TRANSZPORTEREK

Szakács Gergely

Aktív transzporterek (pumpák)
Membránkarrierek
Fogalomtár

Biológiai membránok nélkül az élet elképzelhetetlen: a sejten kívüli és a sejten belüli tér megfelelő elválasztása alapvető feltétele a belső környezet védelmének, valamint a külső környezettel folytatott energia- és információcserének. A membránok fontos szerepet játszanak belső terek (kompartmentek) kialakításában is. A membránokat a természet kettős feladat elé állítja: nem lehetnek teljesen zártak, azaz lehetővé kell tenniük a tápanyagok, hírvivő molekulák, anyagcseretermékek, ionok stb. állandó és szabályozott áramlását. Ugyanakkor áteresztőképességüknek határt szab, hogy védelmet kell biztosítaniuk a külső környezet változásaival szemben. E komplex feladatot a biológiai membránok felépítése (lásd szemipermeábilis membrán bilayer), valamint a membránban található transzporterek működése biztosítja. A hidrofób membránok átjárhatatlanok az ionok és a nagyobb töltéssel rendelkező (poláros) molekulák számára, ezek szabályozott áthaladását speciális membránfehérjék biztosítják. Gyakran ugyanakkor kívül rekednek azok az apoláros, hidrofób anyagok is, amelyek egyébként szabadon (diffúzió révén) bejuthatnának a sejtekbe, mert a membránon való áthaladásukat membránfehérjék akadályozzák. Membránfehérjék közreműködésére van szükség akkor is, ha az anyagáramlás a gradienssel szemben, azaz energiabefektetést igénylő módon történik. A transzmembrán (membránon keresztüli) transzport fontosságát mutatja, hogy az *E. coli* baktérium teljes genomjának mintegy 10%-a ezzel a funkcióval összefüggő fehérjét kódol (Karp et al. 2007), az emlőssejtek pedig energiájuk 2/3 részét a membránon átívelő transzportfolyamatokra fordítják.

A membránon keresztüli anyagáramlást számos membránfehérje szabályozza. E fehérjék változatos funkciója és megjelenésük mintázata biztosítja a sejtek egyedi feladatának megfelelő membránpermeabilitást. A lipid kettősréteget sokszorosan átszelő, transzportfolyamatokat szabályozó fehérjéket az alábbiak szerint csoportosíthatjuk:

1. Az aktív transzporterek (pumpák) energia (ATP, fény) terhére juttatják át a membránokon a transzportált anyagokat (szubsztrátokat).

2. A karrierek passzív transzportfolyamatokat segítenek, ilyenkor az anyagok áthaladása a koncentrációgradiens mentén (a magasabb koncentrációtól az alacsonyabb felé) történik. Előfordul, hogy a karrierek felhasználják a pumpák által kiépített iongradienst, azaz egy ion elektrokémiai gradiens szerinti transzportját összekapcsolják egy másik ion gradienssel szembeni transzportjával.

3. A csatornák tulajdonképpen nem transzporterek, hanem nyitható-zárható pórusok, amelyeken válogatott ionok áramlanak elektrokémiai gradiensük szerint.

Az alábbiakban részletesebben bemutatjuk az aktív transzporterek és a karrierek családját, a csatornákat egy másik fejezet tárgyalja.

Aktív transzporterek (pumpák)

Az aktív transzporterek ionokat vagy más anyagokat juttatnak át a membránokon koncentrációgradiensük ellenében. A pumpák általában csak a kiszemelt szubsztrátjukat szállítják, azaz nagy specificitásúak (kivételek persze vannak, lásd MDR-ABC-transzporterek). Áteresztőképességük (a csatornákhoz képest) alacsony, működésük energiabefektetést igényel. Általában elmondható, hogy a membránfehérjék működéséről viszonylag kevesebbet tudunk, mert ezekről a fehérjékről különlegesen nehéz nagy felbontású térszerkezeti adatokat nyerni. Szerencsére létezik néhány szerkezet, amely betekintést enged a transzportfolyamatok molekuláris részleteibe.

Az egyik első térszerkezeti modell a fény energiáját hidrogénionok pumpálására használó, bakteriális *bakteriorodopszin* fehérjéről készült.

Előfordul, hogy a pumpákat iongradiens hajta: ilyen az *F típusú ATP-ázok*hoz tartozó, a mitokondriumban található F_1-F_0 ATP-áz, amely a terminális oxidáció során kiépülő protongradiens terhére ATP-t szintetizál. Figyelemre méltó, hogy ez a fehérje képes az aktív transzporterek általános működésének a fordítottjára, azaz ahelyett hogy az ATP energiájának terhére gradienssel szembeni protontranszportot végezne, a protongradienst ATP szintézisére használja fel.

A *V típusú ATP-ázok* többnyire olyan kompartmentekben találhatók, amelyekbe protonokat pumpálnak, fenntartva az alacsony pH-t (pl. lizoszómák).

A *P típusú ATP-ázok* által biztosított kationtranszport számtalan élettani funkció alapja: a Na^+-K^+ ATP-áz a nyugalmi potenciálért felelős, sejten belüli magasabb K^+- és alacsonyabb Na^+-koncentrációt biztosítja, a K^+ befelé és egyidejűleg a Na^+ kifelé történő transzportjával (antiport); a H^+-K^+ ATP-áz a gyomor savas pH-jáért felel a gyomor lumene és a gyomorfal sejtjeinek intracelluláris kompartmentjei között végzett ioncserével; a sejten belüli Ca^{2+}-koncentráció szabályozása részben az endoplazmás retikulumban, részben a plazmamembránban található Ca-pumpák révén biztosítható (ezek rendkívül gyorsan képesek a sejten belüli Ca^{2+}-koncentráció csökkentésére). A példák sora folytatható, a P típusú pumpák által fenntartott kationgradiensek fontosságát azonban jól illusztrálja, hogy a sejtek ATP-készletük túlnyomó többségét ezekben a fehérjékben égetik el.

Az *ABC- (ATP-binding Casette) transzporterek* alkotják a legnépesebb családot, változatos egyedi funkciókkal rendelkeznek. Besorolásukat rokon szerkezeti felépítésük, valamint az a molekuláris mechanizmus teszi lehetővé, mellyel az ATP-energiáját működésükre fordítják. Az egyes családtagok olykor meghatározott szubsztrátokra specializálódnak; például: pepidantigének (ABCB2-3), foszfatidil-kolin (ABCB4), koleszterin (ABCA1). Érdekes módon egyes tagok csatornaként működnek, ilyenkor az ATP energiája a csatorna nyitására, illetve zárására fordul; például: CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), az ebben kialakuló mutációk okozzák a cisztás fibrózis (mucoviscidosis) nevű, leggyakoribb autoszomális recesszív megbetegedést. Különleges orvosi jelentőséggel bírnak az MDR-ABC-transzporterek, amelyeket sok gyógyszerre ellenálló (multidrogrezisztens – MDR) daganatsejtekben fedeztek fel. A daganatos megbetegedések ellen alkalmazott kemoterápiás szerek sajnos gyakran hatástalanok, mert a tumorsejtekben kifejeződő ABC-transzporterek (ABCB1 [MDR1, vagy P-glikoprotein], ABCC1 [MRP1, Multidrug Resistance-associated Protein 1] és ABCG2) az ATP energiáját felhasználva kipumpálják a citosztatikus vegyületeket a sejtekből. Az MDR-ABC-transzporterek természetesen nem csak a daganatos sejtekben fordulnak elő, élettani funkciójuk valószínűleg a szervezet fontos tereinek (pl. a központi idegrendszernek) a védelme, amelyet az ún. szöveti barrierekben (pl. vér-agy gát) fejtenek ki. Széleskörű szubsztrátfelismerésük és átfedő szubsztrátspecifitásuk révén e fehérjék a szervezetben nagy kapacitású drogtranszporthálózatot alkotnak, amely – az immunrendszerrel rokon vonásai révén – a szervezet kemoimmunitási-védelmi hálózatának részeként is értelmezhető (Sarkadi et al. 2006).

Membránkarrierek

A pumpákkal szemben a karrierek közvetlenül nem képesek az ATP, illetve a fény energiájának hasznosítására. Szerepük a passzív (gradiens szerinti) transzport, illetve a pumpák által kiépített iongradiensek terhére végzett (gradienssel szembeni) transzportfolyamatok elősegítése. A másodlagosan aktív (kapcsolt) transzporterek tehát két anyag egyidejű (ko)transzportját végzik megegyező (szimporterek) vagy ellentétes irányban (antiporterek). A csatornákkal szemben a karrierek működése enzimreakcióra emlékeztet, azaz nem egyszerű pórusokat alkotnak, hanem speciális kötőhelyeken ismerik fel a transzportált szubsztrátjaikat, s ezeket jól szabályozott lépésekben juttatják át a membránon. A karrierek a pumpákhoz hasonlóan szintén csak a kiszemelt szubsztrátjukat szállítják (specifikusak), és a csatornákhoz képest alacsony áteresztőképességgel bírnak.

A karrierek által mediált passzív és kapcsolt folyamatokra példa a glükóz felvételét elősegítő GLUT1 (Glucose Transporter 1) és SGLT1 (Sodium Glucose Transporter 1) fehérje. A GLUT1 fehérje felelős a sejtek nyugalmi (bazális) glükózfelvételéért, amennyiben az a koncentrációgradiens mentén történik (pl. vörösvérsejtek). Gradienssel szemben azonban (pl. bélhámsejtek esetén) az SGLT1 transzporter segíti át a glükózmolekulákat a membránon, pumpák által kiépített Na^+-gradiens segítségével. A karrierekhez köthető másodlagosan aktív transzportfolyamatokat az állati sejtekben általában a Na^+-gradiens biztosítja. Például a bél- és vesehámsejtek felszívó, illetve kiválasztó működése számos olyan transzporteren alapul, amelyek cukor-, illetve aminosav-molekulákat mozgatnak Na^+-ionokkal szemben. A karriereket a hivatalos HUGO- (Human Genome Organization) nomenklatúra SLC (Solute Carrier Protein) néven ismeri. A mintegy 300 SLC fehérjét 47 alcsaládba sorolják, tagjaik aminosavakat, bikarbonátot, neurotranszmittereket, organikus és anorganikus ionokat, zsírsavakat és még számtalan más anyagot transzportálnak.

A membrántranszporterek tehát alapvető élettani funkciókat látnak el a sejtekben, működésük ugyanakkor lényegi befolyással bír a gyógyszerek felszívódására (abszorpció), szervezeten belüli eloszlására (disztribúció), átalakulására (metabolizmus), kiválasztására (elimináció) és toxicitására.

Fogalomtár

Passzív diffúzió:	a koncentrációgradiensnek megfelelő irányú transzmembrán áramlás, membránfehérjék nem befolyásolják.
Facilitált diffúzió:	a koncentrációgradiensnek megfelelő irányú transzport nyitható-zárható, szelektív fehérjecsatornán, illetve karriereken keresztül.
Aktív transzport:	a koncentrációgradienssel szemben végzett, energiát igénylő transzport.
Indirekt (szekunder) aktív transzport:	egy koncentrációgradiensnek megfelelő irányú transzport által kiépített elektrokémiai gradiens hajtja egy másik anyag koncentráció gradienssel szemben végzett transzportját.
Elektrokémiai gradiens:	a membrán két oldala közötti kémiai koncentráció és a töltés (elektromospotenciál) különbsége, amely energiaforrásként alkalmazható transzportfolyamatokhoz vagy akár ATP szintéziséhez.

Irodalom

Pollard, Thomas D.–Earnshaw, William C. (2002): *Cell Biology*. W.B. Saunders Company, January 15.

Karp, P. D.–Keseler, I. M.–Shearer, A.–Latendresse, M.–Krummenacker, M.–Paley, S. M.–Paulsen, I.–Collado-Vides, J.–Gama-Castro, S.–Peralta-Gil, M.–Santos-Zavaleta, A.–Penaloza-Spinola, M. I.–Bonavides-Martinez, C.–Ingraham, J. (2007): Multidimensional annotation of the Escherichia coli K-12 genome. *Nucleic Acids Res* 35: 7577–7590.

Sarkadi, B.–Homolya, L.–Szakacs, G.–Varadi, A. (2006): Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoimmunity defense system. *Physiol Rev* 86: 1179–1236.