

## ABC TRANSZPORTEREK ÚTON ÚTFÉLEN

Homolya László

MTA TTK, Molekuláris Farmakológiai Intézet,  
Molekuláris Sejtbiológiai Laboratórium, Budapest

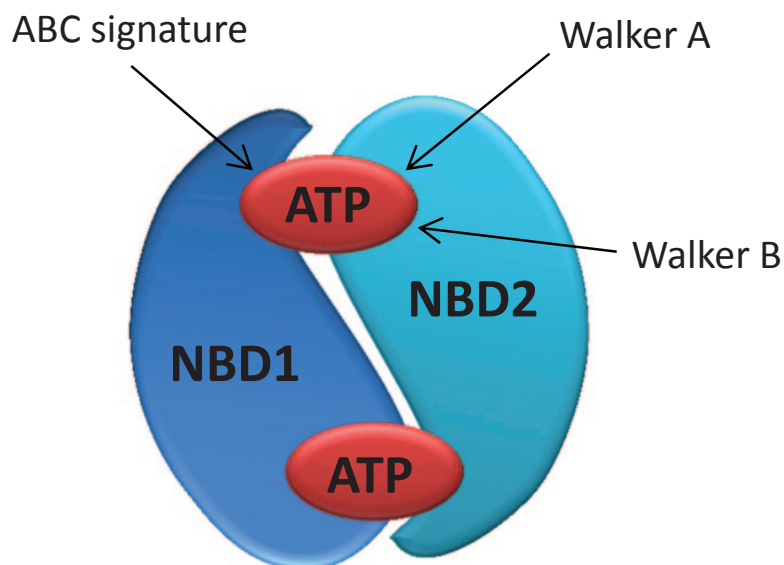
### Összefoglalás

A különböző ABC transzporterek igen fontos szerepet látnak el a szervezet határfelületei anyagforgalmának szabályozásában. Ezek az élettani határolók polarizált sejtekből állnak, melyek szoros sejtkapcsolattal kapcsolódnak egymáshoz, megakadályozva az anyagok szabad áramlását. A polarizált sejtekben megfelelő rend szerint helyezkednek el a transzporter fehérjék, és funkciójuk révén meghatározzák a különböző anyagok áthaladását a határfelületeken. Kutatásainkban arra keresünk választ, hogy az egyes ABC transzporterek milyen úton kerülnek el a feladatuk ellátásához szükséges cél-kompartimentbe, milyen tényezők határozzák meg ott a sorsukat, és milyen szabályozó mechanizmusok működtetik a transzporter fehérjék sejten belüli vándorlását. Munkánk során elsősorban a májat alkotó poláris sejtekre: hepatocitákra és epevezetéksejtekre összpontosítjuk figyelmünket, de reményeink szerint ezekkel a vizsgálatokkal általánosabb érvényű összefüggésekre tudunk majd fényt deríteni.

### Bevezetés

Az ABC transzporterek a membránfehérjéknek egy különleges csoportját alkotják, melyek szerkezeti hasonlóságuk ellenére rendkívül széleskörű élettani funkcióval bírnak. Közös jellemzőjük, hogy az ATP-ázokra jellemző Walker A és Walker B konzervált aminosav szekvenciákon kívül egy ún. „ABC signature” motívumot is tartalmaznak. Ezeket a szekvenciákat egy citoplazmatikus domén foglalja magában, melyből két ilyen egység alakít ki közösen egy-egy ATP-kötő helyet fej-láb orientációban (1. ábra). A két említett nukleotid-kötő doménon kívül az ABC transzporterek alapszerkezetéhez tartozik két, egyenként 6 transzmembrán hélixből álló transzmembrán domén is [1]. A nukleotid-kötő és transzmembrán doménok a baktériumokban sokszor külön-külön alegységekként jelennek meg és közösen alakítják ki a teljes fehérjét. Az emberi szervezetben jelenlévő 48 ABC transzporter viszont jellemzően egyetlen polipeptidláncként tartalmazza a két-két említett domént. Előfordul a humán ABC fehérjék között azonban az is, hogy két féltranszporter dimerként hozza létre a teljes, működőképes transzportert.

A legtöbb ABC fehérje aktív transzporter, az ATP hidrolízis és/vagy kötés energiáját hasznosítva bizonyos anyagok szelektív átjutását biztosítja a membránok egyik oldaláról a másikra. A fehérjecsalád tagjai között azonban találunk ioncsatornát is (pl. CFTR – cisztikus fibrózis transzmembrán regulátor), vagy ioncsatornát szabályozó receptort (pl. SUR1 – szulfonurea receptor 1). Ennek a szelektív transzport funkciónak különös jelentősége van a szervezet határfelületein, mint a bél, a máj, a tüdő, a méhlepény, a vér-agy gát, a vér-here gát stb. Ezeket az élettani határolókat polarizált, azaz aszimmetrikus (epitél vagy endotél) sejtek alkotják, melyek egymáshoz szoros sejtkapcsolattal kapcsolódva meggátolják az anyagok szabad áramlását az elhatárolt térrészek között.



**1. ábra. ABC transzporterek nukleotid-kötő doménjeinek (NBD) fej-láb orientációja.** Az ABC fehérjékben a két citoplazmatikus domén közösen alakít ki két ATP-kötő helyet úgy, hogy az egyik NBD-ben lévő Walker A és Walker B konzervált motívum a másik NBD-ben lévő „ABC signature” szekvenciával helyezkedik szembe, és fordítva.

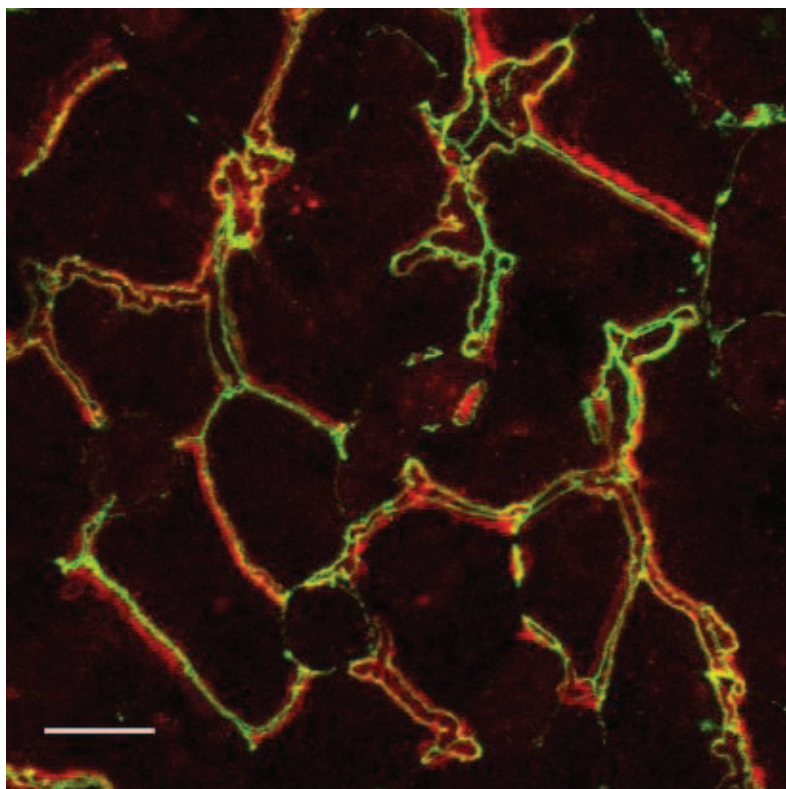
Ezekben a polarizált sejtekben kifejeződő transzporter fehérjék szigorú rend szerint helyezkednek el a megfelelő membránrészben, és összehangolt működésük révén jön létre a határfelületen kialakuló eredő transzport, ezáltal ezek a transzporterek alapvetően befolyásolják gyógyszermolekulák, valamint toxikus anyagok szervezeten belüli eloszlását [2]. Az egyes transzporterek sejtfelszínen való megjelenése – mint minden egyéb dolog a sejtekben – nem statikus, mind transzkripcionálisan, mind poszt-transzkripcionálisan szabályozott. Túl azon, hogy a transzporter fehérje szintetizálódik, processzálódik, kijut a sejtfelszínre, majd egy idő után beszedődik és degradálódik, azaz a sejtfelszíni membránfehérjék szokásos életútján túl, számos példát találunk arra, hogy a transzporter fehérje egy intracelluláris rezervoárban „parkol”, és csak megfelelő stimulus esetén kerül nagyobb mennyiségben a sejtfelszínre [3]. Egyes ABC fehérjék esetén azt is feltételezik, hogy maga a transzportlépés egy intracelluláris kompartmentben (pl. endoszómában) történik, és exocitózissal kombinálva valósul meg a transzportált anyag szekréciója [4].

Az MTA Természettudományi Kutatóközpont Molekuláris Farmakológiai Intézetében az MTA Lendület program támogatásával nemrégiben megalakult Molekuláris Sejtbiológia Laboratóriumban az ABC transzporterek vizsgálata terén végzett kutatásaink három fő irányba folynak. Egyrészt orvos-biológiai jelentőségük miatt a lipid-anyagcserében szerepet játszó ABC transzporterek működését, transzport-mechanizmusát és szabályozását tanulmányozzuk. Másrészről kutatásaink a toxikológiai és farmakológiai szempontból fontos humán májsejtmodellek transzporter szemléletű vizsgálatát célozzák. Fő célkitűzésünk ezen a területen, hogy humán pluripotens őssejtek differenciálásával megfelelő minőségű hepatocita-szerű sejtet tudjunk előállítani. Kutatásaink harmadik irányvonalát pedig az ABC transzporterek polarizált sejtekben történő mozgásának tanulmányozása képviseli. Ebben az írásban az ABC transzporterek szerepét kívánom áttekinteni a májat alkotó polarizált sejtekben: a hepatociták és epevezetéksejtekben, kitérve azokra a részleges ismeretekre, amelyet az ABC transzporterek

májsejtekben történő mozgásáról tudunk.

### Polarizált sejtek a májban

A máj számos nélkülözhetetlen fontosságú élettani funkcióban tölt be meghatározó szerepet, mint a szénhidrát- és lipidanyagcsere, a vas és bizonyos vitaminok raktározása, az epe szekréció vagy a méregtelenítés. Ezen feladatok ellátásában sokszor az ABC transzporterek is meghatározó szerephez jutnak. A máj fő tömegét alkotó polarizált epitél sejtek, a hepatociták sajátos szöveti elrendeződést mutatnak. Apikális membránjukkal összefordulva közösen alakítanak ki egy parányi csatornácskát, az epekanalikulust, amelyek azután egy összefüggő hálózatot alkotva hozzájárulnak az epe kiválasztásához, illetve összegyűjtéséhez szolgáló kanalikuláris rendszert (2. ábra). Az epekanalikulusok szoros sejtkapcsolattal vannak összecipzárva, biztosítva az erős detergens hatású epe elhatárolását. A hepatociták, melyek bazolaterális felszíne a keringéssel áll kapcsolatban (szinuszoidális oldal), szorosan egymás mellé rendeződve a felnőtt májban egysejtrétegű struktúrát alkotnak.



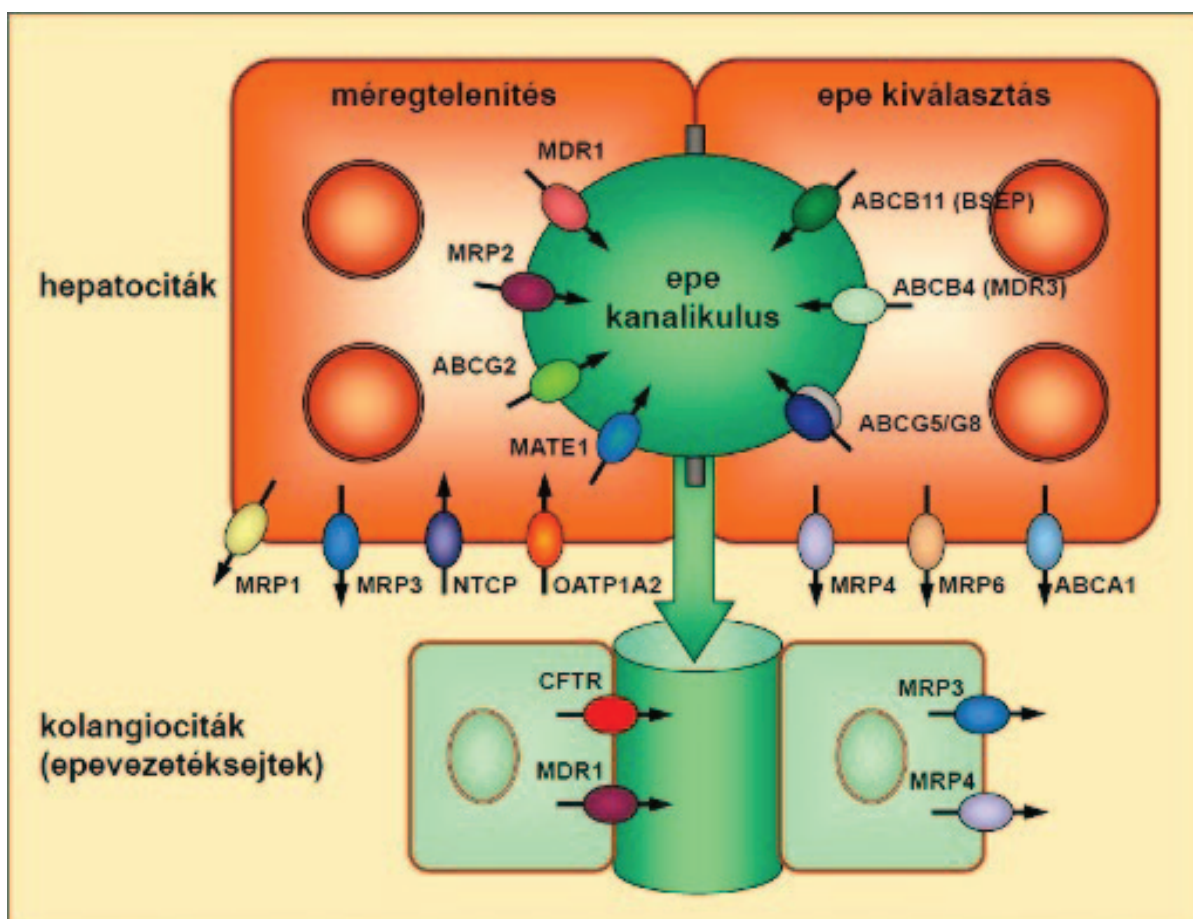
**2. ábra. Kanalikuláris hálózat a hepatociták között.** Primer patkány hepatociták 20 napos polarizált kultúráján immunfluoreszcens festéssel tettük láthatóvá az epecsatornácskákat. Zöld: ZO-1 tight junction fehérje, piros: ABCB1 (MDR1), a kanalikuláris membránban rezidens ABC transzporter. A képen a többrétegű konfokális mikroszkópos felvétel maximális intenzitás alapján történt projekciója látható, a skála 20  $\mu\text{m}$ -t jelöl.

A két térrész szoros lehatárolása, illetve a vér és az epe ellentétes irányú áramlása lehetővé teszi az anyagok nagyfokú koncentrációját. Az epe elvezetését szolgáló epevezetékek falát egy más típusú polarizált epitél sejt, a kolangiocita (epevezetéksejt) borítja, mely nagymértékben hozzájárul az epe végleges víz- és sóösszetételének kialakításához is. Az említett két főbb májsejt-típus kiegészül még a szinuszoidális endotél sejtekkel, melyek ugyan polarizált sejteknek tekinthetők, azonban nem látnak el barrier funkciót, mivel egymáshoz kevésbé szorosan illeszkednek, mint az említett epitél sejtek. Két további sajátos sejt-típus van jelen a májban: a zsírt és A-vitamint raktározó pericita jellegű periszinuszoidális sejtek, vagy Ito sejtek, illetve a makrofág eredetű és funk-

ciójú Kupffer sejtek. Ez utóbbi két sejtípus azonban nem tekinthető polarizált sejteknek.

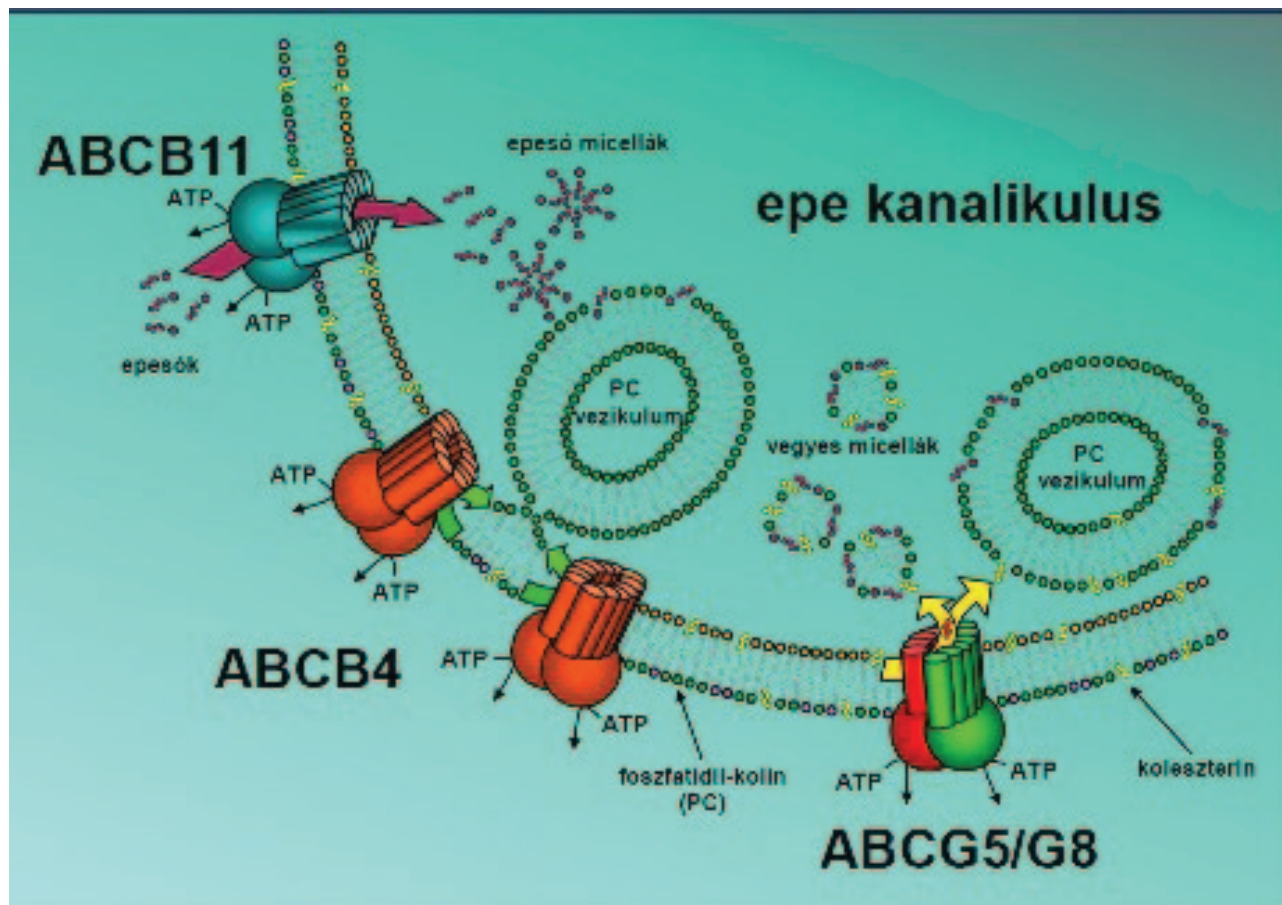
### ABC transzporterek szerepe a májsejtekben

Számos ABC fehérje fejeződik ki az egyes májsejt-típusokban, nagymértékben hozzájárulva a máj különböző funkcióihoz (3. ábra). Jelen ismereteink szerint az epeszekréciót kizárólag a hepatociták apikális, azaz kanalikuláris membránjában elhelyezkedő, összehangoltan működő ABC transzporterek végzik (4. ábra). Az ABCB11 vagy a korábbi elnevezés szerint BSEP (bile salt export pump) fehérje felelős az epesók az epekanalikulusokba történő aktív transzportjáért [5]. Az ABCB4 (MDR3) transzporter egy foszfatidil-kolin (PC) flippáz, azaz a membrán kettős lipidréteg belső oldaláról a külső oldalára átfordítja a foszfatidil-kolint, megbontva ezzel a stabil membrán struktúrát, és előidézve a PC-tartalmú vezikulák lefűződését [6]. Ezek a lipidvezikulák aztán beoldják az ABCB11 által a kanalikuláris lumenbe transzportált epesókat. Az epe a PC és epesók által alkotott vegyes micellákon, valamint a PC vezikulákon kívül számottevő mennyiségű koleszterint is tartalmaz. A koleszterin az epébe történő jutását szintén ABC transzporterek, az ABCG5 és ABCG8 fehérjék végzik [7].



**3. ábra. Az ABC transzporterek elhelyezkedése a két főbb májsejt típusban, a hepatocitákban és kolangiocitákban.** A máj polarizált epitél sejtjeiben az ABC transzporterek is aszimmetrikusan helyezkednek el. A sejt-specifikus expresszió és a megfelelő orientáció közösen biztosítja az anyagok szelektív és irányított (vektoriális) transzportját. Az ABC fehérjéken kívül néhány egyéb, a máj szempontjából meghatározó fontosságú membrántranszportert is feltűntünk.

A legáltalánosabban elfogadott nézet szerint ez a két féltranszporter obligát heterodimerként működve aktív transzport révén a koleszterin molekulát kiemeli a membránban elfoglalt szokásos pozíciójából, hozzáférhetővé téve a kanalikuláris lumenben lévő, említett lipid-akceptorok, a PC vezikulumok és vegyes micellák számára.



**4. ábra. ABC transzporterek szerepe az epeszekrécióban.** Az ábrán a hepatociták kanalikuláris membránjának egy részlete látható, melyben az ABCB11 (BSEP), az ABCB4 (MDR3), és az ABCG5/ABCG8 heterodimer ABC fehérje megfelelő szubsztrát-molekulákat: epesókat, foszfatidil kolin és koleszterint juttatnak a kanalikuláris lumenbe, közösen alakítva ki így az epe összetételét. Részletesebb leírás a szövegben található.

Szintén nagyon fontos szerepet játszanak a különféle ABC transzporterek a máj méregtelenítő funkciójában (3. ábra). Az ABCC2 (MRP2) egy multispecifikus transzporter, amely a kanalikuláris membránban elhelyezkedve különféle szerves anionok, elsősorban glutation- glükoronid- és szulfát-konjugátum molekulák transzportját végzi [8]. Ez gyakorlatilag az utolsó lépést jelenti a detoxifikációs folyamatban, mely során a különböző xenobiotikumok és endobiotikumok a vérodalról bejutva a májsejtekbe egy oxidációs, majd egy konjugációs lépést követően az ABCC2 által végrehajtott aktív transzport eredményeként kerülnek az epébe. Emellett fontos szerephez jutnak a méregtelenítésben a kanalikuláris membránban elhelyezkedő multidrog transzporterek is, az ABCB1 (MDR1) és

az ABCG2 homodimer, melyek csak kismértékben átfedő, de rendkívül széles szubsztrát-felismerő képességük révén a különféle toxikus molekulák tárházát képesek az epébe juttatni [9, 10].

A hepatociták bazolaterális membránjában szintén egy sor ABC transzporter kifejeződik. Ezek közül kiemelendő az ABCA1, amely igen fontos szerepet tölt be a HDL hepatikus szintézisében azáltal, hogy elősegíti a koleszterin az apolipoprotein A-I-re juttatását [11]. Az ABC család tagjai közül is számos kifejeződik a hepatociták bazolaterális oldalán. Ezek szerepe még nem teljesen tisztázott, de sok esetben azt feltételezik, hogy egy túlfolyó rendszer részét képezik ezek a bazolaterális transzporterek, azaz amikor nem elégséges az epeoldali szekréció a véroldalra történik a toxikus anyagok illetve konjugált molekulák ürítése [12].

A hepatocitáknál kevésbé tanulmányozott az epevezetéksejtek ABC transzporter készlete. Ennek a sejttípusnak jellegzetessége az intenzív só és víz szekréció, amelynek a koordinálásában nagymértékben részt vesz egy ABC transzporter, a CFTR (cisztikus fibrózis transzmembrán regulátor). A Kupffer sejtek, mint szöveti makrofágok, a hepatocitáktól és kolangiocitáktól teljesen eltérő ABC transzporter készlettel rendelkeznek; leginkább a lipid háztartásban és a lebontó folyamatokban szerepet játszó ABC fehérjék (ABCA1, ABCA5, ABCG1, ABCG4, ABCD-k) jellemzik ezt a sejttípust [13].

### **Sejtpolaritás a hepatocitákban**

A polarizált membrándomének szerkezeti és funkcionális kialakítása a hepatocitákban alapvető fontosságú az epe kiválasztó és méregtelenítő funkció megfelelő ellátásához. A májsejtek depolarizálása vagy csak polaritásának csökkenése is a máj károsodásához vezet, elsősorban az erős detergens hatású epesók felhalmozódása miatt. Intenzív kutatás próbálja azonosítani azokat a tényezőket, amelyek meghatározóak a sejtpolaritás kialakításában és fenntartásában. Ezek közé tartozik például a szoros sejtkapcsolatok kialakítása, a különböző sejtváz elemek szerveződése, bizonyos motorfehérjék működése és az egyes membránkomponensek specifikus szállítását biztosító endoszóma szubpopulációk sejten belüli mozgása. Ha a polarizációs gépezet bármelyik eleme sérül akár genetikai defektus következtében, akár szerzett módon (pl. vírusfertőzés vagy droghatás következtében), az intracelluláris kolesztázis, azaz az epesók hepatocitákban történő felhalmozódásához vezet. Ennek messzebb ható következménye a hepatociták pusztulása, májgyulladás, fibrózis, végül halál.

Az egyes ABC transzporterek a kívánt membránrészbe való juttatása, illetve ott tartása elengedhetetlenül szükséges a transzportfunkció megfelelő ellátásához. Több olyan örökletes betegség ismert, ahol egy ABC transzporter nem jut el a megfelelő helyre és ezáltal nem tudja betölteni szerepét. A legismertebb ezek közül a cisztikus fibrózis, a kaukázusi populációban leggyakoribb örökletes betegség, ahol a mutáns CFTR a sejten belül ragad és azután degradációs útra terelődik [14]. A hepatocitákban is találunk ilyenre példát, az epeszekrécióban kulcsfontosságú ABCB4 (MDR3) és ABCB11 (BSEP) egyes mutációi mögött is nem megfelelő lokalizáció áll, ami végül a PFIC (progresszív familiális intrahepatikus kolesztázis) betegség II, és III. altípusához vezet [15, 16]; de ide

sorolhatók a hepatociták bazolaterális membránjában rezidens ABCC6 (MRP6) fehérje hibás lokalizációt okozó mutációi is, amelyek a PXE (pseudoxantóma elasztikum) betegséghez vezetnek [17].

Ma még kevés ismerettel rendelkezünk arról, hogy milyen mechanizmusok hátrózzák meg az ABC transzporterek sejten belüli utazását, illetve a megfelelő membránrészbe való juttatását. Nyilvánvalóan nem is beszélhetünk egységes mechanizmusról, hiszen az egyes ABC transzporterek cél-kompartmentje és sejten belüli életútja egészen különböző lehet. Ismeretes, hogy a hepatocitákban specifikusan kifejeződő és a konjugátum transzportért felelős ABCC2 (MRP2) fehérjét egy PDZ-kötő fehérje, az EBP50 horgonyozza a kanalikuláris membránhoz [18]. Hasonlóképpen feltételezik, hogy az epevezetéksejtekben kifejeződő CFTR apikális lokalizációját alapvetően meghatározza az EBP50 állványfehérjével való kölcsönhatás [19]. A hepatocitákban bazolaterálisan elhelyezkedő ABCA1 transzporter pedig a szintrofin nevű PDZ-kötő fehérjével lép kölcsönhatásba [18, 20].

A polarizált hepatocitákban az apikális membránfehérjék (pl. a transzferin receptor) célba juttatása elsődlegesen az ún. transzcitotikus úton történik, azaz ezek a membránfehérjék a szintézist, majd a Golgi apparátusban történő processzálást követően először a bazolaterális membránba kerülnek, majd endo- és exocitózis révén kerülnek át a szoros sejtkapcsolatok túlsó oldalára, azaz a kanalikuláris membránba [21]. Ezt a mechanizmust a kanalikuláris ABC transzporterek esetében nem írták még le, de – meg kell jegyezni – nem is igen tanulmányozták. Érdekes módon néhány kanalikuláris ABC transzporter esetében azt mutatták ki, hogy nem transzcitózis útján, hanem közvetlenül a Golgi apparátusból jutnak az apikális membránba. Részletesen tanulmányozták az epesók transzportjáért felelős ABCB11 (BSEP) útját, és azt találták, hogy ez a fehérje folyamatosan internalizálódik, majd egy endoszóma szubpopuláción keresztül visszatér a kanalikuláris membránba. Sőt, a transzporter nagyobb hányada intracellulárisan helyezkedik el a rab11a-specifikus, recirkuláló endoszómákban, melyeket a miozin Vb motorfehérje mozgat [22, 23]. Az, hogy ez mennyire általánosítható séma a többi kanalikuláris ABC transzporterre, továbbra is nyitott kérdés marad, azonban az ABCB1 (MDR1) és az ABCC2 (MRP2) esetében is kimutatták a Golgi apparátusból közvetlen az apikális felszínre történő vándorlást, viszont ezeket a transzportereket a recirkuláló endoszómákban nem észlelték [24-26].

A bazolaterális elhelyezkedésű ABCA1 - feltételezések szerint - a funkciójához kötötten egy sajátos transzcitotikus utat jár be. Úgy vélik, hogy az ABCA1 által mediált koleszterin transzport nem a sejtfelszínén, hanem intracellulárisan történik, azaz miután az apolipoprotein A-I (Apo A-I) kötődik sejtfelszínén az ABCA1-hez, a komplex gyorsan internalizálódik, és a tényleges transzportlépés az endoszómában zajlik, majd a naszcens HDL (Apo A-I + koleszterin) exocitózis révén kerül az extracelluláris térbe, végül a keringésbe. Ebben a folyamatban az ABCB11 esetében megismert recirkuláló endoszóma rendszertől különböző, rab8-specifikus endoszóma szubpopuláció vesz részt [4, 27].

## Az energia metabolizmus és a hepatocita polaritás kapcsolata

Nemrégiben egy igen érdekes felfedezés látott napvilágot, mely során kapcsolatot mutattak ki az epitel sejtek polaritása és energiaháztartása között. Az AMP-aktivált protein kináz (AMPK) egy szerin-treonin protein kináz, amely kulcsszerepet tölt be a sejtek energia szabályozásában. A különböző celluláris stresszek (pl. hipoxia, ischemia, glükóz-szint csökkenés) hatására aktiválódik az AMPK, és az energiafogyasztást csökkenti, illetve az energiatermelést elősegítő folyamatokat indítja el [28]. Az AMPK elsődleges szabályozója az ATP/AMP arány, de upstream kinázok is befolyásolják az AMPK aktivitását. Ezek közül a kalmodulin-kináz-kináz  $\beta$  nem fejeződik ki a májban, viszont az LKB1 (liver kinase B1) számottevő mennyiségben jelen van a hepatocitákban. Nemrégiben kimutatták, hogy az LKB1 a fajok széles skáláján, az ecetmuslicától az emlősökig meghatározó szerepet tölt be az epitel sejtek polaritásának szabályozásában [29-32]. Ezen felül arra is fény derült, hogy az LKB1/AMPK kináz rendszer részt vesz a hepatociták kanalikuláris hálózatának kialakításában és fenntartásában is, aminek előfeltétele a sejtek megfelelő polaritása.

Ugyan többféle sejtes rendszerben kimutatták az LKB1 és AMPK szabályozó szerepét a sejtpolaritásban, a reguláció konkrét mechanizmusáról ma még nincs elképzelésünk. A legtöbb sejtpolaritás vizsgálatban azt találták, hogy az LKB1 közvetlenül foszforilálja az AMP  $\alpha$  alegységét, viszont olyan hipotézis is napvilágra látott, hogy az LKB1 az AMPK aktiválásától függetlenül is képes szabályozni a sejtek polaritását. A laboratóriumunkban jelenleg folyó kutatómunka során az ABC transzporterek sejten belüli vándorlásának különböző útjait és ennek szabályozó mechanizmusait kívánjuk feltárni polarizált epitel sejtekben, elsősorban a májat alkotó hepatocitákra fordítva figyelmünket. E kérdés fontos orvosi-biológiai jelentőséggel bír, hiszen - ahogy fentebb említettem - számos örökletes betegség köthető ezeknek a transzporter fehérjéknek a nem megfelelő celluláris elhelyezkedéséhez, de ezen felül fontos mozzanat az is, hogy az ABC transzporterek alapvetően befolyásolják a toxikus anyagok és a gyógyszermolekulák kiválasztását, illetve szervezeten belüli eloszlását.

### Irodalomjegyzék

- [1] Zolnericiks, J.K., Andress, E.J., Nicolaou, M., and Linton, K.J. (2011) Structure of ABC transporters. *Essays in Biochemistry*, 50(1): p. 43-61.
- [2] Sarkadi, B., Homolya, L., Szakacs, G., and Varadi, A. (2006) Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoprotection defense system. *Physiol Rev*, 86(4): p. 1179-236.
- [3] Wang, N., Ranalletta, M., Matsuura, F., Peng, F., and Tall, A.R. (2006) LXR-induced redistribution of ABCG1 to plasma membrane in macrophages enhances cholesterol mass efflux to HDL. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(6): p. 1310-6.
- [4] Cavelier, C., Rohrer, L., and von Eckardstein, A. (2006) ATP-Binding cassette transporter A1 modulates apolipoprotein A-I transcytosis through aortic endothelial cells. *Circ Res*, 99(10): p. 1060-6.
- [5] Stieger, B., Meier, Y., and Meier, P.J. (2007) The bile salt export pump. *Pflugers Arch*, 453(5): p. 611-20.
- [6] Oude Elferink, R.P. and Paulusma, C.C. (2007) Function and pathophysiology of the bile salt export pump.



- ological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein). *Pflugers Arch*, 453(5): p. 601-10.
- [7] Kusters, A., Kunne, C., Looije, N., Patel, S.B., Oude Elferink, R.P., and Groen, A.K. (2006) The mechanism of ABCG5/ABCG8 in biliary cholesterol secretion in mice. *J Lipid Res*, 47(9): p. 1959-66.
- [8] Nies, A.T. and Keppler, D. (2007) The apical conjugate efflux pump ABCC2 (MRP2). *Pflugers Arch*, 453(5): p. 643-59.
- [9] Sarkadi, B., Homolya, L., Szakacs, G., and Varadi, A. (2006) Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoinmunity defense system. *Physiological reviews*, 86(4): p. 1179-236.
- [10] Sarkadi, B., Ozvegy-Laczka, C., Nemet, K., and Varadi, A. (2004) ABCG2 -- a transporter for all seasons. *FEBS Lett*, 567(1): p. 116-20.
- [11] Oram, J.F. and Vaughan, A.M. (2006) ATP-Binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease. *Circ Res*, 99(10): p. 1031-43.
- [12] Konig, J., Rost, D., Cui, Y., and Keppler, D. (1999) Characterization of the human multidrug resistance protein isoform MRP3 localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Hepatology*, 29(4): p. 1156-63.
- [13] Ye, D., Hoekstra, M., Out, R., Meurs, I., Kruijt, J.K., Hildebrand, R.B., Van Berkel, T.J., and Van Eck, M. (2008) Hepatic cell-specific ATP-binding cassette (ABC) transporter profiling identifies putative novel candidates for lipid homeostasis in mice. *Atherosclerosis*, 196(2): p. 650-8.
- [14] Kunzelmann, K. and Schreiber, R. (1999) CFTR, a regulator of channels. *J Membr Biol*, 168(1): p. 1-8.
- [15] de Vree, J.M., Jacquemin, E., Sturm, E., Cresteil, D., Bosma, P.J., Aten, J., Deleuze, J.F., Desrochers, M., Burdelski, M., Bernard, O., Oude Elferink, R.P., and Hadchouel, M. (1998) Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(1): p. 282-7.
- [16] Kagawa, T., Watanabe, N., Mochizuki, K., Numari, A., Ikeno, Y., Itoh, J., Tanaka, H., Arias, I.M., and Mine, T. (2008) Phenotypic differences in PFIC2 and BRIC2 correlate with protein stability of mutant Bsep and impaired taurocholate secretion in MDCK II cells. *American journal of physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 294(1): p. G58-67.
- [17] Ilias, A., Urban, Z., Seidl, T.L., Le Saux, O., Sinko, E., Boyd, C.D., Sarkadi, B., and Varadi, A. (2002) Loss of ATP-dependent transport activity in pseudo-xanthoma elasticum-associated mutants of human ABCC6 (MRP6). *The Journal of Biological Chemistry*, 277(19): p. 16860-7.
- [18] Hegedus, T., Sessler, T., Scott, R., Thelin, W., Bakos, E., Varadi, A., Szabo, K., Homolya, L., Milgram, S.L., and Sarkadi, B. (2003) C-terminal phosphorylation of MRP2 modulates its interaction with PDZ proteins. *Biochem Biophys Res Commun*, 302(3): p. 454-61.
- [19] Swiatecka-Urban, A., Duhaime, M., Coutermarsh, B., Karlson, K.H., Col-lawn, J., Milewski, M., Cutting, G.R., Guggino, W.B., Langford, G., and Stanton, B.A. (2002) PDZ domain interaction controls the endocytic recycling of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Biol Chem*, 277(42): p. 40099-105.

- [20] Okuhira, K., Fitzgerald, M.L., Sarracino, D.A., Manning, J.J., Bell, S.A., Goss, J.L., and Freeman, M.W. (2005) Purification of ATP-binding cassette transporter A1 and associated binding proteins reveals the importance of beta1-syntrophin in cholesterol efflux. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(47): p. 39653-64.
- [21] Polishchuk, R., Di Pentima, A., and Lippincott-Schwartz, J. (2004) Delivery of raft-associated, GPI-anchored proteins to the apical surface of polarized MDCK cells by a transcytotic pathway. *Nat Cell Biol*, 6(4): p. 297-307.
- [22] Wakabayashi, Y., Lippincott-Schwartz, J., and Arias, I.M. (2004) Intracellular trafficking of bile salt export pump (ABCB11) in polarized hepatic cells: constitutive cycling between the canalicular membrane and rab11-positive endosomes. *Mol Biol Cell*, 15(7): p. 3485-96.
- [23] Wakabayashi, Y., Dutt, P., Lippincott-Schwartz, J., and Arias, I.M. (2005) Rab11a and myosin Vb are required for bile canalicular formation in WIF-B9 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(42): p. 15087-92.
- [24] Kipp, H. and Arias, I.M. (2000) Intracellular trafficking and regulation of canalicular ATP-binding cassette transporters. *Seminars in Liver Disease*, 20(3): p. 339-51.
- [25] Kipp, H. and Arias, I.M. (2000) Newly synthesized canalicular ABC transporters are directly targeted from the Golgi to the hepatocyte apical domain in rat liver. *The Journal of Biological Chemistry*, 275(21): p. 15917-25.
- [26] Fu, D. and Arias, I.M. (2012) Intracellular trafficking of P-glycoprotein. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44(3): p. 461-4.
- [27] Linder, M.D., Mayranpaa, M.I., Peranen, J., Pietila, T.E., Pietiainen, V.M., Uronen, R.L., Olkkonen, V.M., Kovanen, P.T., and Ikonen, E. (2009) Rab8 regulates ABCA1 cell surface expression and facilitates cholesterol efflux in primary human macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(6): p. 883-8.
- [28] Hardie, D.G. (2007) AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 8(10): p. 774-85.
- [29] Baas, A.F., Kuipers, J., van der Wel, N.N., Batlle, E., Koerten, H.K., Peters, P.J., and Clevers, H.C. (2004) Complete polarization of single intestinal epithelial cells upon activation of LKB1 by STRAD. *Cell*, 116(3): p. 457-66.
- [30] Amin, N., Khan, A., St Johnston, D., Tomlinson, I., Martin, S., Brenman, J., and McNeill, H. (2009) LKB1 regulates polarity remodeling and adherens junction formation in the *Drosophila* eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(22): p. 8941-6.
- [31] Barnes, A.P., Lilley, B.N., Pan, Y.A., Plummer, L.J., Powell, A.W., Raines, A.N., Sanes, J.R., and Polleux, F. (2007) LKB1 and SAD kinases define a pathway required for the polarization of cortical neurons. *Cell*, 129(3): p. 549-63.
- [32] Lee, J.H., Koh, H., Kim, M., Kim, Y., Lee, S.Y., Karess, R.E., Lee, S.H., Shong, M., Kim, J.M., Kim, J., and Chung, J. (2007) Energy-dependent regulation of cell structure by AMP-activated protein kinase. *Nature*, 447(7147): p. 1017-20.



**Homolya László** a Budapesti Műszaki Egyetemen szerzett biológus-mérnöki diplomát 1992-ben. Kutatásait az Országos Heamatológiai Intézetben (később OGYK, majd OVSZ) az MTA Membránbiológiai Kutatócsoport keretében folytatta. 1995-98 között vendégkutatóként dolgozott az USA-beli Cisztikus Fibrózis Központban (Chapel Hill, NC). 2000-ben szerzett kandidátusi fokozatot, majd 2012-ben nyerte el az MTA doktora címet. 2010/11-ben tanulmányokat folytatott az USA-beli National Institutes of Health (Bethesda, MD) Sejtbiológiai és Metabolizmus programjának keretében. Jelenleg az MTA TTK Molekuláris Farmakológia Intézetében az MTA Lendület Programjának támogatásával végzi kutatásait.