

2.4 Phase III

Membrantransporter sind kritische Determinanten der Verteilung von Ionen und Metaboliten. Sie translozieren Substrate sowohl durch Membranen hindurch, welche Zellen von ihrer extrazellulären Umgebung trennen, als auch durch intrazelluläre Membranen von Organellen. Membrantransporter sind einerseits für die Aufnahme von pharmakologischen und toxischen Substanzen und andererseits für deren Ausscheidung verantwortlich.

2.4.1 ATP-bindende Kassetten (ABC)-Transporter

Die Zellmembran trennt das intrazelluläre Milieu vom extrazellulären und erhält Konzentrationsgradienten von Molekülen aufrecht. Die Kompartimentierung durch Biomembranen stellt daher einen der frühesten Schritte in der Evolution des Lebens dar. Der koordinierte Transfer von Molekülen durch membranlokalisierte Transportproteine gegen Konzentrationsgradienten erfüllt eine wichtige Funktion in archaischen zellähnlichen Strukturen zur Nährstoffaufnahme, zur Ausscheidung metabolischer Produkte und zur Ausscheidung xenobiotischer Substanzen. Evolutionär alte und hochkonservierte Transporter-Familien sind:

- die protonenabhängige *major-facilitator* (MRF)-Familie,
- die *small multidrug-resistance* (SMR)-Familie,
- die *resistanc-nodulation* (RND)-Familie,
- die ABC-Transporter-Familie.

ABC-Transporter kommen ubiquitär von Bakterien und Hefen bis hin zu Säugetieren vor. Es ist die größte bisher bekannte Genfamilie. Es wird sogar vermutet, dass Eukaryoten ABC-Transporter-Gene von symbiotisch lebenden Bakterien in ihr eigenes Genom integriert haben. Dies passt zur **Endosymbionten-Theorie**, welche besagt, dass endosymbionte Bakterien die Vorläufer der Organellen in eukaryoten Zellen darstellen.

Die meisten ABC-Transporter sind für den aktiven Transport von Phospholipiden, Ionen, Peptiden, Steroiden, Polysacchariden, Aminosäuren, Gallensäuren, Arzneimitteln und anderen xenobiotischen Stoffen verantwortlich. Im Menschen wurden bisher 49 ABC-Transporter-Gene identifiziert, welche sieben Unterfamilien (A-G) zugerechnet werden.

ABC-Transporter zeichnen sich durch eine gemeinsame molekulare Architektur aus (**Abb. 2.4**). **Halbtransporter** bestehen aus einer Transmembran-Domäne (TMD) und einer Nukleotid-Bindungsdomäne (NBD). Sie homo- oder heterodimerisieren mit anderen Halbtransportern, um funktionelle Einheiten zu bilden (Beispiel: BCRP). Bei den **Volltransportern**

liegen zwei halbe Strukturen in einem Gen zusammen. Diese Gene sind entweder durch interne Genduplikation (Beispiel: *MDR1*-Gen) oder durch Fusion zweier unterschiedlicher hemistrukturierter Vorläufergene hervorgegangen (Beispiel: *MRP1*-Gen). Die NBD umfassen charakteristische *Walker-A*- und *B*-Motive, welche voneinander getrennt sind, sowie ein ABC-Signaturmotiv, welches für die ATP-Bindung und -Hydrolyse bedeutsam ist. ABC-Transporter können auch Komplexe mit anderen Proteinen bilden. Die Komplexe fungieren in ihrer Gesamtheit als ATP-abhängige Ionenkanäle (Beispiele: SUR1 und Kir6.2).

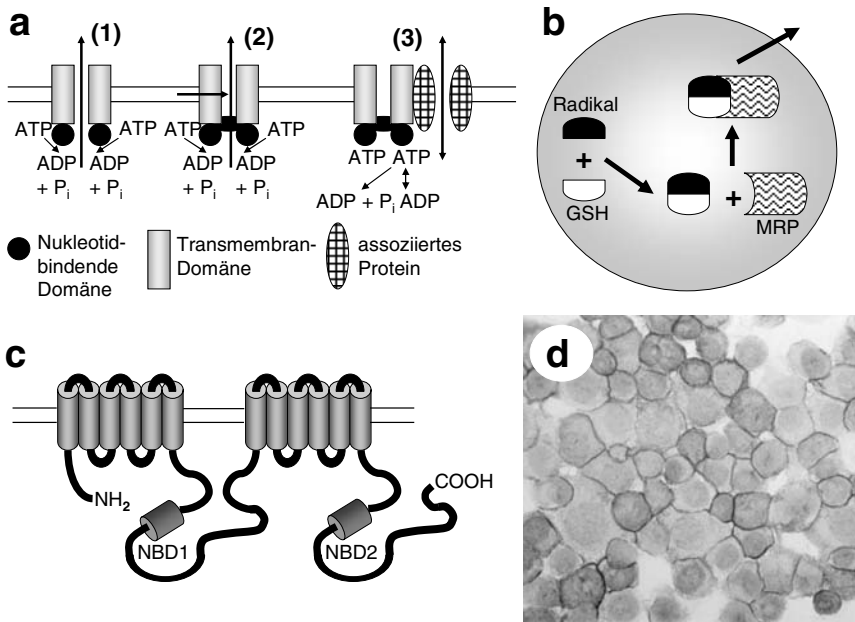


Abb. 2.4. **a** Transportertypen: dimerisierende Halbtransporter (1), Volltransporter aus zwei funktionalen Hälften (2), Komplex aus Transporter und akzessorischen Proteinen (3). **b** Funktionsweise von Transportern des MRP (ABCC)-Typs. **c** Architektur des P-Glykoprotein/MDR1-Transporters: zweimal sechs Transmembrandomänen werden von einem intrazellulären Proteinanteil getrennt, welcher zwei Nukleotid-bindende Domänen enthält, die der ATP-Spaltung dienen. Die beiden Transmembrandomänen sind ringförmig angeordnet, so dass eine zentrale Pore entsteht. **d** Immunzytochemischer Nachweis des P-Glykoproteins in der Zellmembran *multidrug*-resistenter Tumorzellen (**a** nach Efferth 2003 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, **c** nach Gros et al. 1986 mit freundlicher Genehmigung von Cell Press, **d** nach Efferth et al. 1992 mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages und Cell Press)