Epidemiologie 3-07 31.7.2007 12:07 Str. 129
proLékaře.cz | 23.11.2026

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 56, 2007, č. 3, s. 129–139

ABC transportné proteíny v mnohonásobnej rezistencii mikroorganizmov

Balková K., Gbelská Y.

Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra mikrobiológie a virológie, Bratislava

Súhrn

Transportné proteíny z rodiny ABC (ATP-binding cassette) zabezpečujú transport rôznych substrátov cez biologické membrány. Zohrávajú esenciálnu úlohu v ochrane buniek pred toxickými zlúčeninami/metabolitmi. S nadexpresiou ABC transportných proteínov súvisí vznik mnohonásobnej rezistencie (MDR, multidrug resistance) buniek voči antimikróbnym zlúčeninám a protinádorovým chemoterapeutikám. Mutácie proteínov ABC-typu u ľudí sú príčinou viacerých genetických ochorení (cystická fibróza, adrenoleukodystrofia, defekty v transporte cholesterolu, žlče a pod.). Bunky mikroorganizmov obsahujú viaceré homológy klinicky významných ABC proteínov. Ich intenzívne molekulárne štúdium môže prispieť k návrhu nových postupov ako zvládnuť MDR resp. ochorenia, ktoré sú dôsledkom dysfunkcie ABC proteínov. Práca podáva prehľad súčasného stavu poznatkov o ABC transportných proteínoch v bunkách prokaryotických a eukaryotických mikroorganizmov.

Kľúčové slová: ABC transportné proteíny – mnohonásobná rezistencia – prokaryotické mikroorganizmy – eukaryotické mikroorganizmy.

Summary

Balková K., Gbelská Y.: ABC Transporter Proteins in Multidrug Resistance of Microorganisms

The ABC (ATP binding cassette) transporter family includes membrane proteins that can transport a wide variety of substrates across biological membranes. These proteins play an essential role in the protection of cells from toxic compounds/metabolites. Their overexpression which leads to the development of multidrug resistance (MDR) in pathogens and enables cancer cells to survive chemotherapy is of major concern for human health. Mutations in ABC transporters are implicated in a number of Mendelian disorders such as cystic fibrosis, adrenoleukodystrophy and cholesterol and bile transport defects. In microbial cells, several homologues of human ABC transporters were identified. Their further molecular biological study can contribute to better understanding and treatment of MDR or diseases caused by dysfunction of ABC transporter proteins. A review is presented of the state of the art in ABC transporter proteins in both prokaryotic and eucaryotic cells. The role of microbial ABC transporters in the development of drug resistance is analyzed.

Key words: ABC transporter proteins – multidrug resistance – procaryotes – eucaryotes.

Patogénne mikroorganizmy a rakovinové bunky ľudí disponujú viacerými mechanizmami, ktoré zabezpečujú ich ochranu voči cytotoxickému pôsobeniu chemoterapeutík. Častá je špecifická rezistencia, napr. rezistencia bakterií voči β-laktámovým antibiotikám, ktorá je dôsledkom prítomnosti plazmidom kódovaných β-laktamáz v bunkách mikroorganizmov [1]. Vážnym klinickým problémom je tzv. mnohonásobná rezistencia (MDR – multidrug resistance), pri ktorej bunka vykazuje súčasnú rezistenciu voči viacerým nepríbuzným liečivám s odlišnou molekulovou štruktúrou a miestom účinku. „Klasický“ MDR fenotyp, prvýkrát popísaný v rakovinových bunkách, vzniká v dôsledku nadexpresie ABC transportného proteínu P-glykoproteínu (P-gp), a prejavuje sa súčasnou rezistenciou buniek k rôznym liečivám [2]. MDR fenotyp môže byť tiež dôsledkom zmien v signálnych transdukčných dráhach, v procesoch opravy DNA alebo zmien v aktivite enzýmov, ktoré zabezpečujú detoxifikáciu vnútrobunkového prostredia [3–7].

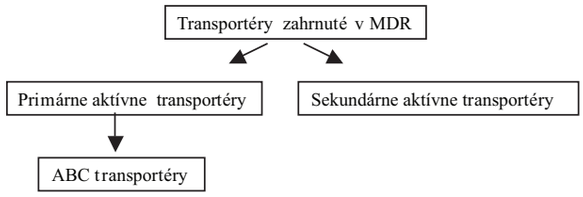
proLékaře.cz | 23.11.2026



Neustále sa zvyšuje aj počet patogénnych mikroorganizmov, ktoré sú rezistentné voči bežne používaným antibiotikám v dôsledku vzniku MDR [8]. Rovnaký fenomén sa pozoroval aj v bunkách nižších eukaryotov – kvasiniek, kde sa pôvodne označoval ako PDR. Molekulárna podstata vzniku MDR fenoménu a jeho regulácia je dosiaľ najpodrobnejšie preštudovaná u fakultatívne anaerobných kvasiniek druhu *Saccharomyces cerevisiae* [9].

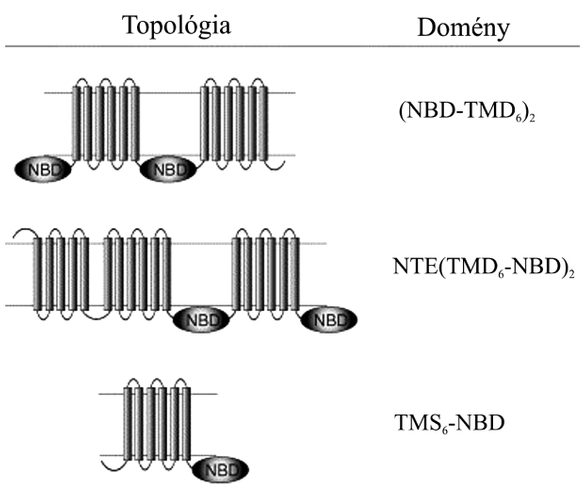
Transportné proteíny zahrnuté vo fenoméne MDR

Jeden z najdôležitejších mechanizmov, ktorý vedie k vzniku MDR je zvýšená expresia membránových transportných proteínov, ktoré vylučujú terapeutiká z buniek. Transportné proteíny zahrnuté v MDR sú prítomné vo všetkých organizmoch a sprostredkujú jednosmerný transport veľkého množstva zlúčenín cez biologické membrány [10]. Na základe zdroja energie používanej pre transport substrátov sa delia do dvoch hlavných skupín: primárne aktívne transportéry, energizované hydrolýzou ATP (rodina ABC transportných proteínov) a sekundárne aktívne transportéry, ktoré sprostredkovávajú vylučovanie liečiv využitím energie transmembránového gradientu protónov (MFS proteíny) (obr. 1). ABC transportné proteíny sa uplatňujú v efluxe liečiv v eukaryotických bunkách, bunky prokaryotov využívajú



Obr. 1. Schematické členenie tranportných proteínov zúčastňujúcich sa na fenoméne MDR

Fig 1. Schematic division of transporter proteins implicated in MDR



Obr. 2. Organizácia domén ľudských ABC proteínov zahrnutých v transporte lipidov. Transmembránové domény (TMD) sú tvorené helixami prechádzajúcimi membránou.

Fig. 2. Domain organization of human ABC proteins involved in lipid transport. Transmembrane domains (TMDs) are formed by alpha-helices

na vylučovanie liečiv prevažne sekundárne transportné proteíny [11].

ABC transportné proteíny charakterizuje prítomnosť konzervovanej sekvencie (cca 215 aminokyselín) označovanej ako nukleotid viažúca doména (NBD). Doména sa skladá z dvoch krátkych peptidových motívov tzv. Walker A motív (bohatý na glycín) a Walker B motív (hydrofóbny), ktoré sú prítomné vo všetkých nukleotid viažúcich proteínoch [12]. Tretia, unikátna konsenzus sekvencia, sa označuje ako ABC signatúra [13]. Štruktúra transmembránových domén (TMD) determinuje substrátovú špecificitu príslušného transportného proteínu. S ohľadom na dĺžku proteínu existujú ABC transportné proteíny v 2 formách tzv. polovičné (half-size) a proteíny plnej dĺžky (full-size). Biologicky aktívne sú ABC transportné proteíny plnej dĺžky, ktoré obsahujú dve TMD a dve NBD $(TMD\text{-}NBD)_2$. Domény môžu byť geneticky špecifikované samostatne – vlastný gén pre NBD, vlastný gén pre TMD, v niektorých prípadoch jediný gén špecifikuje transportný proteín

proLékaře.cz | 23.11.2026

Tab. 1. ABC-transportné proteíny mikroorganizmov asociované s MDR

Table 1. MDR associated ABC transporter proteins in microorganisms

Mikroorganizmus	ABC-transportér	Substrát
Archeóny		
Haloferax volcanii	neidentifikovaný	Antracyklíny, vinca alkaloidy
Eubaktérie		
Streptomyces capreolus	Ard1	A201A
Streptomyces logisporoflavus	TnrB	Tetronazín
Streptomyces peuceticus	DrrAB	Daunorubicín, doxorubicín
Staphylococcus epidermidis	MsrA	Erytromycín
Lactococcus lactis	LmrA	Atracyklíny, vinca alkaloidy, aminoglykozidy, linkozamidy, makrolidy, chinolóny, streptogramíny, tetracyklíny, chloramfenikol
Lactobacillus brevis	HorA	Novobiocín
Kvasinky		
Saccharomyces cerevisiae	Pdr5p	Antimykotiká, antibiotiká, steroidy, fungicídy, herbicídy
	Pdr12p	Organické kyseliny
	Snq2p	4-nitrochinolín-N-oxid, triazikón, fenantrolín
	Ycf1p	ako Pdr5p
	Yor1p	ako Pdr5p
Schizosaccharomyces pombe	Pmd1	Antimykotiká
	Bfr1	Antimykotiká
Candida albicans	Cdr1p	Antimykotiká
	Cdr2p	Antimykotiká
Parazity		
Plasmodium falciparum	Phg1	Chlorochín, meflochín, chinín, halofantrín, artemisinín
Leishmania tarentolae	PGPA	zlúčeniny antimónu, arzénové zlúčeniny
Leishmania species	MDR1	ako LmrA
Entamoeba histolytica	EhPgp1	Amébicídy
	EhPgp2	Amébicídy

polovičnej dĺžky (TMD-NBD) alebo proteín plnej dĺžky $(TMD\text{-}NBD)_2$ (obr. 2).

ABC transportné proteíny zahrnuté v bakteriálnej rezistencii

Hoci väčšina transportných proteínov u prokaryotov patrí do skupiny MFS transportérov [14], niektoré transportné systémy využívajú na vylučovanie liečiv energiu z hydrolýzy ATP, patria teda do rodiny ABC transportérov (tab. 1). ABC transportné proteíny sa vyskytujú v bunkách grampozitívnych aj gramnegatívnych baktérií. Väčšina transportných proteínov grampozitívnych baktérií sprostredkováva rezistenciu voči jednému liečivu alebo skupine blízko príbuzných liečiv. Ako príklad môžno uviesť Ard1 proteín *Streptomyces capreolus*, ktorý udeľuje bunkám rezistenciu voči aminonukleozidovému antibiotiku A201A [15], transportný proteín TnrB *Streptomyces logisporoflavus*, ktorý udeľuje bunkám rezistenciu voči antibiotiku tetronazínu [16]. Významný je MsrA proteín *Staphylococcus epidermidis* kódovaný na plazmide, ktorý zabezpečuje eflux makrolidových antibiotík (napr. erytromycínu) aj z buniek *Staphylococcus aureus* transformovaných plazmidom obsahujúcim gén kódujúci MsrA proteín [17].

Baktérie, ktoré syntetizujú antibiotiká musia byť chránené pred ich toxickým účinkom. *Streptomyces peuceticus*, producent klinicky bežne používaných antracyklínov, daunorubicínu a doxorubicínu, exprimuje transportný proteín DrrAB, ktorý udeľuje bunkám producenta rezistenciu k obom cytotoxickým sekundárnym metabolitom [18].

Prvý prokaryotický ABC transportný proteín LmrA bol identifikovaný u druhu *Lactococcus lactis* [19]. LmrA proteín, homologický s P-gp vyšších eukaryontov (34% identita na úrovni aminokyselín), má veľkosť 65 kDa, pozostáva z 590 aminokyselín, N-terminálnej TMD a C-terminálnej NBD. LmrA patrí k proteínom s polovičnou dĺžkou, funkčne aktívny komplex je homodimér [20, 21]. LmrA proteín má spoločné spektrum substrátov s ľudským P-gp. Transformácia hypersenzitívneho kmeňa *Escherichia coli* CS1562 plazmidom kódujúcim LmrA viedla k zvýšenej rezistencii transformantov voči antibiotikám patriacim k aminoglykozidom, linkosamidom, makrolidom, chinolónom, streptogramínom, tetracyklínom a chloramfenikolu [22–24]. LmrA, podobne ako P-gp, katalyzuje ATP závislý transport fosfatidyletanolamínu, nie však fosfatidylcholínu [23–25]. Je možné, že fyziologická funkcia LmrA proteínu môže u *L. lactis* súvisieť s transportom špecifických lipidov.

Epidemiologie 3-07 31.7.2007 12:07 Str. 132
proLékaře.cz | 23.11.2026

Štruktúrnym homológom LmrA *L. lactis* je plazmidom kódovaný ABC transportný proteín HorA *Lactobacillus brevis,* ktorý sprostredkováva rezistenciu buniek voči štruktúrne odlišným zlúčeninám napr. novobiocínu, etídium bromidu, Hoechst 3342.

Aj archaeobaktérie exprimujú ABC transportné systémy zodpovedné za vznik MDR. Halofilný archeón *Haloferax volcanii* obsahuje efluxný systém, ktorý zabezpečuje transport antracyklínov, vinca alkaloidov, ethidium bromidu, monenzínu a rhodamínu 123 [26, 27]. Tento ATP závislý efluxný systém možno inhibovať verapamilom alebo nifedipinom, ktoré účinne inhibujú aj P-gp.

Pseudomonas aeruginosa, oportúnny ľudský patogén asociovaný s nosokomiálnymi infekciami pacientov, charakterizuje prirodzená rezistencia voči mnohým antimikrobiálnym zlúčeninám. Hlavnou príčinou rezistencie je aktivita efluxných systémov so širokou substrátovou špecificitou, napr. MexAB-OprM a MexXY-OprM. MexAB-OprM je exprimovaný konštitutívne a udeľuje bunkám rezistenciu voči fluorochinolónom, β-laktámom, tetracyklínom, makrolidom, chloramfenikolu, novobiocínu, trimetoprimu sulfonamidom a triclosanu [28–33]. Spolu s ďalšími dvoma efluxnými systémami, MexCD-OprJ a MexEF-OprN, sprostredkujú v bunkách vznik mnohonásobnej rezistencie. Okrem antibiotík, vylučujú efluxné pumpy rôzne farbivá, detergenty, metabolické inhibítory, dezinficienciá, organické rozpúšťadlá a pod. Homológy efluxných systémov boli popísané aj u druhov *Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Pseudomonas putida.*

Genóm *E. coli* obsahuje 57 génov kódujúcich ABC transportné proteíny, ktoré tvoria najväčšiu rodinu proteínov (5 % genómu) u tohto druhu baktérií. Proteín MsbA, je homológom LmrA proteínu *L. lactis* [34, 35]. Nachádza sa vo vnútornej membráne *E. coli,* v aktívnej forme tvorí homodimér. Je esenciálnym ABC proteínom prokaryotov, dosiaľ sa identifikovalo viac ako 30 jeho ortológov [36]. MsbA proteín hrá dôležitú úlohu v transporte lipidu A do vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií. ValA, ABC transportný proteín *Francisella novicida* vykazuje vysokú homológiu s MsbA proteínom *E. coli* [37]. ValA proteín zabezpečuje transport molekúl lipidu A asociovaných s jadrom polysacharidu cez cytoplazmatickú membránu baktérií.

ABC transportné proteíny kvasiniek

Na rozdiel od prokaryotických mikroorganizmov sa v mnohonásobnej rezistencii kvasiniek a mikroskopických húb uplatňujú predovšetkým ABC transportné proteíny [38].

Genóm kvasiniek *S. cerevisiae* obsahuje 29 génov kódujúcich ABC transportné proteíny, z ktorých mnohé sa podieľajú na vzniku MDR. Bunky kvasiniek bez endogénnych ABC transportných proteínov sú hypersenzitívne k antifungálnym látkam [9]. ABC transportné proteíny kvasiniek *S. cerevisiae* sú zahrnuté v rôznych funkciách: v maturácii cytosolických Fe/S proteínov, v transporte feromónov, v biogenéze peroxizómov, v odpovedi buniek na stres, v homeostáze lipidickej dvojvrstvy plazmatickej membrány.

Prvý ABC transportér, získaný z kvasiniek *S. cerevisiae* homologický s ľudským P-gp bol produkt génu *STE6*. Ste6p pozostáva z 1290 aminokyselín, vykazuje topológiu $(TMD\text{-}NBD)_2$, jeho fyziologická funkcia spočíva v transporte párovacieho feromónu, a-faktora z buniek. Neuplatňuje sa v rezistencii buniek voči metabolickým inhibítorom [39]. U piatich ABC transportných proteínov kvasiniek *S. cerevisiae* (Pdr5p, Pdr12p, Snq2p, Ycf1p, Yor1p) sa dokázala účasť na vzniku MDR. Nadexpresia Pdr5p spôsobuje rezistenciu buniek k mnohým chemicky nepríbuzným zlúčeninám vrátane niekoľkých klinicky dôležitých antimykotík, antibiotík, antikanceróznych liečiv, mykotoxínov, poľnohospodárskych fungicídov a herbicídov [40–42]. Pdr12p udeľuje bunkám rezistenciu voči konzervačným látkam používaným v potravinárstve, kyseline sorbovej, benzoovej a propiónovej [43, 44]. Snq2p je zodpovedný za rezistenciu buniek voči 4-nitrochinolín-N-oxidu, sulfometuron metylu a fenantrolínu [45]. Ďalší gén, ktorý udeľoval bunkám *S. cerevisiae* zvýšenú rezistenciu voči oligomycínu a reveromycínu A bol označený *YOR1* [48]. Substrátová špecificita Ycf1p a Yor1p sa čiastočne prekýva s Pdr5p [47–48].

Sekvenovanie genómu kvasiniek *Schizosaccharomyces pombe* odhalilo prinajmenšom šesť proteínov z rodiny ABC transportérov [49]. Proteín Mam1p *S. pombe* potrebný pre tvorbu M-faktora má podobnú funkciu ako Ste6p *S. cerevisiae*. Zvýšená expresia génu pmd^+, kódujúceho ABC transportný proteín Pmd1p (1362 aminokyselín) udeľuje bunkám *S. pombe* rezistenciu k leptomycínu B [50]. Proteín Bfr1 (1530 aminokyselín), bol identifikovaný na základe schopnosti udeľovať bunkám *S. pombe* rezistenciu k brefeldínu A [51]. Zodpovedá aj za rezistenciu buniek voči aktinomycínu, cerulenínu a cytochalazínu B, nie je však esenciálny pre rast alebo rozmnožovanie buniek.

Nárast infekcií spôsobených patogénnou kvasinkou *Candida albicans* je v súčasnosti jedným z vážnych klinických problémov [52]. V genóme *C. albicans* bolo identifikovaných päť génov kódujú-

proLékaře.cz | 23.11.2026

Tab. 2. Transkripčné regulátory MDR siete kvasiniek *S. cerevisiae*

Table 2. Transcription regulators of MDR in *S. cerevisiae* yeasts

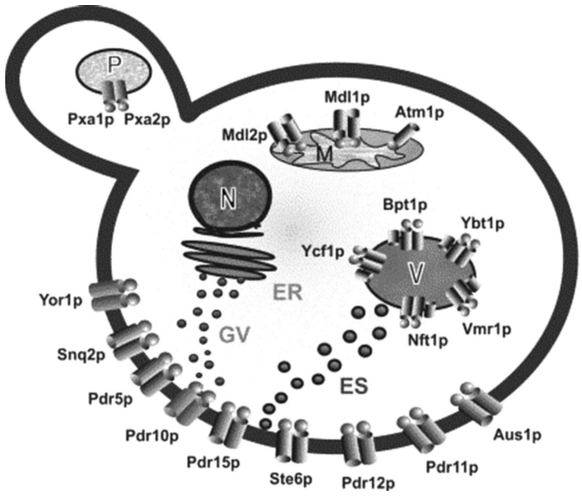
Štruktúrny motív bZIP			
Gén	Proteín	Veľkosť (aa)	Funkcia
YAP1	Yap1p	650	Kľúčový determinant v tolerancii voči oxidačnému stresu, rezistencia voči ťažkým kovom a niektorým liečivám zahrnutých v skorej stresovej odpovedi
YAP2	Yap2p	409	Zahrnutý vo fenotype MDR, nie je zahrnutý v odpovedi na oxidačný stres
YAP3	Yap3p	329	?
YAP4 (*CIN5*)	Yap4p (Cin5p)	295	Zahrnutý v stabilite chromozómu
YAP5	Yap5p	245	?
YAP6	Yap6p	1080	Nepriamo zahrnutý v rezistencii voči osmot. stresu
YAP8 (*ARR1*)	Yap8p	293	Zahrnutý v rezistencii voči arzénu, možný pozitívny regulátor ACR2 a ACR3 génov
Štruktúrny motív $Zn_2(Cys)_6$			
PDR1	Pdr1p	1063	Kľúčový regulátor PDR, pozitívne reguluje funkcie plazmatickej membrány
PDR3	Pdr3p	976	Zahrnutý v PDR, urýchľuje MDR odpoveď pozitívnou autoreguláciou, spolu s Pdr1p kontrolujú funkcie plazmatickej membrány
PDR8	Pdr8p	1081	Transkripčný faktor regulujúci ABC a MFS transportné proteíny
YRM1	Yrm1p	794	Zahrnutý v rezistencii voči 4-NQO a v transkripčnej aktivácii SNQ2
YRR1	Yrr1p	810	Zahrnutý v rezistencii voči 4-NQO a v transkripčnej aktivácii SNQ2
STB5	Stb5p	743	Regulácia expresie génov zahrnutých v tvorbe NADPH, regulátor odpovede na oxidačný stres
RDR1	Rdr1p	546	Transkripčný represor zahrnutý v MDR, negatívny regulátor *PDR5*
RDS1	Rds1		Proteín zahrnutý v rezistencii voči cykloheximidu
RDS2	Rds2	446	Proteín zahrnutý v rezistencii voči ketokonazolu
RDS3	Rds3	107	Proteín zahrnutý v zostrihu pre-mRNA a rezistencii voči cykloheximidu

cich proteíny z ABC rodiny: *CDR1, CDR2, CDR3, CDR4* a *CDR5*. Dva proteíny Cdr1p a Cdr2p zohrávajú dôležitú úlohu v rezistencii buniek voči aplikovaným chemoterapeutikám. Cdr1p (1501 aminokyselín) zodpovedá za rezistenciu buniek voči antimykotikám flukonazolu, mikonazolu, alylamínu a morfolínom [53, 54]. ABC transportný proteín Cdr2p (1499 aminokyselín), udeľuje bunkám rezistenciu voči azolovým antimykotikám terbinafínu, amorolfínu a ďalším metabolickým inhibítorom [54]. Cdr1p a Cdr2p sú ABC proteíny plnej dĺžky, zložené z dvoch homologických polovíc [54].

Fyziologické funkcie fungálnych ABC transportných proteínov

Napriek tomu, že fyziologická funkcia proteínov ABC rodiny nie je známa, predpokladá sa, že sa uplatňujú v bunkovej detoxifikácii: vylučujú endogénne metabolity a škodlivé xenobiotiká z buniek [55].

Niektoré ABC transportné proteíny sa podieľajú na izolácii toxického materiálu do vakuoly.



Obr. 3. Subcelulárna lokalizácia ABC proteínov kvasiniek sprostredkujúcich MDR. N, jadro; V, vakuola; ER, endoplazmatické retikulum; GV, Golgiho vezikuly; ES, endozómy. Prevzaté z Sipos a Kuchler, 2006.

Fig. 3. Subcellular localization of MDR associated yeast ABC transporter proteins. N, nucleus; V, vacuole; ER, endoplasmic reticulum; GV, Golgi vesicles; ES, endosomes. Taken from Sipos and Kuchler, 2006.

Epidemiologie 3-07 31.7.2007 12:07 Str. 134
proLékaře.cz | 23.11.2026

U *S. cerevisiae* sú proteíny Ycf1p, Bpt1p a Ybt1p lokalizované v membráne vakuoly, kde transportujú ťažké kovy a konjugáty s glutathionom z cytosolu (obr. 3). Funkcia ďalších vakuolárnych ABC transportných proteínov *S. cerevisiae*, Vmr1p a Nft1p zatiaľ nie je známa [56]. Hmt1p *S. pombe* sa uplatňuje v detoxifikácii ťažkých kovov transportom cytochelatínových a fytochelatínových komplexov kovov do vakuoly.

Transkripčná kontrola mnohonásobnej rezistencie v kvasinkách *S. cerevisiae*

Rezistenciu kvasiniek *S. cerevisiae* voči širokému spektru štruktúrne a funkčne odlišných bunkových inhibítorov kontrolujú gény regulačnej siete PDR (tab. 2). Za hlavné regulátory sa považujú produkty génov *PDR1* a *PDR3,* špecifikujúce proteíny so štruktúrnym motívom zinkového prstu (Zn_2Cys_6). Tvoria homo- a heterodiméry a transkripciu cieľových génov regulujú väzbou na tzv. PDRE sekvencie (pleiotropic drug resistance elements) v promótoroch regulovaných génov. Ďalšie proteíny, ktoré sa môžu viazať na PDRE sekvencie sú Stb5p, Pdr8p, Yrr1p, Yrm1p a negatívny regulátor Rdr1p.

Gény, kódujúce proteíny ABC-typu sú regulované aj transkripčnými faktormi so štruktúrnym motívom leucínového zipsu (b-Zip) napr. Yap1p, ktorý sa viaže na promótorové sekvencie génov *SNQ2* a *YCF1*. Yap8p sa zúčastňuje detoxifikácie zlúčenín obsahujúcich arzén, pravdepodobne reguláciou génu *YCF1*. Posledné experimentálne zistenia naznačujú účasť Yap1p v procese starnutia.

ABC transportéry parazitov

Rezistencia voči aplikovaným terapeutikám sa stala prekážkou aj v liečbe ochorení vyvolávaných protozoálnymi parazitmi. *Plasmodium falciparum*, pôvodca malárie, spôsobuje vážne stavy vyúsťujúce v neliečených prípadoch do vysokej mortality. Existencia protozoí rezistentných voči liečivám ohrozuje viac ako 41% svetovej populácie [57]. V genóme *P. falciparum* boli identifikované prinajmenšom tri gény kódujúce ABC transportné proteíny, dva špecifikujúce homologické proteíny Phg1, Phg2 a tretí PfGCN20 [58–60]. V izolátoch *P. falciparum* rezistentných voči chlorochínu bol identifikovaný amplifikovaný gén pfmdr1 kódujúci Phg1. Ďalšie štúdie ukázali, že ABC transportný proteín Phg1 (162 kDa) je lokalizovaný vo vakuole parazita, v mieste pôsobenia chlorochínu [61]. Aktivitu Phg1 môžno inhibovať verapamilom a transfekčné experimenty využívajúce rôzne alely Phg1 ukázali, že mutácie v Phg1 vyvolávajú rezistenciu voči klinicky významným terapeutikám meflochínu, chinínu a halofantrínu. Predpokladá sa, že fyziologická funkcia Phg1 proteínu spočíva v regulácii pH vo vakuole alebo súvisí s funkciou chloridového kanála [62].

Ďalšou príčinou úmrtí na infekcie spôsobované parazitmi je dramatický nárast leišmanióz [63]. V terapii sa aplikujú pentavalentné látky na báze antimónu. Sú však toxické a ich používanie vedie k nárastu rezistencie [64]. V genóme *Leishmania* (*L. major*) bolo identifikovaných niekoľko génov špecifikujúcich ABC transportné proteíny [65]. Ukázalo sa, že gén pgpA kódujúci transportný proteín PGPA je často amplifikovaný u *L. tarentolae* rezistentnej voči kovom. Transfekčné experimenty demonštrovali, že PGPA prispieva k rezistencii voči antiprotozoálnym liečivám [66]. PGPA spolu s PGPB, PGPC, PGPD a PGPE reprezentuje podrodinu ABC transportných proteínov homologických ABC proteínom kvasiniek *S. cerevisiae* [67]. U niektorých druhov *Leishmania* bol charakterizovaný ABC transportér MDR1, homologický ľudskému P-gp [68–70]. Transfekčnými experimentami sa zatiaľ nedokázala účasť MDR1 transportéra na vzniku rezistencie hostiteľa, môže však vylučovať cytotoxické zlúčeniny z bunky a tak zabezpečovať jej detoxifikáciu.

Entamoeba histolytica je častou príčinou mortality infikovaných pacientov. Primárna liečba amebiáz spočíva v podávaní metronidazolu a emetínu. Rozdiely v citlivosti patogéna voči liečivám boli demonštrované u klinických izolátov, ako aj u laboratórnych kmeňov *E. histolytica* čo naznačuje, že parazit môže rozvinúť MDR fenotyp u infikovaného človeka [71, 72]. Dosiaľ bolo klonovaných a charakterizovaných šesť génov, kódujúcich ABC transportné proteíny *E. histolytica* EhPgp1–6 [73]. Zvýšená expresia dvoch génov EhPgp1 a EhPgp2 koreluje s rezistenciou patogéna voči liečivám.

ABC transportné proteíny zahrnuté v nádorových ochoreniach

V civilizovaných krajinách sú popri kardiovaskulárnych ochoreniach častou príčinou úmrtí rakovinové ochorenia. Fenomén MDR spôsobuje nadprodukcia ABC transportného proteínu P-gp, ktorý vylučuje chemoterapeutiká z buniek nádorov. Bunky, vykazujúce MDR fenotyp charakterizuje súčasná rezistencia voči vinca alkaloidom, antracyklínom, taxánom, derivátom verapamilu a cyklosporínu A. ABC transportný proteín P-gp bol izolovaný v roku 1973 z plazmatickej membrány ovariálnych buniek čínskeho škrečka vykazujúcich klasický MDR fenotyp. P-gp (170 kDa) pozostáva z 1280 aminokyselín, má plnú dĺžku s topológiou $(TMD\text{-}NBD)_2$. V rôznych typoch rakovinových buniek (akútna myeloidná leukémia,

Epidemiologie 3-07 31.7.2007 12:07 Str. 135
proLékaře.cz | 23.11.2026

Tab. 3. ABC-transportné proteíny asociované s rezistenciou voči cytotoxickým zlúčeninám

Table 3. Drug cytotoxicity resistance associated ABC transporter proteins

ABC-transportný proteín			
Klasifikácia	Gén	Fyziologický substrát	Iné substráty
ABCA2	ABCA2	Steroidy	Estramustín
ABCB1	P-gp, P-170 MDR1, PGY1	Fosfolipidy, neutrálne a katiónové Organické zlúčeniny	
ABCB2	TAP1	Peptidy	Mitoxantrón, epipodofylotoxíny
ABCB3	TAP2	Peptidy	Mitoxantrón, epipodofylotoxíny
ABCB4	MDR3, PGY3	Fosfatidylcholín	Paklitaxel, vinca alkaloidy
ABCB11	BSEP, SPGY, ABC16, PGY4	Žlčové soli	Paklitaxel
ABCC1	MRP, MRP1	Glutatión a iné konjugáty, organické anióny, leukotriény	Antracyklíny, vinca alkaloidy, epipodofylotoxíny, metotrexát
ABCC2	MRP2, cMOAT	Konjugáty glutatiónu, organické anióny, leukotrién C_4	Platinové liečivá, antracyklíny, vinca alkaloidy, epipodofylotoxíny, kamptotecíny, metotrexát
ABCC3	MRP3, MOAT- D, MLP2	Glukokortikoidy, žlčové soli, peptidy	Vinca alkaloidy, epipodofylotoxíny, metotrexát
ABCC4	MRP4, MOAT-B	Organické anióny	Analógy nukleidov, metotrexát
ABCC5	MRP5, MOAT-C	Organické anióny, cyklické nukleotidy	Analógy nukleotidov
ABCG2	BCRP, MXR, ABCP	Prazosín	Mitoxantrón, antracyklíny, kamptotecíny, topotekán

nádory detí, rakovina prsníka) korelovala nadexpresia P-gp kódovaného génom *MDR1* so slabým terapeutickým výsledkom [74–77]. V genóme ľudí sa identifikovalo 48 odlišných génov kódujúcich ABC transportné proteíny, ktoré boli podľa fylogenetických charakteristík zatriedené do siedmych podrodín, ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF [78, 79]. Popri géne *MDR1* kódujúcom P-gp zohrávajú ABC transportné proteíny dôležitú úlohu v atypických formách MDR, najmenej dvanásť ľudských ABC transportných proteínov je asociovaných s transportom liečiv (tab. 3).

Ďalší ABC transportný proteín bol popísaný v roku 1992 [106]. 190 kDa ABC transportný proteín nadexprimovaný v rakovinovej bunkovej línii izolovanej z pľúc, bol nazvaný MRP. Z dôvodu existencie viacerých homológov [81] sa v súčasnosti označuje ako MRP1. Spolu s regulátorom cystickej fibrózy CFTR, tvorí podrodinu C ABC transportných proteínov. Hoci je sekvenčná identita MRP1 s ďalšími homológmi MRP2-MRP6 iba 34–58 %, membránová topológia je u všetkých členov podrodiny C rovnaká. V porovnaní s P-gp, obsahuje MRP1 proteín na N-konci prídavnú doménu pozostávajúcu z piatich α-helixov vytvárajúc konfiguráciu NTE-$(TMD\text{-}NBD)_2$. Substrátmi MRP1 proteínu sú antracyklíny, vinca alkaloidy, epipodofylotoxíny a metotrexát, zatiaľ čo fyziologickými substrátmi sú pravdepodobne konjugáty glutatiónu, glukuronidu a sulfátu. MRP2 označovaný tiež cMOAT transportuje bilirubín glukuronid v kanikulárnej membráne hepatocytov [82]. V rakovinových bunkách rezistentných voči cisplatine sa pozorovala nadexpresia proteínu MRP2 [83]. Transfekčné experimenty demonštrovali, že MRP2 môže udeľovať bunkám rezistenciu voči antracyklínom, vinca alkaloidom, epipodofylotoxínom, kamptotecínu a metotrexátu. Napriek jasnej účasti MRP2 proteínu v normálnej fyziológii a niektorým *in vitro* štúdiám demonštrujúcim úlohu MRP2 proteínu v rezistencii, presvedčivý dôkaz jeho úlohy v klinickej forme MDR nebol zatiaľ preukázaný.

Nadexpresia proteínu MRP3 udeľuje bunkám rezistenciu voči vinca alkaloidom, epipodofylotoxínom a metotrexátu [84]. MRP4 zodpovedá za rezistenciu voči antivirálnym liečivám a metotrexátu [85, 86]. MRP5 sprostredkoval rezistenciu voči tiopurínovým zlúčeninám 6-mercaptopurínu, tioguanínu a 9-(2-fosfonylmetoxyetyl) adenínu [87]. Zatiaľ sa nedokázala asociácia MRP6 proteínu s rezistenciou voči liečivám.

Tromi nezávislými štúdiami bol identifikovaný ABC transportný proteín označený ako BCRP „breast cancer resistance protein [88], MXR „mitoxantrone resistance-associated protein“ [89] a „placenta-specific ABC gene“ [90]. 72 kDa proteín, polovičnej dĺžky s topológiou (TMD-NBD) tvorí pravdepodobne dimér, ako funkčný transportný komplex. Vysoká expresia BCRP proteínu v zdravej placente naznačuje, že fyziologickou úlohou transportného proteínu môže byť zachovanie placentárnej bariéry. Expresia BCRP proteínu sa spája s klinicky pozorovanou rezistenciou u starších ľudí a detí postihnutých AML [91].

U ostatných ABC transportných proteínov sa pozorovala len slabá korelácia medzi expresiou proteínu a fenotypom rezistencie. Nadexpresia

Epidemiologie 3-07 31.7.2007 12:07 Str. 136
proLékaře.cz | 23.11.2026

ABC2 proteínu prispieva k rezistencii buniek voči estramustínu [92] a nadexpresia dvoch podjednotiek diméru asociovaného s prezentáciou antigénov (TAP1 a TAP2) vedie k zvýšenej rezistencii buniek voči mitoxantrónu a etopozidu [93, 94].

Záver

ABC transportné proteíny sa vyskytujú vo všetkých živých organizmoch. Ich vznik sa datuje do obdobia pred 3 bilióny rokov [95]. Zohrávajú dôležitú fyziologickú úlohu v transporte rôznych molekúl cez bunkové membrány. V bunkách baktérií, húb, protozoí ako aj v ľudských rakovinových bunkách sa proteíny z ABC rodiny podieľajú na vzniku fenoménu mnohonásobnej rezistencie, ktorý je často príčinou neúčinnej terapie. Poznanie molekulárnych mechanizmov zapríčiňujúcich rezistenciu patogénnych prokaryotických, eukaryotických mikroorganizmov ako aj ľudských rakovinových buniek voči aplikovaným liečivám je preto nevyhnutné pre nasledujúci rozvoj nových terapeutických stratégií, ktoré by zabránili vzniku rezistencie.

Literatúra

1. **Laušová, A., Bujdáková, H., Kettner, M.** β-laktámové antibiotiká-mechanizmy účinku a rezistencie u *Enterobacteriaceae*. Epidemiol Mikrobiol Imunol, 1997, 2, 73–80.
2. **Ling, V.** Multidrug resistance molecular mechanisms and clinical relevance. Cancer Chemother Pharmacol, 1997, 40, 3–8.
3. **Lowe, S. W., Ruley, H. E., Jacks, T., Housman, D. E.** p-53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. Cell, 1993, 74, 957–967.
4. **McHugh, P. J., Spanswick, V. J., Hartley, J. A.** Repair of DNA interstrand crosslinks: molecular mechanisms and clinical relevance. Lancet Oncol, 2001, 2, 483–490.
5. **Lage, H., Dietel, M.** Involvement of the DNA mismatch repair system in antineoplastic drug resistance. J Cancer Res Clin Oncol, 1999, 125, 156–165.
6. **Tew, K. D., Ronai, Z.** GST function in drug and stress response. Drug Resist Updat, 1999, 2, 143–147.
7. **Shen, D., Pastan, I., Gottesman, M. M.** Cross resistance to methotrexate and metals in human cisplastin-resistant cell lines results from a pleiotropic defect in accumulation of these compounds associated with reduced plasma membrane binding proteins. Cancer Res, 1998, 58, 268–275.
8. **vanVeen, H. W., and Konings, W. N.** Drug efflux proteins in multidrug resistant bacteria. Biol Chem, 1997, 378, 769–777.
9. **Sipos, G., Kuchler, K.** Fungal ATP-binding cassette (ABC) transporters in drug resistance and detoxification. Curr Drug Targ, 2006, 7, 471–481.
10. **Blackmore, C. G., McNaughton, P. A, van Veen, H. W.** Multidrug transporters in prokaryotic and eukaryotic cells: physiological functions and transport mechanisms. Mol Membr Biol, 2001, 18, 97–103.
11. **Van Bambeke, F., Balzi, E. Tulkens, P. M.** Antibiotic efflux pumps. Biochem Pharmacol, 2000, 60, 457–470.
12. **Walker, J. E., Saraste, M., Runswick, M. J., Gay, N. J.** Distantly related sequences in the alpha- and beta-subunits of ATP synthase, myosin, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold. EMBO J., 1982, 1, 945–951.
13. **Hyde, S. C., Emsley, P., Hartshorn, M. J.** Structural model of ATP-binding proteins associated with cystic fibrosis, multidrug resistance and bacterial transport. Nature, 1990, 346, 362–365.
14. **Paulsen, I. T., Brown, M. H., Skurray, R. A.** Proton-dependent multidrug efflux systems. Microbiol Rev, 1996, 60, 575–608.
15. **Barrasa, M. I., Tercero, J. A., Lacalle, R. A., Jimenez, A.** The ard1 gene from *Streptomyces capreolus* encodes a polypeptide of the ABC-transporters superfamily which confers resistance to the aminonucleoside antibiotic A201A. Eur J Biochem, 1995, 228, 562–569.
16. **Linton, K. J., Cooper, H. N., Hunter, I. S., Leadlay, P. F.** An ABC-transporter from *Streptomyces longisporoflavus* confers resistance to the polyether-ionophore antibiotic tetronasin. Mol Microbiol, 1994, 11, 777–785.
17. **Ross, J. I., Eady, E. A., Cove, J. H., Cunliffe, W. J., Baumberg, S., Wootton, J. C.** Inducible erythromycin resistance in staphylococci is encoded by a member of the ATP-binding transport super-gene family. Mol Microbiol, 1990, 4, 1207–1214.
18. **Guilfoile, P. G., Hutchinson, C. R.** A bacterial analog of the mdr gene of mammalian tumor cells is present in *Streptomyces peucetius*, the producer of daunorubicin and doxorubicin. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88, 8553–8557.
19. **Bolhuis, H., Molenaar, D., Poelarends, G. et al.** Proton motive force-driven and ATP-dependent drug extrusion systems in multidrug-resistant *Lactococcus lactis*. J Bacteriol, 1994, 176, 6957–6964.
20. **van Veen, H. W., Venema, K., Bolhuis, H. et al.** Multidrug resistance mediated by a bacterial homolog of the human multidrug transporter MDR1. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93, 10668–10672.
21. **van Veen, H. W., Margolles, A., Muller, M., Higgins, C. F., Konings, W. N.** The homodimeric ATP-binding cassette transporter LmrA mediates multidrug transport by an alternating two-site (two-cylinder engine) mechanism. EMBO J., 2000, 19, 2503–2514.
22. **Poelarends, G. J., Mazurkiewicz, P., Putman, M, Cool, R. H., Veen, H. W., Konings, W. N.** An ABC-type multidrug transporter of *Lactococcus lactis* possesses an exceptionally broad substrate specificity. Drug Resist Updat, 2000, 3, 330–334.
23. **van Helvoort, A., Smith, A. J., Sprong, H. et al.** MDR1 P-glycoprotein is a lipid translocase of broad specificity, while MDR3 P-glycoprotein specifically translocates phosphatidylcholine. Cell, 1996, 87, 507–517.
24. **Pohl, A, Lage, H, Muller, P., Pomorski, T., Hermann, A.** Transport of phosphatidylserine via MDR1 (multidrug resistance 1) P-glycoprotein in a human gastric carcinoma cell line. Biochem. J, 2002, 365, 259–268.
25. **Margolles, A., Putman, M., van Veen, H. W., Konings, W. N.** The purified and functionally reconstituted multidrug transporter LmrA of *Lactococcus lactis* mediates the transbilayer movement of specific fluorescent phospholipids. Biochemistry, 1999, 38, 16298–19306.

proLékaře.cz | 23.11.2026

26. **Miyauchi, S., Komatsubara, M., Kamo, N.** In archaebacteria, there is a doxorubicin efflux pump similar to mammalian P-glycoprotein. Biochim Biophys Acta, 1992, 1110, 144–150.
27. **Kaidoh, K., Miyauchi, S., Abe, A., Tanabu, S., Nara, T., Kamo, N.** Rhodamine 123 efflux transporter in *Haloferax volcanii* is induced when cultured under metabolic stress by amino acids: the efflux system resembles that in a doxorubicin- resistant mutant. Biochem J, 1996, 314, 355–359.
28. **Köhler, T., Michea-Hamzehpour, M., Plesiat, P., Kahr, A. L., Pechere, J. C.** Differential selection of multidrug efflux systems by quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41, 2540–2543.
29. **Poole, K., Tetro, K., Zhao, Q., Neshat, S., Heinrichs, D., Bianco, N.** Expression of the multidrug resistance operon *mexA-mexB-oprM* in *Pseudomonas aeruginosa*: *mex*R encodes a regulator of operon expression. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40, 2021–2028.
30. **Srikumar, R., Kon, T., Gotoh, N., Poole, K.** Expression of *Pseudomonas aeruginosa* multidrug efflux pumps MexA-MexB-OprM and MexC-MexD-OprJ in a multidrug- sensitive *Escherichia coli* strain. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42, 65–71.
31. **Srikumar, R., Li, X. Z., Poole, K.** Inner membrane efflux components are responsible for the β-lactam specificity of multidrug efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol, 1997, 179, 7875–7881.
32. **Schweizer, H. P.** Intrinsic resistance to inhibitors of fatty acid biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa* is due to efflux: application of a novel technique for generation of unmarked chromosomal mutations for the study of efflux systems. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42, 394–398.
33. **Li, X. Z., Zhang, L., Srikumar, R., Poole, K.** β-lactamase inhibitors are substrates for the multidrug efflux pumps of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42, 399–403.
34. **Karow, M., Georgopoulos, C.** The essential *Escherichia coli* msbA gene, a multicopy suppressor of null mutations in the htrB gene is related to the universally conserved family of ATP-dependent translocators. Mol Microbiol, 1993, 7, 69–79.
35. **Zhou, Z., White, K. A., Polissi, C., Georgopoulos, C., Raetz, C. R.** Function of *Escherichia coli* MsbA, an essential ABC family transporter, in lipid A and phospholipid biosynthesis. J Biol Chem, 1998, 273, 12466–12475.
36. **Chang, G.** Multidrug resistance ABC transporters. FEBS Lett., 2003, 555, 102–105.
37. **McDonald, M. K., Cowley, S. C., Nano, F. E.** Temperature-sensitive lesions in the *Francisella novicida* valA gene cloned into an *Escherichia coli* msbA lpxK mutant affecting deoxycholate resistance and lipopolysaccharide assembly at the restrictive temperature. J Bacteriol, 1997, 179, 7638–7643.
38. **Higgins, C. F.** ABC transporters: from microorganisms to man. Annu Rev Cell Biol, 1999, 8, 67–113.
39. **McGrath, J. P., Varshavsky A.** The yeast STE6 gene encode a homologue of the mammalian multidrug resistance P-glycoprotein. Nature, 1989, 340, 400–404.
40. **Bissinger, P. H., Kuchler, K.** Molecular cloning and expression of the *Saccharomyces cerevisiae* STS1 gene product. A yeast ABC transporter conferring mycotoxin resistance. J Biol Chem, 1994, 269, 1480–1486.
41. **Kolaczkowski, M., van der Rest, M., Cybularz-Kolaczkowska, A., Soumillion, J. P., Konings, W. N., Goffeau, A**. Anticancer drugs, ionophoric peptides, and steroids as substrates of the yeast multidrug transporter Pdr5p. J Biol Chem, 1996, 271, 31543–31548.
42. **Kolaczkowski, M., Kolaczkowska, A., Luczynski, J., Witek, S, Goffeau, A.** *In vivo* characterization of the drug resistance profile of the major ABC transporters and other components of the yeast pleiotropic drug resistance network. Microb Drug Resist, 1998, 4, 143–158.
43. **Piper, P., Mahe, Y., Thompson. S. et al.** The Pdr12 ABC transporter is required for the development of weak organic acid resistance in yeast. EMBO J, 1998, 17, 4257–4265.
44. **Holyoak, C. D., Bracey, D., Piper, P. W., Kuchler, K., Coote, P. J.** The *Saccharomyces cerevisiae* weak-acid-inducible ABC transporter Pdr12 transports fluorescein and preservative anions from the cytosol by an energy-dependent mechanism. J Bacteriol, 1999, 181, 4644–4652.
45. **Servos, J., Haase, E., Brendel, M.** Gene SNQ2 of *Saccharomyces cerevisiae*, which confers resistance to 4-nitroquinoline-N-oxide and other chemicals, encodes a 169 kDa protein homologous to ATP-dependent permeases. Mol Gen Genet, 1993, 236, 214–218.
46. **Katzmann, D. J., Hallstrom, T. C., Voet, M., Wysock, W., Golin, J., Volckaert, G., Moye-Rowley, W. S.** Expression of an ATP-binding cassette transporter-encoding gene (YOR1) is required for oligomycin resistance in *Saccharomyces cerevisiae*. Mol Cell Biol, 1995, 15, 6875–6883.
47. **Decottignies, A., Grant, A. M., Nichols, J. W., de Wet, H., McIntosh, D. B., Goffeau, A.** ATPase and multidrug transport activities of the overexpressed yeast ABC protein Yor1p. J Biol Chem, 1998, 273, 12612–12622.
48. **Rebbeor, J. F., Connolly, G. C., Dumont, M. E., Ballatori, N.** ATP-dependent transport of reduced glutathione on YCF1, the yeast ortologue of mammalian multidrug resistance associated proteins. J Biol Chem, 1998, 273, 33449–33454.
49. **Wood, V, Gwilliam, R., Rajandream, M. A. et al.** The genome sequence of *Schizosaccharomyces pombe*. Nature, 2002, 415, 871–880.
50. **Nishi, K., Yoshida, M., Nishimura, M. et al.** A leptomycin B resistance gene of *Schizosaccharomyces pombe* encodes a protein similar to the mammalian P-glycoproteins. Mol Microbiol, 1992, 6, 761–769.
51. **Turi, T. G., Rose, J. K.** Characterization of a novel *Schizosaccharomyces pombe* multidrug resistance transporter conferring brefeldin A resistance. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 213, 410–418.
52. **Sanglard D., Odds, F. C.** Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. Lancet Infect Dis, 2002, 2, 73–85.
53. **Prasad, R., De Wergifosse, P., Goffeau, A., Balzi, E.** Molecular cloning and characterization of a novel gene of *Candida albicans*, CDR1, conferring multiple resistance to drugs and antifungals. Curr Genet, 1995, 27, 320–329.
54. **Sanglard, D., Ischer, F., Monod, M., Bille, J.** Cloning of *Candida albicans* gene conferring resistance to azole antifungal agents: characterization of CDR2, a new multidrug ABC transporter gene. Microbiology, 1997, 143, 405–416.
55. **Mammun, Y. M., Shüller, C., Kuchler, K.** Expression regulation of the yeast *PDR5* ATP-binding cassette (ABC) transporter suggests a role in cellular detoxification during the exponential growth phase. FEBS Lett., 2004, 559, 111–117.

proLékaře.cz | 23.11.2026

56. **Sharma, K. G., Mason, D. L., Liu, G., Rea, P. A., Bachhawat, A. K., Michaelis, S.** Localization, regulation and substrate transport properties of Bpt1p, a *Saccharomyces cerevisiae* MRP-type ABC transporter. Eukaryot Cell, 2002, 1, 391–400.
57. **Olliaro, P., Cattani, J., Wirth, D.** Malaria, the submerged disease. J Am Med Assoc, 1996, 275, 230–233.
58. **Wilson, C. M., Serrano, A. E., Wasley, A., Bogenschutz, M. P., Shankar, A. H., Wirth, D. F.** Amplification of a gene related to mammalian mdr genes in drug-resistant *Plasmodium falciparum*. Science, 1989, 244, 1184–1186.
59. **Zalis, M. G., Wilson, C. M., Zhang, Y., Wirth, D. F.** Characterization of the pfmdr2 gene for *Plasmodium falciparum*. Mol Biochem Parasitol, 1993, 62, 83–92.
60. **Bozdech, Z., Delling, U., Volkman, S. K., Cowman, A. F., Schurr, E.** Cloning and sequence analysis of a novel member of the ATP-binding cassette (ABC) protein gene family from *Plasmodium falciparum*. Mol Biochem Parasitol, 1996, 81, 41–51.
61. **Cowman, A. F., Karcz, S., Galatis, D., Culvenor, J. G.** A P-glycoprotein homologue of *Plasmodium falciparum* is localized on the digestive vacuole. J Cell Biol, 1991, 113,1033–1042.
62. **van Es HH, Renkema, H., Aerts, H., Schurr, E.** Enhanced lysosomal acidification leads to increased chloroquine accumulation in CHO cells expressing the pfmdr1 gene. Mol Biochem Parasitol, 1994, 68, 209–219.
63. **Hirst, S. I., Stapley, L. A.** Parasitology: the dawn of a new millennium. Parasitol Today, 2000, 16, 1–3.
64. **Faraut-Ganbarekke, F., Piarroux, R., Deniau, M. et al.** *In vitro* and *in vivo* resistance of *Leishmania infantum* to meglumine antimoniate: a study of 37 strains collected from patients with visceral leishmaniasis. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41, 827–830.
65. **Légaré, D., Cayer, S., Singh, A K., Richard, D., Papadopoulou, B., Ouellette, M.** ABC proteins of *Leishmania*. J Bioenerg Biomembr, 2001, 33, 469–474.
66. **Papadopoulou, B., Roy, G., Dey, S., Rosen, B. P., Ouellette, M.** Contribution of the *Leishmania* P-glycoprotein-related gene ltpgpA to oxyanion resistance. J Biol Chem, 1994, 269, 11980–11986
67. **Légaré, D., Hettema, E., Ouellette, M.** The P-glycoprotein-related gene family in *Leishmania*. Mol Biochem Parasitol 1994, 68, 81–91.
68. **Henderson, D. M., Sifri, C. D., Rodgers, M., Wirth, D. F., Hendrickson, N., Ullman, B.** Multidrug resistance in *Leishmania donovani* is conferred by amplification of a gene homologous to the mammalian mdr1 gene. Mol Cell Biol, 1992, 12, 2855–2865.
69. **Chiquero, M. J., Perez-Victoria, J. M., O'Valle, F. et al.** Altered drug membrane permeability in a multidrug-resistant *Leishmania tropica* line. Biochem Pharmacol, 1998, 55, 131–139.
70. **Katakura, K., Iwanami, M., Ohmoto, H., Fujise, H., Hashiguchi, Y.** Structural and functional analysis of the *LaMDR1* multidrug resistance gene in *Leishmania amazonensis*. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 255, 289–294.
71. **Cedeno, J. R., Krogstad, D. J.** Susceptibility testing of *Entamoeba histolytica*. J Infect Dis, 1983, 148, 1090–1095.
72. **Samarawickrema, N. A., Brown, D. M., Upcroft, J. A. Thammapalerd, N., Upcroft, P.** Involvement of superoxide dismutase and pyruvate:ferredoxin oxidoreductase in mechanisms of metronidazole resistance in *Entamoeba histolytica*. J Antimicrob Chemother, 1997, 40, 833–840.
73. **Gomez, M. D., Perez, D. G., Ayala, P., Samuelson, J., Orozco, E.** Physiology and molecular biology of multidrug resistance in *Entamoeba histolytica*. Arch Med Res, 1996, 27, 421–425.
74. **Chan, H. S., Haddad, G., Thorner, P. S. et al.** P-glycoprotein expression as a predictor of the outcome of therapy for neuroblastoma. N Engl J Med, 1991, 325, 1608–1614.
75. **Pirker, R., Wallner, J., Geissler, K. et al.** MDR1 gene expression and treatment outcome in acute myeloid leukemia. J Natl Cancer Inst, 1991, 83, 708–712.
76. **Arceci, R. J.** Clinical significance of P-glycoprotein in multidrug resistance malignacies. Blood, 1993, 81, 2215–2222.
77. **Baldini, N., Scotlandi, K., Barbanti-Brodano, G. et al.** Expression of P- glycoprotein in high-grade osteosarcomas in relation to clinical outcome. N Engl J Med, 1995, 333, 1380–1385.
78. **Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W. et al.** The sequence of the human genome. Science., 2001, 291, 1304–1351.
79. **Dean, M., Rzhetsky, A., Allikmets, R.** The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. Genome Res, 2001, 11, 1156–1166.
80. **Cole, S. P., Bhardwaj, G., Gerlach, J. H. et al.** Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. Science., 1992, 258, 1650–1654.
81. **Borst, P., Evers, R., Kool, M., Wijnholds, J.** A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. J Natl Cancer Inst, 2000, 92, 1295–1302.
82. **König, J., Niest, A. T., Cui, Y., Keppler, D.** Conjugate export pumps of the multidrug resistance protein (MRP) family: localization, substrate specificity, and MRP2-mediated drug resistance. Biochem Biophys Acta, 1999, 1461, 377–394.
83. **Taniguchi, K., Wada, M., Kohno, K. et al.** A human canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene is overexpressed in cisplastin-resistant human cell lines with decreased drug accumulation. Cancer Res, 1996, 56, 4124–4129.
84. **Kolo, M., van der Linden, M., de Haas, M. et al.** MRP3, an organic anion transporter able to transpor anti-cancer drugs. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96, 6914–6919.
85. **Schuetz, J. D., Connelly, M. C., Sun, D. et al.** MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs. Nat Med, 1999, 5, 1048–1051.
86. **Chen, Z. S., Lee, K., Walther, S. et al.** Analysis of methotrexate and folate transport by multidrug resistance protein 4. (ABCC4): MRP4 is a component of the methotrexate efflux system. Cancer Res, 2002, 62, 3144–3150.
87. **Wijnholds, J., Mol, C. A., van Deember, L. et al.** Multidrug-resistance protein 5 is a multispecific organic anion transporter able to transport nucleotide analogs. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97, 7476–7481.
88. **Doyle, L. A., Yang, W., Abruzzo, L. V. et al.** A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95, 15665–15670.
89. **Miyake, K., Mickley, L., Litman, T. et al.** Molecular cloning of cDNAs which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: demonstration of homology to ABC transport genes. Cancer Res, 1999, 59, 8–13.

Epidemiologie 3-07 31.7.2007 12:07 Str. 139
proLékaře.cz | 23.11.2026

90. **Allikmets, R., Schriml, L. M., Hutchinson, A., Romano-Spica, V., Dean, M.** A human placenta-specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance. Cancer Res, 1998, 58, 5337–5339.
91. **Steinbach, D., Sell, W., Voigt, A., Hermann, J., Zintl, F., Sauebrey, A.** BCRP gene expression is associated with a poor response to remission induction therapy in childhood acute myeloid leukemia. Leukemia, 2002, 16, 1443–1447.
92. **Laing, N. M., Belinsky, M. G., Kruh, G. D. et al.** Amplification of the ATP-binding cassette 2 transporter gene is functionally linked with enhanced efflux of estramustine in ovarian carcinoma cells. Cancer Res, 1998, 58, 1332–1337.
93. **Izquierdo, M. A., Neefjes, J. J., Mathari, A. E., Flens, M. J., Sheper, G. L., Sheffer, R. J.** Overexpression of the ABC transporter TAP in multidrug-resistant human cancer cell line. Br J Cancer, 1996, 74, 1961–1967.
94. **Lage, H., Perlitz, C., Abele, R. et al.** Enhanced expression of human ABC-transporter tap is associated with cellular resistance to mitoxantrone. FEBS Lett, 2001, 503, 179–184.
95. **Saier, M. H., Jr, Paulsen, I. T., Sliwinski, M. K., Pao, S. S., Skurray, R. A., Nikaido, H.** Evolutionary origins of multidrug and drug-specific efflux pumps in bacteria. FASEB J., 1998, 12, 265–274.

Do redakce došlo 9. 2. 2007

Prof. RNDr. Y. Gbelská, CSc.
Prírodovedecká fakulta – UK
Katedra mikrobiológie a virológie
Mlynská dolina B-2
842 15 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: gbelska@fns.uniba.sk



ROSTLINY PRO POSÍLENÍ ORGANISMU A ZDRAVÍ

Ivan Jablonský, Jiří Bajer

Jediná kniha svého druhu od českých autorů na našem trhu, která se komplexně zabývá rostlinami jako prostředkem pro posílení a harmonizaci lidského organismu. Ukazuje, že lze na zahradě pěstovat řadu rostlin, které nejen zpestřují záhony, ale které mohou ve formě výtažků, olejů, tinktur, džemů, šťáv atd. výrazně posílit náš imunitní, hormonální a nervový systém. V knize jsou proto kromě pěstebních postupů také rady, jak sklízet a používat jejich plody a nejrůznější části, jak postupovat při získávání extraktů, jaké látky obsahují a jak tyto látky účinkují. Nechybí ani praktické recepty. Text doprovází množství černobílých ilustrací a barevných fotografií.

Vydalo nakladatelství Grada Publishing, a.s., v roce 2007, formát A5, brožovaná vazba, 112 stran, cena 98 Kč, 198 Sk, ISBN 978-80-247-1745-6, kat. číslo 6115

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: cls@nts.cz.
Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli