kutatómunkája során részletesen jellemezte az ABCG₂ R₄₈₂ mutációs forró pontját, megállapította, hogy annak legmarkánsabban a szubsztrátfelismerés szintjén van hatása a transzporter működésére, pl. a metotrexát egyedül a vad típus szubsztrátja, viszont a rhodamin transzport szempontjából funkcionyeréses mutánsokat azonosított. Bizonyította, hogy ezek a kölcsönhatások nem pusztán a szubsztrátkötő zseb, hanem a teljes 3D struktúra által meghatározottak.

Az ABCG₂ koleszterin-kötő motívumainak feltérképezése során az LxxL szteroidkötő motívum szubsztrátfelismerésben és fehérje stabilitásban betöltött szerepét mutatta ki, ill. 3 CRAC motívumot is, melyek a fehérje működését/expresszióját befolyásolják, elmutálásuk nem okozta a koleszterin transzportra kifejtett hatásának szisztematikus változását. A mutációs vizsgálatok itt is az allostérikus hatások jelentőségére utaltak, melyek kevésbé érthetően a statikus kristallográfiai térszerkezetekben.

Vizsgálta a konformáció-érzékeny 5D₃ antitest kötődése és a transzporter működési ciklusa során zajló fő konformációs változások közötti összefüggést, megállapítva, hogy a fehérje antitest kötése a katalitikus ciklus bizonyos fázisaiban drámaian lecsökken. Megállapította, hogy a monomimerikus fehérje 5D₃ kötésében a 3. extracelluláris hurok játszik fontos szerepet.

Számos specifikus és általános OATP szubsztrátot azonosított, segítségével a transzportereket nagy mennyiségben kifejező sejteket állított elő és érzékeny, fluoreszcencia alapú eljárásokat dolgozott ki vizsgálatukra. Ezek közül a piranin acetoxiszármazéka, az "Ace" látszik legígéretesebbnek, mely "competitive counterflow" mérési konfigurációban is jól alkalmazható – az eljárás nemzetközi szabadalmaztatása folyamatban van. Ezeknek a munkáknak a keretében megállapította, hogy az OATP_{1B1} két szerves molekula kicserélésére is képes. Ezen transzporterre specifikus új inhibitorokat talált és annak egy potenciális új szubsztrátját azonosította.

Az elért új tudományos eredmények mindegyikét a bizottság új megállapításként elfogadta.