

**Hegedűs Tamás akadémiai doktori értekezésében összegzett munkái a CFTR és ABCG<sub>2</sub> membránfehérjékkel kapcsolatban fontos új eredményekkel járultak hozzá a szerkezeti bioinformatika és a transzlációs biológia területéhez, és nagyon jelentős nemzetközi visszhangot váltottak ki.**

Legfontosabb eredményei az alábbi 11 pontban foglalhatók össze:

1. Annak kimutatása, hogy a hibás szerkezetű  $\Delta F508$ - CFTR fehérje funkcionális helyreállítását célzó korrektor vegyületek sajnálatosan alacsony hatékonyságának fontos komponense az, hogy ezen anyagok hatása főként az NBD1/CL4 kölcsönható felszín stabilizálására korlátozódik. A hatóanyagszűrések kiterjesztése a felszínt stabilizáló szekvenciamódosulatokat tartalmazó CFTR variánsokra.
2. A VX-770 potenciátor hatóanyag a  $\Delta F508$ -CFTR fehérjevariáns funkcióját annak destabilizálásán keresztül javítja, ezért nem eredményezett szignifikáns javulást a VX-809 korrektorral együtt alkalmazva a diagnosztikus paraméterekben.
3. Molekuladinamikai (MD) szimulációk alkalmazása a CFTR kloridion-vezetésre alkalmas geometriával rendelkező konformereinek azonosítása céljából.
4. Az ABCG<sub>5</sub>/ABCG<sub>8</sub> heterodimer fehérje kísérletesen meghatározott szerkezete alapján az ABCG<sub>2</sub> homodimer szerkezetének a modellezése, és a fehérje betegségasszociált mutációinak lehetséges szerkezeti hatásainak az azonosítása.
5. A szubsztrátranszlokációs útvonalak karakterizálása az ABCG<sub>2</sub> transzportfunkciójának feltárása céljából, a húgysav szubsztrátot tartalmazó ABCG<sub>2</sub> MD szimulációjával.
6. Az ABCG<sub>2</sub> különböző lipidösszetételű membránkörnyezetben végzett MD-szimulációjával a membrán koleszterintartalmának a transzportfolyamatra kifejtett hatásának az azonosítása.
7. Az ABCM<sub>2</sub> webalkalmazás létrehozása.
8. A kísérletesen meghatározott ABC-fehérjekonformációk összehasonlítása és osztályozása.
9. A MemBlob munkafolyamat révén a krio- elektronmikroszkópiával kapott sűrűségterképekből a fehérjék lipidkörnyezettel körülvett transzmembrán és rendezetlen régióinak, illetve azok lipidkörnyezetének szerkezeti jellemzése.
10. Az AlphaFold<sub>2</sub> szerkezetpredikciós eszköz membránfehérjék területén való használhatóságának a kimutatása, és annak alkalmazásával új humán ABC-dimer szerkezeteket építése.
11. A MemMoRF adatbázison alapuló webalkalmazással a lipidekkel kölcsönható rendezetlen fehérjerégiókkal kapcsolatos adatok elérése és feldolgozása.