

# Membránové transportéry

2019

# Transportéry

- membránové proteiny schopné usnadnit průchod molekul dovnitř nebo ven z buňky
- primární úlohou je transportovat živiny (cukry, aminokyseliny, nukleotidy, vitaminy) dovnitř a vylučovat endogenní a exogenní toxiny z buňky ven
- léčiva mající podobnou strukturu s přirozenými substráty mohou být přenášena také – problémy s biologickou dostupností, účinností a toxicitou (substrátová kompetice)

# Transportéry

**Pasivní transportéry** (facilitující transportéry):  
přenášejí molekuly po směru jejich  
elektrochemického gradientu

**Aktivní transportéry** pracují proti směru  
elektrochemického gradientu

- Primární transportéry – přenášejí molekuly za  
pomoci energie z ATP

- Sekundární transportéry – využívají energie  
elektrochemického gradientu jiných částic (iontů....)

-kotransportéry (stejným směrem)

-výměnné transportéry (v opačném směru)

# Transportéry

Většina transportérů je exprimována v bariérových buňkách:

- játra
- ledviny
- střeva
- placenta
- mozek

Liší se zastoupení i typy transportérů na vnitřním a vnějším rozhraní buněčné bariéry

# Klasifikace transportérů

## **buněčná úroveň:**

*influxní tr.*

*efluxní tr.*

## **farmakologická úroveň:**

*absorptivní tr.* (absorpce do krevního oběhu)

*sekretorní tr.* (sekrece z krevního oběhu do moče, žluče nebo střevního lumen)

podle konvence, transportéry usnadňující absorpci do mozku a plodu řadíme do *absorptivních*

## **Klasifikace podle substrátů:**

**Organic cation transporter (OCT)**

*Transportér organických kationtů*

**Organic cation/carnitine transporter (OCTN)**

*Karnitinový transportér organických kationtů*

**Organic anion transporter (OAT)**

*Transportér organických aniontů*

**Organic anion transporter polypeptides (OATP)**

*Transportér polypeptidových aniontů*

**Peptide transporter (PEPT)**

*Peptidový transportér*

**Monocarboxylate transporter (MCT, SMCT)**

*Transportér monokarboxylátů*

## **Klasifikace podle substrátů:**

**Nucleoside transporter (CNT, ENT)**

*Nukleosidový transportér*

**Bile acid transporter (NTCP, ASBT, BSEP, OST)**

*Transportéry žlučových kyselin*

**Multidrug resistance protein (MDR)**

*Protein lékové rezistence*

**Multidrug resistance associated protein (MRP)**

*Protein lékové rezistence*

**Breast cancer resistance protein (BCRP)**

*Protein rezistence karcinomu prsu*

## **Klasifikace podle mechanismu:**

podle účasti ATP na procesu

**ABC** (ATP-binding cassette) – např. MDR, MRP, BCRP

**SLC** (Solute carrier) – většina transportérů



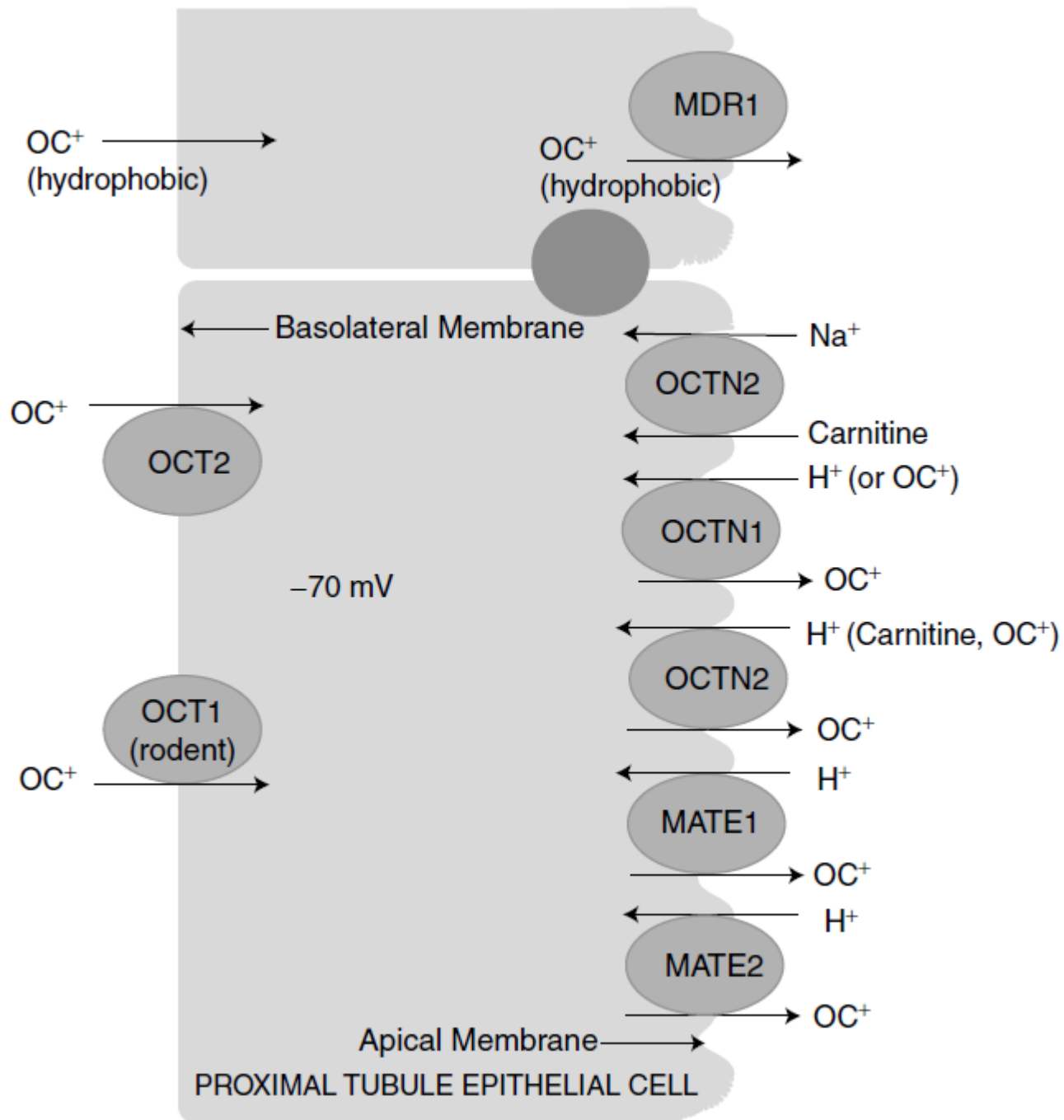
# **Organic cation transporters (OCT)**

isoformy OCT 1, OCT 2, OCT 3

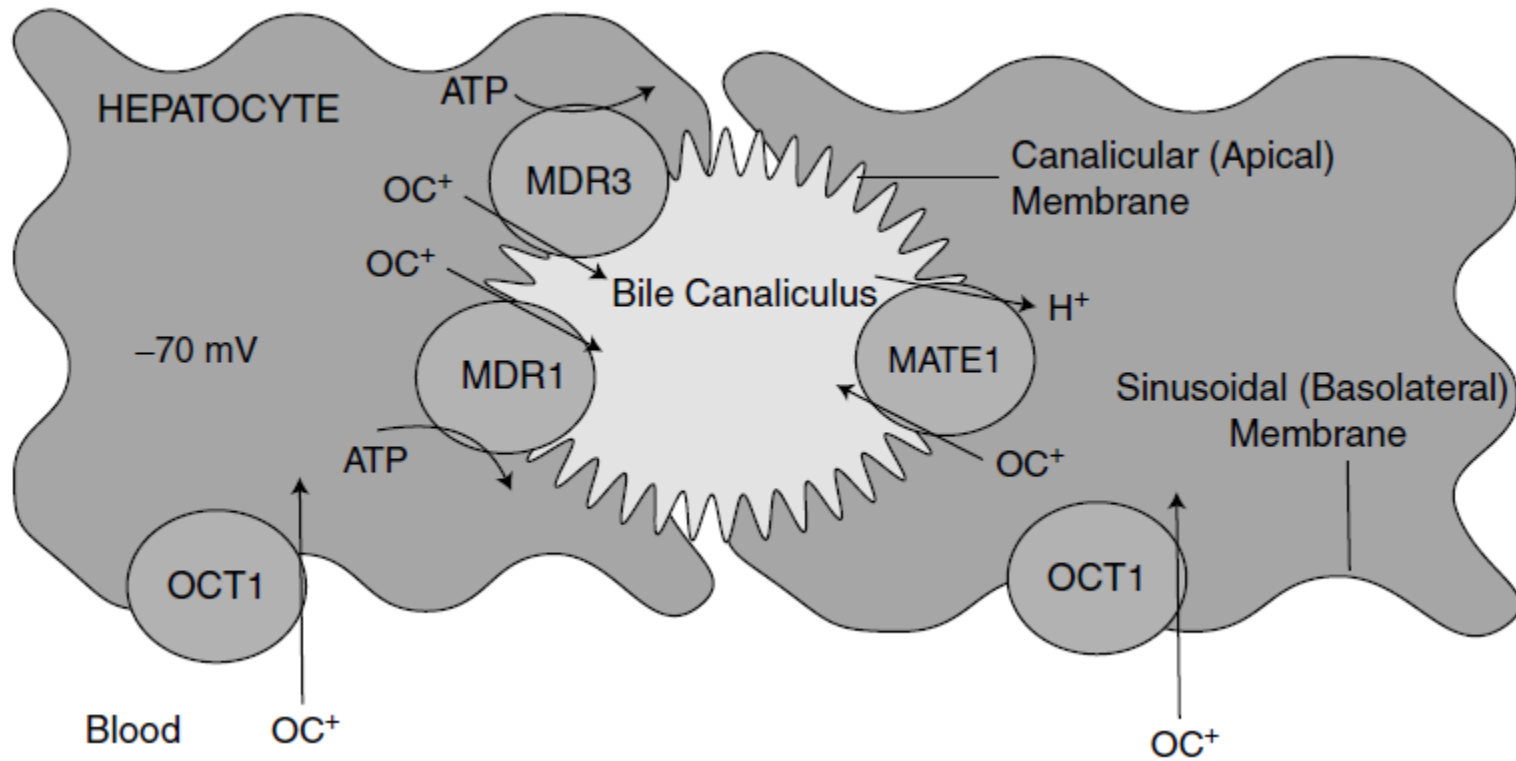
podobná transmembránová topologie

sdílená skupina substrátů

společný mechanismus transportu



# Organic cation transporter (OCT)



# Organic cation transporter (OCT)

charakteristika společných substrátů:

celkově nízká molekulová hmotnost

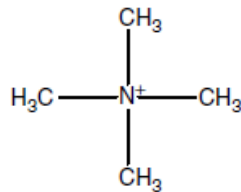
relativně hydrofilní

obsahují organický kation

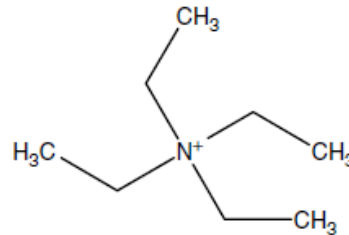
(pozitivní náboj však není nezbytný – substrátem

jsou i negativní prostaglandiny nebo neutrální beta estradiol)

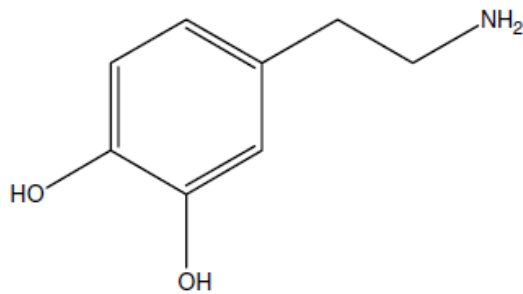
# Organic cation transporter (OCT)



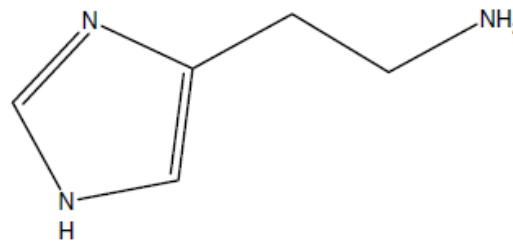
Tetramethylammonium (TMA)



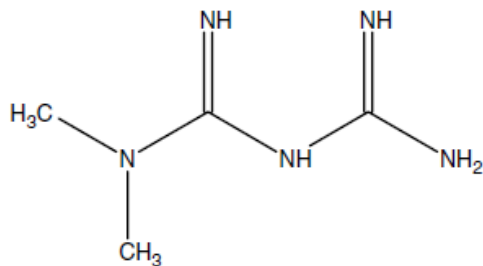
Tetraethylammonium (TEA)



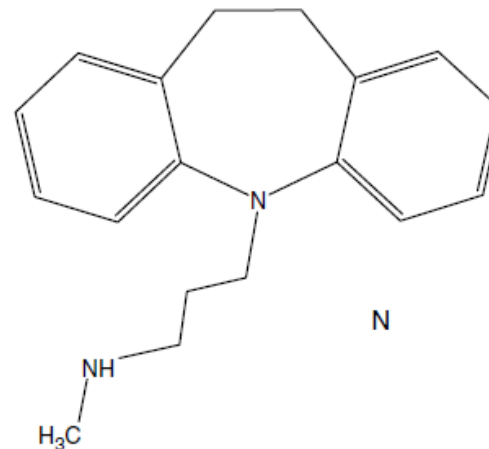
Dopamine



Histamine



Metformin



Desipramine

# Organic cation transporter (OCT)

TABLE 2.2. Tissue Distribution of Human OCT Isoforms

	OCT1	OCT2	OCT3
Liver	+++	-	+
Kidney	-	+++	+
Lung	+	-	+
Trachea	-	-	-
Heart	+	-	++
Skeletal Muscle	++	-	++
Placenta	+	-	++
Pancreas	-	-	-
Brain	-	-	+
Spinal cord	-	-	+
Adrenal gland	+	-	-
Testis	-	-	-
Ovary	+	-	+
Fetal liver	+	-	-
Fetal lung	+	-	-
Fetal brain	+	-	-

# Organic cation transporter (OCT)

Compound	OCT1		OCT2		OCT3	
	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate
Acebutolol	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Acyclovir	+	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Agmatine	+	+	+	+	+	+
Amantadine	+	N.D.	+	+	N.D.	N.D.
Aquinavir	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Choline	+	N.D.	+	+	N.D.	-
Cimetidine	+	N.D.	+	+	+	+
Clonidine	+	-	N.D.	N.D.	+	-
Cocaine	N.D.	N.D.	+	N.D.	N.D.	N.D.
Corticosterone	+	N.D.	+	N.D.	+	N.D.
Creatinine	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-
Cyanine-863	N.D.	N.D.	+	N.D.	N.D.	N.D.
Debrisoquine	N.D.	N.D.	+	+	N.D.	N.D.
Decynium-22	+	N.D.	+	N.D.	+	N.D.
Desipramine	+	N.D.	+	N.D.	+	N.D.
Disopyramide	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Disprocynium-24	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+	N.D.
Dopamine	+	N.D.	+	+	+	+
Epinephrine	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+	+
$\beta$ -Estradiol	+	N.D.	+	N.D.	+	N.D.
Famotidine	+	+	+	-	+	-
Ganciclovir	+	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Guanidine	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+	-
Histamine	+	-	+	+	+	+
Indinavir	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Memantine	N.D.	N.D.	+	+	N.D.	N.D.
Mepiperphenidol	N.D.	N.D.	+	N.D.	N.D.	N.D.

# Organic cation transporter (OCT)

Compound	OCT1		OCT2		OCT3	
	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate
Metformin	+	+	+	+	N.D.	N.D.
O-Methylisoprenaline	+	N.D.	+	N.D.	+	N.D.
Midazolam	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
MPP <sup>+</sup>	+	+	+	+	+	+
Nelfinavir	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
NMN	+	+	+	+	+	N.D.
Norepinephrine	N.D.	N.D.	+	+	+	+
Phenformin	+	N.D.	+	N.D.	N.D.	N.D.
Phenoxybenzamine	+	N.D.	+	N.D.	+	N.D.
Prazosin	+	N.D.	+	N.D.	+	N.D.
Procainamide	+	N.D.	+	N.D.	+	N.D.
Progesterone	+	N.D.	+	N.D.	+	N.D.
Quinidine	+	N.D.	+	N.D.	N.D.	N.D.
Quinine	+	N.D.	+	+	N.D.	N.D.
Ranitidine	+	+	+	+	+	-
Ritonavir	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Saquinavir	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Serotonin	N.D.	N.D.	+	+	+	+
Tetrabutylammonium	+	+	+	N.D.	N.D.	N.D.
Tetraethylammonium	+	+	+	+	+	+
Tetraheptylammonium	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Tetramethylammonium	+	+	+	N.D.	N.D.	N.D.
Tetrapropylammonium	+	+	+	N.D.	N.D.	N.D.
Tyramine	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+	+
Vecuronium	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Verapamil	+	N.D.	+	N.D.	N.D.	N.D.



# Organic cation/carnitine transporters (OCTN)

## Karnitin

zwitterion (amfion)

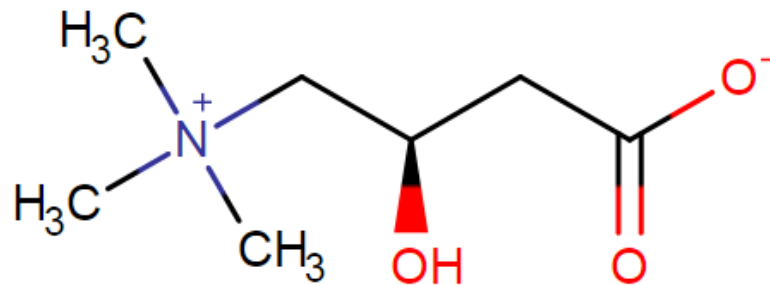
esenciální kofaktor v metabolismu lipidů

důležitá úloha v beta-oxidaci mastných kyselin

absorbován z potravy pomocí OCTN

reabsorbován v distálním tubulu z primární moči

pomocí OCTN



*L-Carnitine*

# Organic cation/carnitine transporters (OCTN)

OCTN 1

H<sup>+</sup> antiporter

OCTN 2

Na<sup>+</sup> kotransportér nebo uniporter kationtu

další substráty:

chinidin, verapamil, malé molekuly obsahující

kvarterní dusík

substráty jsou kompetitivními inhibitory a způsobují  
nedostatek karnitinu v organismu

## **Organic anion transporters (OAT)**

- sekretorní systém organických kyselin – exkrece kyselých metabolitů do moče
- využívá elektrochemický gradient substrátu nebo jiného rozpustného kationtu
- mechanismus:

výměna organický aniont – dikarboxylát

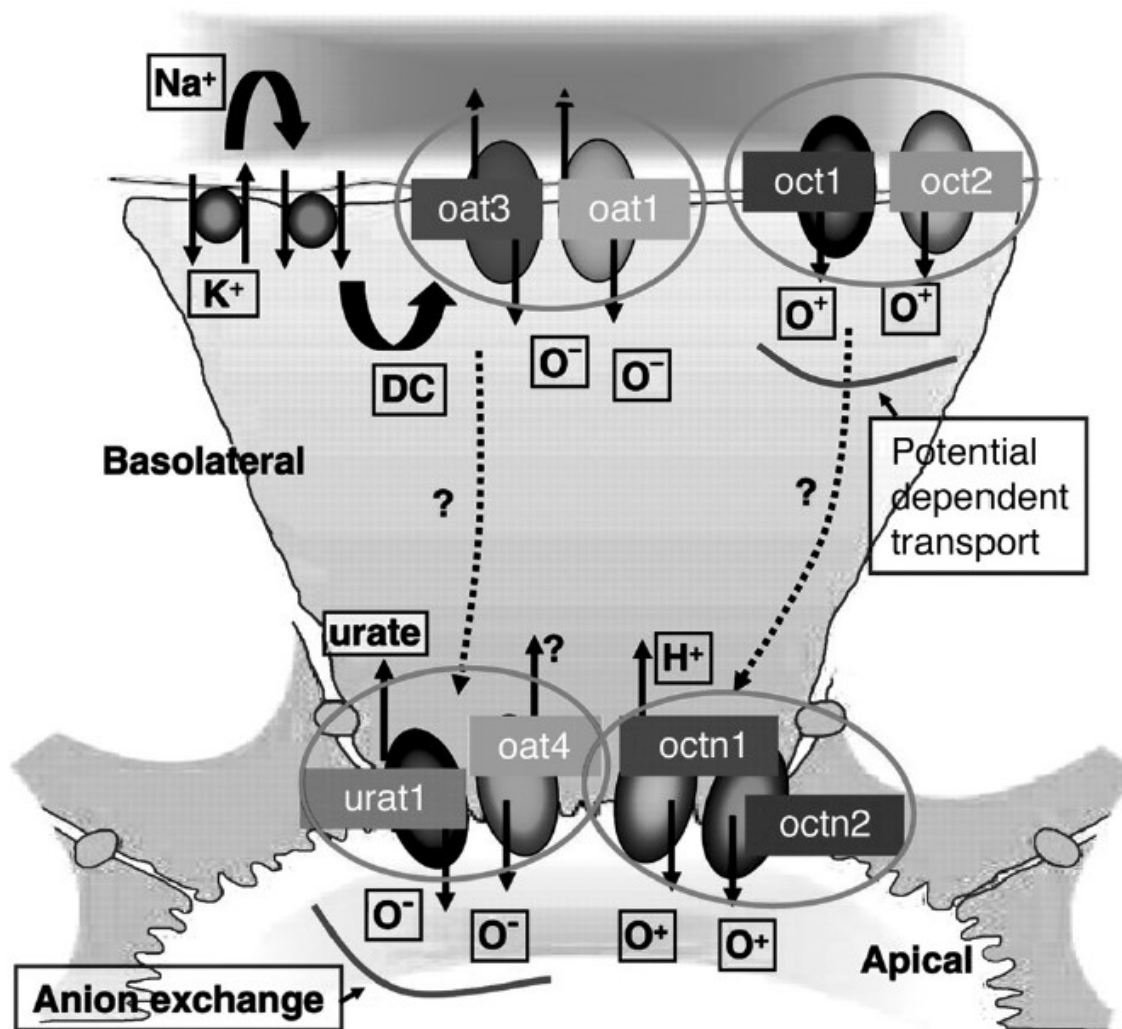
výměna organický aniont - urát

# Organic anion transporters (OAT)

- OAT jsou nejvíce exprimovány v ledvinách
- multispecifické transportéry přenáší široké spektrum substrátů
- specifita je založena na obecných fyzikálně-chemických vlastnostech:
  - negativní náboj
  - hydrofobicita
  - schopnost vytvářet vodíkové vazby

# Organic anion transporters (OAT)

Mechanismus je spojený s výměnou iontů:



# Organic anion transporters (OAT)

**TABLE 4.2. Examples of Nephrotoxic and Neurotoxic Agents Demonstrated to Interact with OATs**

Nonsteroidal	Uremic toxins	Antivirals
anti-inflammatory	Hippuric acid	Acyclovir
drugs	Indoleacetic acid	Adefovir
Acetaminophen	Indoxyl sulfate	Azidothymidine
Diclofenac	Chemotherapeutics	Cidofovir
Ibuprofen	Methotrexate	Ganciclovir
Indomethacin	Heavy Metals	Mycotoxins
Ketoprofen	Cadmium	Ochratoxin A
Naproxen	Mercury	Neurotransmitter metabolites
Phenacetin	Chlorinated phenoxyacetates	3,4-Dihydroxymandelic acid
Piroxicam	2,4-Dichlorophenoxyacetic	3,4-Dihydroxyphenylacetic
Salicylate	acid	acid (DOPAC)
Antibiotics	Chlorinated haloalkenes	Miscellaneous
Cephalosporins	1,2-Dichlorovinyl-L-cysteines	Homovanillic acid (HVA)
Penems		Hydroxyindoleacetic
Penicillins		acid (5-HIAA)

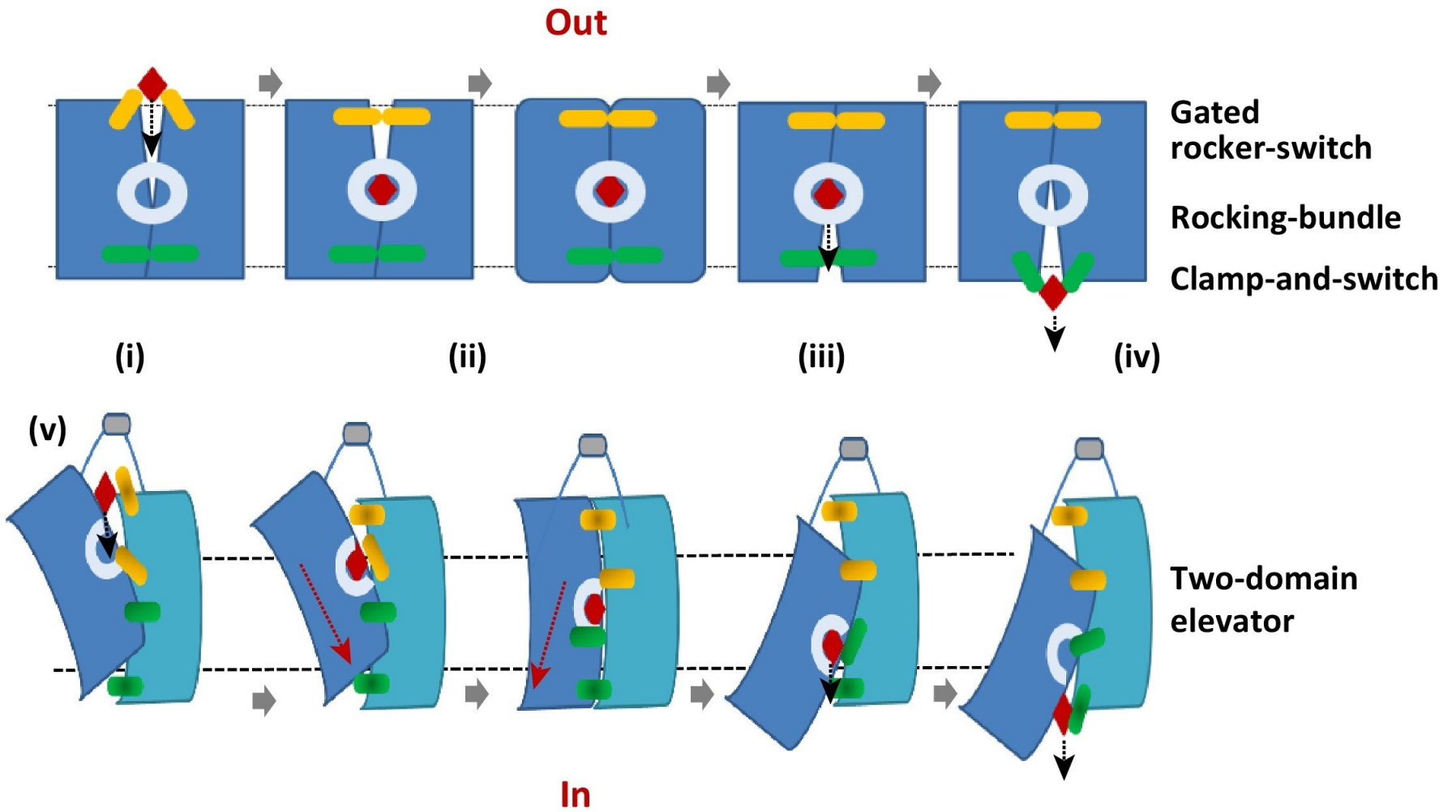
# **Organic anion transporting polypeptides (OATP)**

Mechanismus je rozdílný

všechny mají mechanismus typu rocker-switch,  
vyměňují však rozdílné kosubstráty

Substráty mají relativně velkou Mr (nejmenší  
benzylpenicilin 334, největší cholecystokinin  
oktapeptid 1143)

Obecně jsou substráty steroidy nebo cyklické peptidy  
(látky s více amidickými vazbami), častý je negativní  
náboj





# Organic anion transporting polypeptides (OATP)

Endogenními substráty jsou:

- thyroideální hormony
- žlučové kyseliny
- steroidní hormony
- bilirubin
- prostaglandiny

Substráty jsou celé skupiny léčiv:

- Statiny
- Sartany
- ACE inhibitory (Prily)
- Kardioglykosidy

# Organic anion transporting polypeptides (OATP)

Transporter	Substrates	Nonsubstrates	Inhibitors
OATP1A2	Fexofenadine <sup>124</sup> , BSP <sup>15,27,125</sup> , T <sub>3</sub> <sup>27</sup> , T <sub>4</sub> <sup>27</sup> , E <sub>2</sub> G <sup>27</sup> , E <sub>1</sub> S <sup>27,125</sup> , GCA <sup>15</sup> , TCA <sup>15,27</sup> , DHEAS <sup>27</sup> , deltophin <sup>27</sup> , DPDPE <sup>27</sup> , BQ-123 <sup>27</sup> , oubain <sup>27,125</sup> , PGE <sub>2</sub> <sup>27</sup> , <i>N</i> -methylquinine <sup>27</sup> , rosuvastatin <sup>39</sup> , pitavastatin <sup>126</sup> , MTX <sup>127</sup> , microcystin-LR <sup>128</sup>	Digoxin <sup>27</sup> , LTC <sub>4</sub> <sup>27</sup>	Grapefruit juice <sup>94</sup> , orange juice <sup>94</sup> , apple juice <sup>94</sup>
OATP1B1	E <sub>1</sub> S <sup>27</sup> , benzylpenicillin, PGE <sub>2</sub> <sup>27</sup> , E <sub>2</sub> G <sup>27</sup> , BSP <sup>27</sup> , T <sub>3</sub> <sup>27</sup> , T <sub>4</sub> <sup>27</sup> , E <sub>2</sub> G <sup>27</sup> , E <sub>1</sub> S <sup>27</sup> , GCA, TCA <sup>27</sup> , DHEAS <sup>27</sup> , DPDPE <sup>27</sup> , BQ-123 <sup>27</sup> , cerivastatin <sup>73,129</sup> , atorvastatin <sup>73,130</sup> , rosuvastatin <sup>39</sup> , pitavastatin <sup>126</sup> , caspofungin <sup>131</sup> , phalloidin <sup>132,133</sup> , troglitazone-sulfate <sup>134</sup> , rifampin <sup>66</sup> , bilirubin <sup>96,97</sup> , bilirubin-glucuronides <sup>96</sup> , arsenic <sup>135</sup> , atrasentan <sup>81</sup> , valsartan <sup>136</sup> , olmesartan <sup>137</sup> , enalapril <sup>138</sup> , MTX <sup>38</sup> , temocaprilat <sup>75</sup> , DADLE <sup>64</sup> , microcystin-LR <sup>128</sup> , SN-38 <sup>74</sup>	Digoxin <sup>27</sup> , oubain <sup>27</sup> , <i>N</i> -methylquinine <sup>27</sup> , deltophin <sup>27</sup>	CyA <sup>66,67</sup> , FK-506 <sup>67,132</sup> , rapamycin <sup>132</sup> , glycyrrhizic acid <sup>139</sup> , glibenclamide <sup>67</sup> , ketoconazole <sup>140</sup> , gemfibrozil <sup>129</sup> , gemfibrozil-glucuronide <sup>129</sup> , ciprofibrate <sup>141</sup> , bezafibrate <sup>67,141</sup> , clarithromycin <sup>67</sup> , erythromycin <sup>67</sup> , indinavir <sup>66</sup> , nelfinavir <sup>66</sup> , ritonavir <sup>66</sup> , saquinavir <sup>66</sup> , probenacid <sup>67</sup> , rifamycin SV <sup>142</sup> , digoxin <sup>67</sup> , verapamil <sup>67</sup> , warfarin <sup>67</sup> , MK-571 <sup>141</sup> , biochanin A <sup>143</sup> , Genistein <sup>143</sup> , epigallocatechin-3-gallate <sup>143</sup> , hyperforin <sup>66</sup>
OATP1B3	Fexofenadine <sup>144</sup> , BSP <sup>27</sup> , T <sub>3</sub> <sup>27</sup> , T <sub>4</sub> <sup>27</sup> , E <sub>2</sub> G <sup>27</sup> , E <sub>1</sub> S <sup>27</sup> , GCA <sup>27</sup> , TCA <sup>27</sup> , TUDC <sup>145</sup> , GUDC <sup>145</sup> , DHEAS <sup>27</sup> , deltophin <sup>27</sup> , DPDPE <sup>27</sup> , BQ-123 <sup>27</sup> , oubain <sup>27</sup> , PGE <sub>2</sub> , digoxin <sup>27</sup> , rosuvastatin <sup>39</sup> , valsartan <sup>136</sup> , pitavastatin <sup>126</sup> , fluo-3 <sup>146</sup> , docetaxel <sup>140</sup> , paclitaxel <sup>140</sup> , CCK-8 <sup>147</sup> , phalloidin <sup>132,133</sup> , rifampin <sup>66,146</sup> , MTX, bilirubin <sup>97</sup> , repaglinide, telmisartan <sup>65</sup> , olmesartan <sup>137</sup> , enalapril <sup>138</sup> , temocaprilat <sup>75</sup> , microcystin-LR <sup>128</sup>	<i>N</i> -Methylquinine <sup>27</sup> , PGE <sub>2</sub> <sup>27</sup> , caspofungin <sup>131</sup> , folate	Ketoconazole <sup>140</sup> , glycyrrhizic acid <sup>139</sup> , rifamycin SV <sup>142</sup>
OATP1C1	BSP <sup>9</sup> , T <sub>3</sub> <sup>9</sup> , T <sub>4</sub> <sup>9</sup> , E <sub>2</sub> G <sup>9</sup> , E <sub>1</sub> S <sup>9</sup>	GCA <sup>9</sup> , TCA <sup>9</sup> , DHEAS <sup>9</sup> , deltophin <sup>9</sup> , DPDPE <sup>9</sup> , BQ-123 <sup>9</sup> , digoxin <sup>9</sup> , oubain <sup>9</sup> , LTC <sub>4</sub> <sup>9</sup> , PGE <sub>2</sub> <sup>9</sup> , <i>N</i> -Methylquinine <sup>9</sup> , MTX <sup>9</sup> , folate <sup>9</sup>	

# Organic anion transporting polypeptides (OATP)

Transporter	Substrates	Nonsubstrates	Inhibitors
OATP2A1	PGE <sub>2</sub> <sup>118</sup> , PGE <sub>1</sub> <sup>118</sup> , PGF <sub>2α</sub> <sup>118</sup> , PGD <sub>2</sub> <sup>118</sup> , TXB <sub>2</sub> <sup>118</sup>	Iloprost <sup>118</sup>	Furosemide <sup>118</sup> , TGBz T34 <sup>148</sup>
OATP2B1	E <sub>1</sub> S <sup>116</sup> , benzylpenicillin <sup>116</sup> , PGE <sub>2</sub> <sup>116</sup> , BSP <sup>27</sup> , DHEAS <sup>27</sup> , pravastatin <sup>22</sup> , fluvastatin, rosuvastatin <sup>39</sup> , glybenclamide <sup>149</sup> , fexofenadine <sup>17</sup>	E <sub>2</sub> G <sup>116</sup> , GCA <sup>27</sup> , TCA <sup>27</sup> , oubain <sup>27</sup> , digoxin <sup>27</sup> , LTC <sub>4</sub> <sup>27</sup> , PGE <sub>2</sub> <sup>27</sup> , T <sub>3</sub> <sup>27</sup> , T <sub>4</sub> <sup>27</sup> , deltophin <sup>27</sup> , DPDPE <sup>27</sup> , BQ-123 <sup>27</sup>	Benzoate <sup>22</sup> , nicotinate <sup>22</sup> , phthalate <sup>22</sup> , PAH <sup>150</sup> , indomethacin <sup>150</sup> , TCA <sup>150</sup> , cimetidine <sup>150</sup> , salicylate <sup>150</sup> , valproate <sup>150</sup> , rifamycin SV <sup>142</sup> , grapefruit juice <sup>149</sup> , orange juice <sup>149</sup> , naringin <sup>149</sup> , naringenin <sup>149</sup> , quercetin <sup>149</sup> , bergamottin <sup>149</sup> , dihydroxybergamottin <sup>149</sup> , tangeritin <sup>149</sup> , nobelitin <sup>149</sup> , bilberry <sup>151</sup> , echinacea <sup>151</sup> , green tea <sup>151</sup> , banaba <sup>151</sup> , grape seed <sup>151</sup> , ginkgo <sup>151</sup> , soybean <sup>151</sup> , mulberry <sup>151</sup> , black cohosh <sup>151</sup> , and Siberian ginseng <sup>151</sup>
OATP3A1	PGE <sub>1</sub> <sup>121</sup> , PGE <sub>2</sub> <sup>116,121</sup> , PGF <sub>2α</sub> <sup>121</sup> , benzylpenicillin <sup>116</sup> , E <sub>1</sub> S <sup>116</sup>	PGD <sub>2</sub> <sup>121</sup> , TBX <sup>121</sup> , iloprost <sup>121</sup> , MTX <sup>121</sup> , TCA <sup>116</sup> , E <sub>2</sub> G <sup>116</sup>	PGD <sub>2</sub> <sup>121</sup> , PAH <sup>121</sup>
OATP4A1	T <sub>3</sub> <sup>152</sup> , T <sub>4</sub> <sup>152</sup> , TCA <sup>152</sup> , E <sub>2</sub> G <sup>116</sup> , benzylpenicillin <sup>116</sup> , PGE <sub>2</sub> <sup>116</sup> , E <sub>1</sub> S <sup>116</sup>	PAH <sup>152</sup> , PGE <sub>1</sub> <sup>152</sup> , PGD <sub>2</sub> <sup>152</sup> , PGF <sub>2α</sub> <sup>152</sup>	BSP <sup>152</sup>
OATP4C1	Digoxin <sup>147</sup> , oubain <sup>147</sup> , T <sub>3</sub> <sup>147</sup> , T <sub>4</sub> <sup>147</sup> , MTX <sup>147</sup> , cAMP <sup>147</sup>	TCA <sup>147</sup> , E <sub>2</sub> G <sup>147</sup> , PGE <sub>2</sub> <sup>147</sup> , PAH <sup>147</sup> , pravastatin <sup>147</sup> , temocaprilat <sup>147</sup> , ASA <sup>147</sup> , salicylate <sup>147</sup> , urate <sup>147</sup> , acyclovir <sup>147</sup> , ochratoxin <sup>147</sup> , benzylpenicillin <sup>147</sup> , cGMP <sup>147</sup> , TEA <sup>147</sup>	Digitoxin <sup>147</sup> , Digitoxigenin <sup>147</sup>
OATP5A1	?	?	?
OATP6A1	rGST1 (T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> , DHEAS, TCA) <sup>106</sup>		rGST1 (β-estradiol, testosterone) <sup>106</sup>

# Organic anion transporting polypeptides (OATP)

## Velký význam farmakogenomiky OATP1B1:

TABLE 5.5. *SLCO1B1* Genotype and Pharmacokinetics

Drug	<i>SLCO1B1</i> Genotype	Ethnicity	PK Effect in Comparison with Reference Genotype <sup>a</sup>	Ref.
Pravastatin	*15/*15	Asian	AUC↑ 187%	69
	*1a/*5	Caucasian	AUC↑ 143%	70
	*1b/*1b	Caucasian	AUC↓ 40%	70
	*17/*17	Caucasian	AUC↑ 130%	71
	*1b/*1b	Asian	AUC↓ 35%	75
	*5, *15, *17 variant haplotype	Caucasian	AUC↑ 110%	89
	*15/*15	Caucasian, African American	AUC ↑ 92 %	unpublished
Rosuvastatin	521CC	Caucasian	AUC↑ 217%	77
Pitavastatin		Asian	AUC↑ %	76
Repaglinide	521CC	Caucasian	AUC↑ 188%	78
Nateglinide	521CC	Asian	AUC↑ 108%	79
Atrasentan	Low-activity genotype	Caucasian, non-caucasian	AUC↑ 73%	81
Valsartan	*1b/*1b	Asian	AUC↓ 27%	75
Fexofenadine	521CC	Caucasian	AUC↑ 127%	80
Irinotecan	*15 carriers	Asian	AUC↑ 182%	82
Ezetimibe-glucuronide	*15 carriers	Caucasian	AUC↑ 305%	83

# Organic anion transporting polypeptides (OATP)

způsobují často lékové interakce:

- zvýšení exkrece fexofenadinu
- potlačení first-pass efektu u statinů

**TABLE 5.6. Drug Interactions Implicating a Role for OATPs in the Mechanism**

OATP Implicated	Drug Affected	Interacting Substance	PK Impact on Affected Drug	Ref.
OATP1A2	Fexofenadine	Grapefruit juice	AUC↓ 63%	94
	Fexofenadine	Orange juice	AUC↓ 70%	94
	Talinolol	Grapefruit juice	AUC↓ 44%	156
OATP1B1	Pravastatin	Orange juice	AUC↑ 152%	157
	Pravastatin	Cyclosporine A	AUC↑	Pravachol product monograph
	Pravastatin	Gemfibrozil	AUC↑ 202%	158
	Rosuvastatin	Cyclosporine A	AUC↑ 710%	95
	Rosuvastatin	Gemfibrozil	AUC↑ 188%	159
	Cerivastatin	Cyclosporine A	AUC↑ 3 to 5-fold	160
Cerivastatin	Gemfibrozil	AUC↑ 559%	161	

## **Mammalian oligopeptide transporters (PEPT)**

Aminokyseliny jsou nejvíce absorbovány ze střeva ve formě di- a tri-peptidů

Ty jsou štěpeny cytosolickými peptidasami na volné aminokyseliny, které jsou transportovány do krve (jinými transportéry).

4 isoformy:

PEPT1, PEPT2

PHT1, PHT2 (**p**eptide-**h**istidine transporters)

# Mammalian oligopeptide transporters (PEPT)

Mechanismus:

využívá gradientu  $H^+$  na membráně

- neutrální a anionické peptidy vyžadují  $H^+$  kotransport
- kationické peptidy nepotřebují  $H^+$

# Mammalian oligopeptide transporters (PEPT)

Vlastnosti molekul substrátů:

PEPT1: L-aminokyseliny

kyselá nebo hydrofobní skupina na C konci  
slabě zásaditá skupina v  $\alpha$  pozici N konce  
ketomethylenová / peptidická vazba

PEPT2: jako PEPT1

aminokarbonylová skupina v  $\alpha$  nebo  $\beta$  pozici

PHT: zatím neobjasněno

Endogenní substráty:

di- a tri-peptidy ze všech přirozených aminokyselin



# **Mammalian oligopeptide transporters (PEPT)**

Exogenní substráty:

$\beta$ -laktamová antibiotika, ACE inhibitory,  
proléčiva L-DOPA, valacyklovir, valgancyklovir,  
aminokyselinová proléčiva bisfosfonátů,  
peptidová analoga (např. linezolid)

Aktivita a exprese PEPT závisí na objemu  
a složení stravy  
řízeno hladinami insulinu / leptinu

## **Monocarboxylate transporters (MCT, SMCT)**

MCT1-14 isoformy

MCT1-4 transportují metabolické monokarboxyláty (např. laktát, pyruvát, butyrát, acetoacetát)

ostatní MCT se podílí na transportu aminokyselin

MCT8 transportuje T3 a T4 thyroideální hormony

Mechanismus:  $H^+$  kotransportéry

## **Sodium-dependent monocarboxylate transporters (SMCT)**

Mechanismus:  $Na^+$  kotransportéry

Exogenní substráty: kyselý  $\beta$ -laktam, statiny, valproová kyselina – transport přes hematoencefalickou bariéru

## **Nukleosidové transportéry (CNT, ENT)**

Nukleosidy jsou hydrofilní a mají nízkou membránovou permeabilitu

Dvě třídy transportérů:

**Concentrative nucleoside transporters (CNT)**

**Equilibrative nucleoside transporters (ENT)**

Schopnost průniku většiny nukleosidových analogů do buněk závisí na těchto transportérech

# Concentrative nucleoside transporters (CNT)

mechanismus: Na<sup>+</sup> kotransportéry

3 isoformy:

CNT1, CNT2, CNT3

## CNT1

- typicky se vyskytuje v epitelu střeva, ledvin a jater
- substrátem hlavně pyrimidinové nukleosidy, omezeně adenosin
- protirakovinné gemcitabin, cytarabin, capecitabin
- antivirotika zidovudin, lamivudin, zalcitabin
- kotransport nukleosid : Na<sup>+</sup> (1 : 1)

# Concentrative nucleoside transporters (CNT)

## CNT2

- široce rozšířené v celém organismu
- substrátem purinové nukleosidy, omezeně uridin, ribavirin, 5-fluorouridin
- kotransport nukleosid :  $\text{Na}^+$  (1 : 1)

## CNT3

- široce rozšířené v celém organismu
- substrátem purinové and pyrimidinové nukleosidy
- většina nukleosidových analogů je také substrátem
- kotransport nukleosid :  $\text{Na}^+$  (1 : 2)

# **Equilibrative nucleoside transporters (ENT)**

mechanismus:

facilitovaný transport závislý na koncentraci

## **ENT1**

široce rozšířené v celém organismu

substrátem purinové i pyrimidinové nukleosidy

gemcitabin, fludarabin, cytarabin, ribavirin

! dipyridamol je silným inhibítozem ENT1

## **ENT2**

nejvíce ve svalech, ale i v jiných tkáních

nižší afinita ke guanosinu a cytidinu

transportuje také volné nukleotidové base

# **Equilibrative nucleoside transporters (ENT)**

## **ENT3**

široká specifita pro všechny nukleosidy  
i jejich analoga

exprimován v lysozomální membráně

## **ENT4**

ve skutečnosti OCT, transportuje selektivně adenosin

# Transportéry žlučových kyselin

primární žlučové kyseliny: cholová

chenodeoxycholová

sekundární žlučové kyseliny: deoxycholová

lithocholová

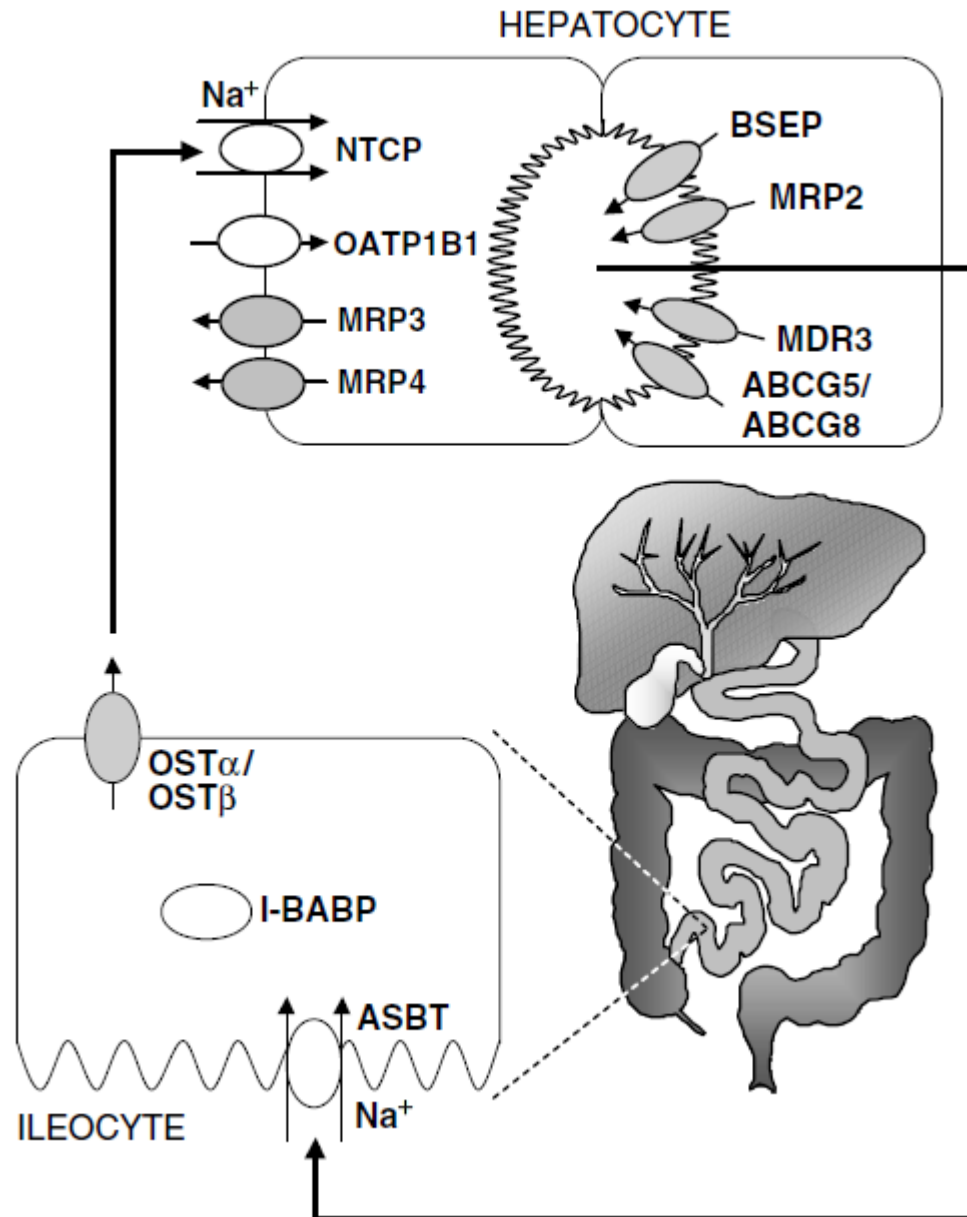
(produkovány z primárních střevní mikroflórou)

amfipatické detergenty nezbytné pro absorpci lipidů

hepatobiliární oběh – jedna molekula žlučové kyseliny je vyloučena reabsorbována přibližně 12x denně



# Transportéry žlučových kyselin



# **Transportéry žlučových kyselin**

## **Bile salt export pump (BSEP)**

vylučuje jednomocné soli žl. kyselin do žluče

ATP binding cassette transportér

## **Multidrug resistance protein 2 (MDR2)**

vylučuje dvoumocné soli a glukuronáty žl. kyselin,  
glukuronáty a sulfáty lékových metabolitů,

chemoterapeutika a antibiotika

ATP binding cassette transportér

## **Multidrug resistance protein 3 (MDR3)**

vylučuje fosfolipidy

## **Transportéry žlučových kyselin**

**Apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT)**

absorbuje žlučové kyseliny z ilea do enterocytu  
Na<sup>+</sup> kotransportér

**Organic solute transporter (OST $\alpha$ /OST $\beta$ )**

transportuje žl. kyseliny z enterocytu do krve

**Sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)**

transportuje žlučové kyseliny do hepatocytu  
Na<sup>+</sup> kotransportér

**Organic anion transporters (OATPs)**

žlučové kyseliny jsou také substrátem

# **Multidrug resistance protein (P-glycoprotein)**

dvě hlavní humánní isoformy: MDR1, MDR2

přítomný ve všech tkáních, nejvíce v sekretorních orgánech

ATP binding cassette transportéry

systemy se mohou nasytit – omezená kapacita

**MDR1**

transportuje široké spektrum xenobiotik

substráty obecně nepolární, slabě amfipatické

**MDR2**

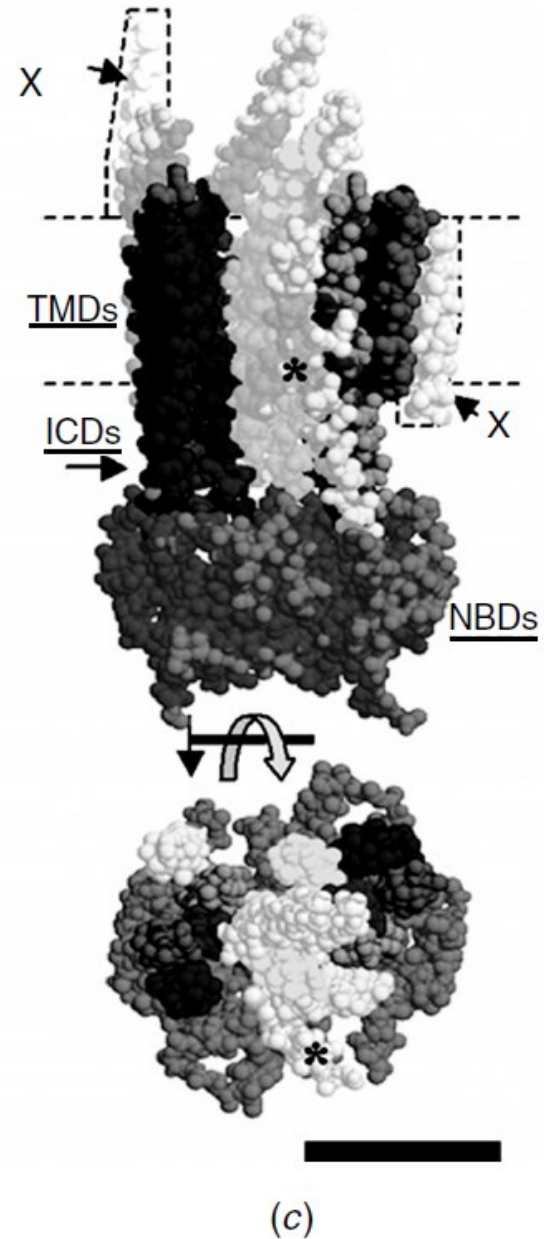
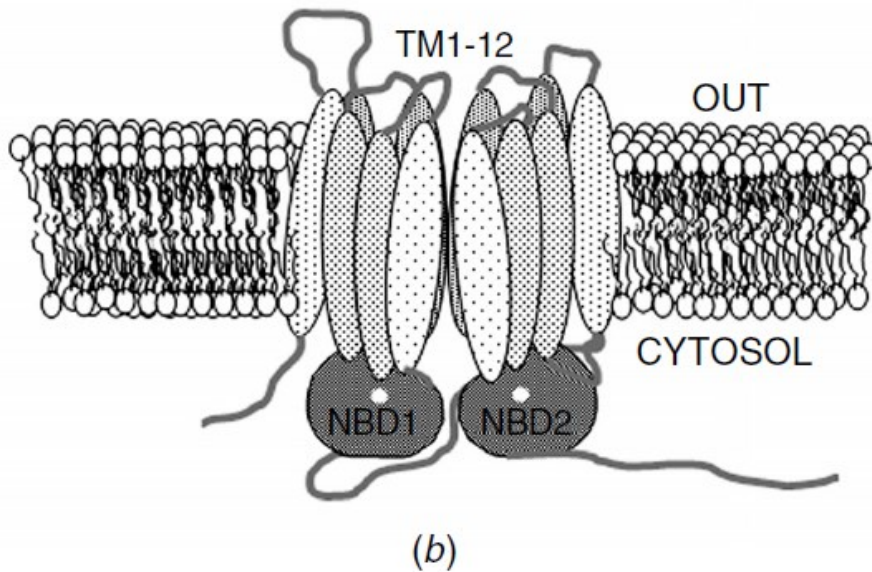
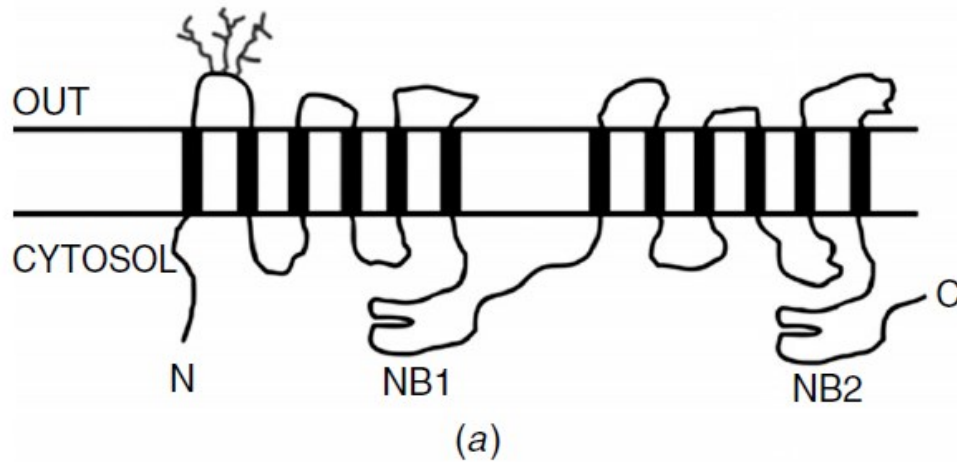
transportuje acetylcholin a ostatní fosfolipidy

do žluče

# Multidrug resistance protein (P-glycoprotein)

Substrates		Modulators
<i>Vinca alkaloids</i>	<i>Detergents</i>	<i>Ca<sup>2+</sup> channel blockers</i>
vinblastine	Triton X-100	verapamil
vincristine	nonylphenol ethoxylate	nifedipine
<i>Anthracyclines</i>	<i>Fluorescent dyes</i>	azidopine
doxorubicin	rhodamine 123	dexniguldipine
daunorubicin	tetramethylrosamine	<i>Calmodulin antagonists</i>
<i>Taxanes</i>	Hoechst 33342	trifluoperazine
paclitaxel	LDS-751	chloropromazine
docetaxel	calcein acetoxymethyl ester	<i>trans</i> -flupenthixol
<i>Epipodophyllotoxins</i>	<i>Linear/cyclic peptides</i>	<i>Cyclic peptides</i>
etoposide	ALLN	cyclosporin A
teniposide	NAc-LLY-amide	PSC833
<i>Steroids</i>	leupeptin	<i>Steroids</i>
aldosterone	pepstatin A	progesterone
dexamethasone	<i>Ionophores</i>	tamoxifen
<i>HIV protease inhibitors</i>	gramicidin D	cortisol
indinavir	nonactin	<i>Miscellaneous</i>
saquinavir	beauvericin	GF120918
nelfinavir	<i>Cytotoxic agents</i>	LY335979
ritonavir	colchicine	XR9576
<i>Analgesics</i>	actinomycin D	OC144-093
morphine	mitoxantrone	disulfiram
<i>Cardiac glycosides</i>	<i>Miscellaneous</i>	quinidine
digoxin	loperamide	chloroquine
<i>Antihelminthics</i>	cimetidine	reserpine
ivermectin		amiodarone
		terfenadine

# Multidrug resistance protein (P-glycoprotein)



# **Multidrug resistance proteins (MRP)**

12 isoformem

## **MRP1-9**

**cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)**

**sulfonylurea receptors (SUR1, SUR2)**

- všechny ATP binding cassette proteiny
- vylučují mnoho endogenních a xenobiotických lipofilních organických aniontů
- predominaní v renálním epitelu, hepatocytech a v bariérách krev-tkáň

# **Multidrug resistance proteins (MRP)**

## **MRP1**

ubikvitární transportér

substráty:

glukuronáty leukotrienů, estradiolu, bilirubinu,  
kyseliny cholové, methotrexátu

## **MRP2**

hlavní hepatocytární transportér

podobné substráty jako MRP1

## **MRP3**

hepatocytární transportér

podobné substráty jako MRP1 a MRP2



# **Multidrug resistance proteins (MRP)**

## **MRP4**

ubikvitární transportér

substráty stejné jako MRP1, navíc prostanoidy, urát, topotekan

## **MRP5**

urogenitální trakt a epitel vaskulárního systému

substráty: cAMP, cGMP, fluorouracil, methotrexát

## **MRP6**

játra, ledviny

nízká afinita, stejné substráty jako MRP1

# **Multidrug resistance proteins (MRP)**

## **MRP7, MRP9**

zatím nedostatek informací

## **MRP8**

predominantně v periferních neuronech  
substráty stejné jako MRP1,  
navíc cAMP a cGMP

# Breast cancer resistance protein (BCRP)

- ATP binding cassette protein
- nachází se v GIT, genitáliích, placentě, játrech a v hematoencefalické bariéře
- výrazně více exprimován v některých karcinomových buňkách

- substráty:

cytostatika: mitoxantron, etoposid, topotekan, irinotekan, methotrexát

inhibitory tyrosinkinázy: gefitinib, imatinib

fotodynamická léčiva: porfyriny, chloriny

steroidy, antivirotika, inhibitory HMG-CoA reductasy,

antibakteriální chinolony, makrolidy, nitrofurantoin