

A SZARKOPLAZMATIKUS RETIKULÁRIS ATPÁZ NÉHÁNY SAJÁTSÁGA

KÖVÉR ANDRÁS és SZABOLCS MÁRTON

Debreceni Orvostudományi Egyetem Központi Kutató Laboratóriuma,
Debrecen

Az előző közleményünkben (KÖVÉR és SZABOLCS 1975) rövid áttekintést adtunk a vázizom intracelluláris Ca^{2+} koncentrációjának szabályozási mechanizmusairól. Ennek keretében a legújabb ismereteink tükrében beszámoltunk arról, hogy a szarkoplazmatikus retikulum Ca^{2+} dependens ATPáz aktivitásával kapcsolt Ca^{2+} transzportnak (akkumulációnak) milyen fontos szerepe van az izom összehúzódását követő elernyedés megvalósításában. A Ca^{2+} transzport során Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , ATP jelenlétében az ATPáz foszforilálódik, foszfoenzim ($\text{E}_1 \sim \text{P}$, $\text{E}_2 \sim \text{P}$) keletkezik. Ez a tulajdonképpeni Ca^{2+} -akceptor. A kialakuló Ca-foszfoenzim komplex konformáció változása teszi lehetővé a Ca^{2+} transzlokációját az SR membrán külső felszínéről a belső, lumen felé néző felszínére. A transzlokációt követően Mg^{2+} , K^+ jelenlétében bekövetkezik az ionkomplex disszociációja, miközben az $\text{E}_2 \sim \text{P}$ lebomlik, s így az enzim, anorganikus P szabaddá válik. Az enzim Mg^{2+} -mal, K^+ -mal kölcsönhatásba lépve visszanyeri eredeti konformációs állapotát, miközben Mg^{2+} -ot és K^+ -ot juttat a membrán külső felszínére. Az enzim működése a reakciósor bármely lépésénél megfordítható, tehát az utolsó lépéseknél is, azaz megfelelő körülmények között anorganikus foszfát és ADP jelenlétében a kifelé irányuló Ca^{2+} koncentráció gradiens ozmotikus energiájának rovására ATP szintetizálódik. Újabban az enzimkinetikai modell helyességét a Ca^{2+} transzport kinetika analizisével is alátámasztották (SUMIDA és TONOMURA 1974).

Jelen közleményünkben elsőként az SR membrán foszfolipidjének szerepével kívánunk foglalkozni. Az ui. már régóta ismeretes, hogy a foszfolipidek jelenléte nélkülözhetetlen mind a Ca^{2+} -ATPáz enzimaktivitásához, mind az SR Ca^{2+} transzportjához (MARTONOSI 1963, 1964, 1967, 1969a, MARTONOSI és mtsai 1968). Kimutatták továbbá, hogy az SR vezikulák foszfolipáz C-vel (foszfatidilkolin kolinfoszfohidroláz, EC 3.1.4.3.) történő kezelése nemcsak az ATPáz közel teljes gátlását okozza (KIELLEY és MEYERHOF 1950), hanem az SR frakció relaxációs aktivitását (EBASHI 1958), az ATP-ADP kicserélődést (MARTONOSI 1969b) is felfüggeszti. Eközben érintetlen marad a membrán hármas rétegeződésű unitmembrán-szerkezete, csak a vezikulák átlagos átmérője csökken, jelezvén, hogy a membrán alkalmazkodott az új anyagösszetételhez (FINEAN és MARTONOSI 1965).

Az enzimátikus lipidmentesítés hatásait a következőkben lehetne összefoglalni. Alapvetően fontos (a későbbiekben erre még visszatérünk), hogy az enzimátikus lipidmentesítés nem eredményezi a membrán fehérjeszerkezetének, a membrán-ATPáz térszerkezetének irreverzibilis módosulását. A lipidmentesítés következményei tehát lipidkomplettálással mindaddig megfordíthatók, míg az ATPáz fehérje szerkezete irreverzibilis károsodást nem szenved. Az enzimátikus lipidmentesítés az enzim — foszfolipáz — típusától függően különböző következményekkel járhat. Foszfolipáz C (*Cl. Welchii*) hatására a membránlecitin nagyon kifejezett bomlásával párhuzamosan (digliceridre és foszforilkolinra) mind az ATPáz aktivitás, mind a Ca^{2+} transzport gátlódik (MARTONOSI 1963, 1964, MARTONOSI és mtsai 1968, SZABOLCS és KÖVÉR 1967). A reakciótermékként keletkező foszforilkolin, minthogy vízben oldódó vegyület, könnyen felszabadul a membránból s centrifugálással eltávolítható. A digliceridek a foszfolipáz C-vel kezelt vezikulák felszínén ozmofil cseppecskék formájában megtapadnak (FINEAN és MARTONOSI 1965). A reakciótermékek felszabadulása, mivel az enzimes hidrolízist Ca^{2+} jelenlétében végzik, nem vezet az ATPáz térszerkezetének irreverzibilis változásához, azaz az eredeti állapot lecitinnel vagy a lecitinnél oldékonyabb lizolecitinnel helyreállítható. Mint ahogy hasonló restitúció érhető el lecitinnel, ill. lizolecitinnel, olyan foszfolipáz-C-vel (*B. Cereus*-ből) végzett emésztés után is, mely a lecitinen kívül a foszfatidiletanolamint, ill. a foszfatidilszerint is hidrolizálja (MARTONOSI és mtsai 1971), arra lehet következtetni, hogy 1., vagy nem szükséges specifikus foszfolipid az ATPáz funkciójának biztosításához, 2., vagy a foszfatidilszerinnek ill. a foszfatidiletanolaminnak nincs szerepe és jelentősége az ATPáz funkciójában.

Foszfolipáz A (foszfatid acil-hidroláz, EC. 3.1.1.4) hatására (*Crotalus terrificus*) lizolecitin és szabad zsírsavak keletkeznek. A szabad zsírsavak detergens hatása növeli az SR-membrán Ca^{2+} permeabilitását, gátolja a vezikulákban a Ca^{2+} akkumulációját, ugyanakkor fokozza az ATP hidrolízisét. Az utóbbinál tekintetbe kell vennünk azt a korábban említett megfigyelést, hogy a foszfolipáz-C emésztés után az emésztés következményeit lizolecitinnel vissza lehet fordítani. Ebből logikusan következik, hogy a membránhoz kötöten maradó lizolecitin (foszfolipáz-A-val végzett emésztés során) képes az ATPáz aktivitás biztosítására. Ha azonban a foszfolipáz-A-val kezelt SR fragmentumokból a lizolecitint albuminra történő adszorbeáltatással eltávolítjuk (FIEHN és HASSELBACH 1970), ez az ATP hasítás megszűnését eredményezi. Természetesen az ily módon kezelt ATPáz aktivitása lizolecitinnel (MARTONOSI 1971), vagy lecitinnel (MEISSNER és FLEISCHER 1971) helyreállítható. Ha a foszfolipáz-A-val végzett emésztés nem Ca^{2+} jelenlétében történik, ez az ATPáz irreverzibilis módosulását eredményezi.

Foszfolipáz D (foszfatidilkolin foszfatidohidroláz, EC. 3.1.4.4.) hatására foszfatidsav és kolin szabadul fel a membránból. Amennyiben a foszfatidsav

visszamarad a membránban (nincs jelen albumin a közegben), az SR fragmentumok megőrzik mind ATPáz aktivitásukat, mind Ca^{2+} transzportáló képességüket (MARTONOSI és mtsai 1968, YU és mtsai 1968). Ily módon érthető, hogy foszfatidsavval is elérhető a foszfolipáz-C-vel vagy A-vel megfelelően kezelt ill. inaktivált SR ATPáz részleges restitúciója. Mindezen eredmények arra utalnak, hogy a membrán ATPáz és a lecitin funkcionális viszonyában elsősorban a foszfáteszter csoportnak s nem a lecitin bázikus komponensének van jelentősége (MARTONOSI 1971).

A kémiai úton detergensekkel végzett lipidmentesítés alapvetően különbözik az enzimés lipidmentesítéstől, amennyiben az előbbi egyben a membránstruktúra, s így az ATPáz szolubilizálását is jelenti. A szolubilizálás ill. lipidmentesítés következménye az ATPáz sajátságaira a detergens minőségétől, ill. a kísérleti körülményektől függően változik. Így dezoxikoláttal (0,5 mg DOC/1 mg fehérje) 0,1 mM Ca^{2+} jelenlétében az SR-ATPáz oldatba vihető, ammónium-acetátos frakcionálással tisztítható (MACLENNAN 1970). A dezoxikolát eltávolítását követően (pl. dialízissel vagy kromatografálással) az ATPáz oldhatósága lecsökken s az, az eredeti SR vezikulákhoz hasonló struktúra formájában kiválik (SELINGER és mtsai 1969, HARDWICKE és GREEN 1974), jeléül annak, hogy 0,1 mM Ca jelenlétében az adott DOC kezelés mellett az ATPáz lipoprotein formájában oldódik ki. Ilyen körülmények között a preparátum Ca dependens ATPáz aktivitása is megmarad. Az ATPáz lipoprotein lipidmentesítése (kromatográfiás úton) az enzimet vízben oldható formába viszi át, de e lipidmentesítés során az enzim elveszti specifikus Ca^{2+} -függő ATPáz aktivitását és nem képes membránképzésre (HARDWICKE és GREEN 1974).

Az ATPáz konformációs állapotának jelentősége a funkcionális sajátságok megőrzésében jól demonstrálható MIGALA és HASSELBACH (1973) kísérleteivel. Szerzők az SR-frakciót 4 mM Ca jelenlétében extrahálták Triton X-100-zal, majd a felülúszót lipidmentesítés céljából DEAE-DE32 oszlopra vitték. A 0,2% Tritont és 4 mM Ca^{2+} -ot is tartalmazó alappufferrel eluálható foszfolipidmentes ATPáz kifejezett Ca-függést mutatott, s eredeti aktivitását megtartotta. Amennyiben az eluáló alappufferben Ca^{2+} helyett Mg^{2+} volt, az ATPáz csak az alappuffer + NaCl gradienssel volt eluálható (az elúciós csúcs 0,15 M NaCl-nál) s az enzim aktivitását elvesztette. Az enzim csak olajsav vagy más anyagok jelenlétében mutat Mg^{2+} -mal aktiválható ATPáz aktivitást (WALTER és HASSELBACH 1973). Kísérleti eredményeikből az a következtetés vonható le, hogy 1. a Triton X-100 Ca^{2+} jelenlétében képes a foszfolipidek funkcióját helyettesíteni; 2. nem a foszfolipid jelenléte döntő az ATPáz funkció megőrzésében, hanem az ATPáz eredeti konformációs állapotának megtartása; 3. az ATPáz eredeti funkcionális állapotának megőrzéséhez nélkülözhetetlen a Ca ionok jelenléte.

A Ca^{2+} dependens ATPáz aktivitás során keletkező közti termék — mint már erről szó volt —, a foszfoenzim komplex ($\text{E} \sim \text{P}$). Minden olyan esetben,

mikor a Ca^{2+} dependens ATPáz aktivitás a lipidmentesítést követően lipid-komplettálással helyreállítható, vagy lipidmentesítés során megmarad, kimutatható az $\text{E} \sim \text{P}$ képződés, sőt az $\text{E} \sim \text{P}$ tartalom fokozódása (az előbbi esetben), jelezvén, hogy a lipidmentesítés nem az $\text{E} \sim \text{P}$ keletkezését, hanem annak lebomlását függeszti fel. Olyan esetekben viszont, mikor a lipidmentesítést követően csak Mg^{2+} dependens ATPáz aktivitás nyerhető vissza, $\text{E} \sim \text{P}$ képződést nem lehet kimutatni. E megfigyelés a következőképpen értelmezhető: a Ca^{2+} -ATPáz aktivitás esetében $\text{E}_1 \sim \text{P} \rightarrow \text{E}_2 \sim \text{P}$ -intermediereken keresztül valósul meg az ATP hasítása. Az $\text{E}_1 \sim \text{P}$ komplex kialakulása sokkal gyorsabb, mint az $\text{E}_2 \sim \text{P}$ bomlása, tehát az ATPáz aktivitás során az utóbbi reakciólépés a korlátozó tényező. A Mg^{2+} dependens ATPáz esetében feltételezhetően csak $\text{E}_2 \sim \text{P}$ képződik, s e komplex képződésének sebessége kisebb vagy azonos lebomlásának sebességével, következésképpen $\text{E}_2 \sim \text{P}$ -et nem lehet kimutatni. A különböző adatok minden esetre arra utalnak, hogy a Ca^{2+} ATPáz ill. Mg^{2+} ATPáz aktivitás ugyanazon enzim két konformációs állapotának függvénye (WALTER és HASSELBACH 1973). A kétféle konformációs állapotra, ill. az ATP hasítás eltérő mechanizmusaira utalnak a következő megfigyelések. Az $\text{E}_1 \sim \text{P}$ Ca komplex kialakulásának előfeltétele az SH csoportok funkcionális épsége. Az SH csoportok alkilálása N-etilmaleinimiddal vagy blokkolása higanyvegyületekkel mind az ATP enzimhez való kötődését, mind a foszfoenzim képződését felfüggeszti (HASSELBACH és SERAYDARIAN 1966). Az olajsavval aktivált Mg^{2+} dependens ATPáz nem befolyásolható SH reagensekkel, amiből arra következtethetünk, hogy az SH csoportoknak nincs kitüntetett szerepük a Mg^{2+} ATPázzal megvalósított ATP hidrolízisben, ill. a feltételezett $\text{E}_2 \sim \text{P}$ komplex kialakulásában. Annak felvetése viszont jogosnak tűnik, hogy az ATP hasítást ilyen esetben is az $\text{E}_2 \sim \text{P}$ komplex képződéséhez kötött, mivel azon vegyületek, melyek az $\text{E}_2 \sim \text{P}$ lebomlását gátolják, pl. ezüstnitrát, a Mg^{2+} ATPáz aktivitást is felfüggesztik. A két ATPáz szubsztrát specifikitása hasonló. A nátriumazidos gátolhatóság tekintetében a Mg^{2+} ATPáz a mitokondriális ATPáz-hoz válik hasonlóvá, de oligomicinnel nem gátolható (WALTER és HASSELBACH 1973). A reakciómechanizmus pontosabb tisztázása a jövő feladata.

A Ca^{2+} ill. (Na^+ , K^+) transzport ATPáz foszforilálódásának aktív helyei.

Mindkét enzimre jellemző, hogy az ATP terminális foszfotájának felhasználásával az enzimen acilfoszfát kötés keletkezik, mely a reakció során a továbbiakban lebomlik, azaz a foszfoenzim defoszforilálódik. Mindkét enzim esetében az aktív hely körüli aminosav szekvencia (Thr_{Ser})-Asp(P)-Lys s az aminóterminális oldalon a tripeptidről kb. 4 aminosavmaradék távolságra cisztein lokalizálódik (POST és KUME 1973, BASTIDE és mtsai 1974). A foszforilációs aktív hely körüli primer struktúra hasonlóságával éles ellentétben áll a két enzim foszforilációjának szelektív ionfüggése. Amennyiben a Ca^{2+} -ATPáz esetében a foszfoenzim képzés specifikusan Ca^{2+} , a (Na^+ , K^+) ATPáz eseté-

ben a Na^+ koncentráció függvénye. A foszfortripeptidek azonosságából, ill. az ionszelektivitás tényéből az következik, hogy a tripeptidek nem vehetnek részt közvetlenül az ionkötésben. Funkcionális hasonlóság van viszont abban a vonatkozásban a két enzim között, hogy az acilfoszfát csoport energiája mindkét esetben csatolásban van a membránon keresztül megvalósuló iontranszlokációval. Az ionszelektivitásban fennálló különbségek a foszfortripeptidet környező fehérje részlet aminosav szekvenciájából adódhatnak. Ezzel magyarázható, hogy a két enzim vonatkozásában különbség van a foszforilációt közvetlenül megelőző kötődési lépésekben. Így pl. a Ca^{2+} -ATPáznál Mg^{2+} jelenléte szükséges a Ca^{2+} távollétében megvalósuló erős ATP kötődéshez. Ezzel ellentétben a (Na^+ , K^+) ATPáznál az ATP Mg^{2+} és Na^+ távollétében kötődik erősen az enzimhez. Emellett az ATP kötődési affinitásának pH függése is eltérő a két enzim esetében (MEISSNER 1973, NORBY és JENSEN 1971, HEGYVÁRY és POST 1971).

SH csoportok szerepe a Ca^{2+} ATPÁzban. A tisztított SR membrán fehérje 9,5 M (HASSELBACH és SERAYDARIAN 1966, HASSELBACH 1966), a tisztított enzim 14 M SH csoportot tartalmaz 100 000 g fehérjére számítva. Ezen SH csoportoknak csak mintegy 50%-a reagál intakt struktúrában N-etilmaleinimiddel vagy higanyvegyületekkel. A többi SH csoport csak detergenssel történő feltárás után reagáltatható (PANET és SELINGER 1970, HASSELBACH és SERAYDARIAN 1966, HASSELBACH 1966). A fenti SH csoportok közül 2—3 autooxidabilis s az N-etilmaleinimiddel anélkül ragál, hogy az ATPáz vagy az SR membrán transzport aktivitása változna. 4 SH 30 sec-os időállandóval alkilálható, s az alkilálással párhuzamosan lecsökken mind az ATPáz aktivitás, mind a Ca^{2+} transzport. A többi SH csoport 16 perces időállandóval alkilálódik. ATP vagy ADP (5 mM) csak egy SH csoportot véd meg az alkilálástól, s ez elegendő mind az ATPáz aktivitás, mind a transzport funkció biztosításához. E tény arra utal, hogy 1 M SH csoport (100 000 g fehérjére számítva) vesz részt specifikusan a Ca^{2+} transzportban. Ez összhangban van azon megfigyelésekkel, hogy a membrán transzport ATPáz alapegysége 100 000 Dalton. A specifikus SH csoportok elektrodenz SH reagensekkel (higanyfenilazoferritin) kimutathatók az SR vezikulák külső felszínén (AGOSTINI és HASSELBACH 1971, HASSELBACH és ELFVIN 1967). MARTONOSI adatai szerint az ATPáz reakció első lépése (MARTONOSI 1971), az enzim ATP komplex kialakulása szenved zavart elsődlegesen az SH gátlás következtében s ennek következményeképpen gátolt az ATP-ADP kicserélődés, a foszfoenzim intermedier képződés stb.

Fotooxidáció hatása az SR sajátosságaira. MARTONOSI és mtsai megfigyelték, hogy a fotooxidáció folyamán (O_2 fogyasztás alapján mérték) az ATPáz aktivitásának csökkenését hisztidin tartalmának jelentős lecsökkenése kíséri (MARTONOSI és mtsai 1971, 1972). Lényegesen kisebb változás észlelhető az ATPáz cisztein-SH tartalmában, ill. gyakorlatilag nincs változás a metionin tartalomban. A fotooxidáció alatt ugyanakkor az $\text{E} \sim \text{P}$ koncentráció foko-

zódik. Ennek ellenkezője figyelhető meg az ATPáz SH csoportjainak alkilálása során. Így ki lehet zárni azt a feltételezést, hogy a fotooxidáció az SH csoportok módosításán keresztül fejtené ki hatását. Ez $E \sim P$ koncentráció észlelt növekedése egyben arra is utal, hogy az ATPáz aktivitás csökkenése nem az $E \sim P$ képződés, hanem az $E \sim P$ lebomlás sebességének csökkenésével magyarázható. A hisztidin feltehetően az $E \sim P$ lebomlásában játszik kiváltáságos szerepet. Ezen adatok alapján feltételezhető továbbá az is, hogy az $E_1 \sim P$ képződésében ill. az $E_2 \sim P$ lebomlásában más katalitikus csoportok működnek közre.

Különböző gátlók hatása az SR Ca^{2+} transzportjára, ill. Ca^{2+} ATPáz aktivitására.

A) Szétkapcsoló ágensek

E csoportba azon vegyületek tartoznak, melyek az SR membrán Ca^{2+} permeabilitását növelik, s ennek eredményeként egyrészt megszűnik a Ca^{2+} , akkumuláció, Ca^{2+} gradiens kialakulásának lehetősége, másrészt következményesen fokozódik a Ca^{2+} ATPáz aktivitása.

a) Detergensok hatása

A legkülönbözőbb anionos és szintetikus nem ionos detergensok (Triton X-40, Triton X-100, Triton X-200, Tween-20, Brij-35) kis koncentrációban szétkapcsolják a Ca^{2+} felvételt és a Ca^{2+} ATPáz aktivitást (MARTONOSI és mtsai 1968, MARTONOSI 1968a, b), vagyis az SR membrán permeabilitásának növelése folytán felfüggesztik az intracelluláris Ca^{2+} koncentráció szabályozó szerepét. Hasonló hatásokat figyeltek meg Naoleáttal (NAGAI és mtsai 1960, MARTONOSI 1964), benzalkóniumkloriddal (EBASHI 1957), cetiltrimetilammóniumkloriddal (HASSELBACH és MAKINOSE 1962), timollal (GERGELY és mtsai 1959), epesavakkal (LORAND és mtsai 1967, MARTONOSI és mtsai 1968) és organikus oldószerekkel (LORAND és mtsai 1957, EBASHI 1957, 1958, INESI és mtsai 1967). Mind e hatásokban a membrán barrier funkciójának károsodása eredményezi a Ca^{2+} akkumuláció és ATPáz aktivitás szétkapcsolódását.

b) Szteroidok

A membránok a fehérjék és foszfolipidek mellett általában koleszterint is tartalmaznak különböző arányban. Az SR membrán koleszterin tartalma 0,02–0,03 mg/mg membrán fehérje (DRABIKOWSKI és mtsai 1966, MARTONOSI 1968c), mely mennyiség az összlipid 5–8%-át teszi ki. A koleszterin a foszfolipidekhez illeszkedve (RAND és LUZZATI 1968, LUZZATI és mtsai 1968) befolyásolja a membrán fluiditását és permeabilitását, s így jelentősen hozzájárul mind a mikroszóma membránok funkciójához, mind azok struktúrájának alkotásához (WILLMER 1961, DEMEL és mtsai 1967, 1968, SESSA és WEISSMANN 1968, DEMEL és Joos 1968). A különböző szteroid hormonoknak és rokon vegyületeiknek szétkapcsoló hatása feltehetően azzal magyarázható, hogy e membránkárosító anyagok nem tudnak beilleszkedni a foszfolipidek és fehérjék folyékony kristályszerkezetébe, így növelve a membrán Ca^{2+} per-

meabilitását gátolják a Ca^{2+} gradiens kialakulását anélkül, hogy magát a Ca^{2+} pumpát befolyásolnák (MARTONOSI 1968b). Sőt a Ca^{2+} koncentráció szabályozó hatásának kiesése miatt maga a transzport aktivitás fokozódik (hatásfok = 0), amit a Ca^{2+} ATPáz aktivitás egyidejű növekedése kísér.

Magának a koleszterinnek az eltávolítása (a membrán alkalmazkodása miatt) pl. szaponin alkalmazásával nem befolyásolja sem az ATPáz aktivitást, sem a Ca^{2+} transzportot (MARTONOSI 1968c).

c) *Koffein*

A béka (*Rana pipiens*) vázizmából előállított nehéz mikroszóma frakció Ca^{2+} felvétele, s annak mértéke gátolható 8–10 mM koffeinnel (HERZ és WEBER 1965, WEBER és HERZ 1968, WEBER 1968). Oxalát távollétében a béka SR által akkumulált Ca^{2+} 10–40%-a kb. 10 sec-os félidővel gyorsan mobilizálható. Törpeharcsa fehér izmából előállított SR-rel végzett kísérletekben azt tapasztaltuk (SZABOLCS és mtsai 1967), hogy mind a Ca^{2+} felvétel vizsgálata során, mind a Ca^{2+} felvétel befejeződését követően alkalmazott koffein a transzport ATPáz aktivitás fokozódását is eredményezi.

d) *Fém-kompleképzők hatása*

A membránköött Ca^{2+} eltávolítása EGTA-val vagy EDTA-val ugyancsak a Ca^{2+} akkumuláció és Ca^{2+} ATPáz aktivitás szétkapcsolódásához vezet (DUGGAN és MARTONOSI 1970, KÖVÉR és mtsai 1974).

B) *Membrán stabilizáló anyagok*

a) *Helyi érzéstelenítők hatása*

A helyi érzéstelenítők stabilizálják a lipidmicellák, vagy biológiai membránok bimolekuláris struktúráját (BANGHAM 1963), így csökkentik permeabilitásukat (MANERY 1966). Ezzel magyarázható, hogy pl. prokainnal kivédhető a koffeinnel az SR-ben akkumulált Ca^{2+} -ra kifejtett mobilizáló hatása (WEBER és HERZ 1968). A tetrakain nemcsak a passzív (koncentráció gradiens irányába eső) Ca^{2+} transzportot, ill. mobilizációt gátolja, hanem az aktív transzportot is, vagyis a membrán rigiditásának növelése útján mind a Ca^{2+} mozgása, mind a Ca^{2+} ATPáz transzport funkcióját lelassul.

b) *Kinin és kinidin hatása*

Ezen, a vázizmok összehúzódását kiváltó anyagok (1 mM koncentrációban) nagymértékben gátolják az SR-nek mind a Ca^{2+} felvételét, mind a Ca^{2+} ATPáz aktivitását (FUCHS és mtsai 1968, CARVALHO 1968a, BONDANI és KARLER 1966). A kinin a Ca^{2+} , Mg^{2+} és K^+ ionoknak az alacsony affinitású kötőhelyekre történő passzív kötődését is gátolja (CARVALHO 1968b).

c) *Promazin származékok hatása*

Prenilamin, rezepin és klórpromazin 3×10^{-5} M, az imipramin 3×10^{-4} M koncentrációban mind a Ca^{2+} felvétel, mind a Ca^{2+} ATPáz 50%-os gátlását okozza (BALZER és mtsai 1967, 1968a, b). E származékok lényegesen nem befolyásolják a Ca^{2+} felvétel kapacitását, az ATP-ADP kicserélődést, vagy az E ~ P egyensúlyi koncentrációját. Az ATPáz gátlása feltehetően az E ~ P

lebomlásának gátlásával áll összefüggésben. E származékok a foszfolipidek telítetlen zsírsavjaival kapcsolódnak, s így a membrán fluiditását módosítva csökkentik a transzport sebességét, lényegében nem befolyásolva a transzport kapacitását.

IRODALOM

- AGOSTINI, B. és HASSELBACH, W.: *Qad. Sclavo di Diagn.* **7**, 406 (1971).
 BALZER, H., MAKINOSE, M. és HASSELBACH, W.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exp. Path.* **257**, 7 (1967).
 BALZER, H., MAKINOSE, M. és HASSELBACH, W.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exp. Path.* **260**, 444 (1968a).
 BALZER, H., MAKINOSE, M., FIEHN, W. és HASSELBACH, W.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Exp. Path.* **260**, 456 (1968b).
 BANGHAM, A. D.: *Advan. Lipid Res.* **1**, 65 (1963).
 BONDANI, A. és KARLER, R.: *Pharmacologist* **8**, 184 (1966).
 BASTIDE, F., MEISSNER, G., FLEISCHER, S. és POST, R. L.: *J. Biol. Chem.* **248**, 8385 (1973).
 CARVALHO, A. P.: *J. Gen. Physiol.* **52**, 625 (1968b).
 CARVALHO, A. P.: *J. Gen. Physiol.* **51**, 427 (1968a).
 DEMEL, R. A. és JOOS, P.: *Chem. Phys. Lipids* **2**, 35 (1968).
 DEMEL, R. A., KINSKY, S. C., KINSKY, C. B. és VAN DEEMEN, L. L. M.: *Biophys. Biochim. Acta* **150**, 655 (1968).
 DEMEL, R. A., VAN DEEMEN, L. L. M. és PETHICA, B. A.: *Biophys. Biochim. Acta* **135**, 11 (1967).
 DRABIKOWSKI, W., DOMINAS, K. és DABROWSKA, M.: *Acta Biochim. Polonia* **13**, 11 (1966).
 DUGGAN, P. F. és MARTONOSI, A.: *J. Gen. Physiol.* **56**, 147 (1970).
 EBASHI, S.: In: „Conference on the Chemistry of Muscular Contraction” 89. o. Igaka-Shoin Ltd. Tokyo (1957).
 EBASHI, S.: *Arch. Biochem. Biophys.* **26**, 410 (1958).
 FIEHN, W. és HASSELBACH, W.: *Eur. J. Biochem.* **13**, 510 (1970).
 FINEAN, J. B. és MARTONOSI, A.: *Biochim. Biophys. Acta* **98**, 547 (1965).
 FUCHS, F., GERTZ, E. W. és BRIGGS, F. N.: *J. Gen. Physiol.* **52**, 955 (1968).
 GERGELY, J., KALDOR, S. és BRIGGS, F. N.: *Biochim. Biophys. Acta* **34**, 218 (1959).
 HARDWICKE, M. D. és GREEN, N. M.: *Eur. J. Biochem.* **42**, 183 (1974).
 HASSELBACH, W.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **137**, 1041 (1966).
 HASSELBACH, W. és ELFVIN, L. G.: *J. Ultrastruct. Res.* **17**, 598 (1967).
 HASSELBACH, W. és MAKINOSE, M.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **7**, 132 (1962).
 HASSELBACH, W. és MICALA, A.: *FEBS Letters* **26**, 20 (1972).
 HASSELBACH, W. és SERAYDARIAN, K.: *Biochem. Z.* **345**, 159 (1966).
 HEGYVÁRY, C. és POST, R. L.: *J. Biol. Chem.* **246**, 5234 (1971).
 HERZ, R. és WEBER, A.: *Fed. Proc.* **24**, 208 (1965).
 INESI, G., GOODMAN, J. és WATANABE, S.: *J. Biol. Chem.* **242**, 4637 (1967).
 KIELLEY, W. N. és MEYERHOF, O.: *J. Biol. Chem.* **183**, 391 (1950).
 KÖVÉR, A. és SZABOLCS, M.: *MTA Biológiai Osztály Közleményei* **18**, 143 (1975).
 KÖVÉR, A., SZABOLCS, M., CSABAI, A. és NAGY, Z.: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **9**, 349 (1974).
 LORAND, L., MOLNAR, J. és MOOS, C.: In: „Conference on the Chemistry of Muscular Contraction” 85. o. Igaka-Shoin Ltd. Tokyo (1957).
 LUZZATI, V., KOZYWICKI, G. T., RIVAS, E., REISS-HUSSON, F. és RAND, R. P.: *J. Gen. Physiol.* **51**, 37s (1968).
 MACLENNAN, D. H.: *J. Biol. Chem.* **245**, 4508 (1970).
 MANARY, J. F.: *Fed. Proc.* **25**, 1804 (1966).
 MARTONOSI, A.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **13**, 273 (1963).
 MARTONOSI, A.: *Fed. Proc.* **23**, 913 (1964).
 MARTONOSI, A.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **29**, 753 (1967).
 MARTONOSI, A.: *J. Biol. Chem.* **243**, 71 (1968a).
 MARTONOSI, A.: *Arch. Biochem. Biophys.* **125**, 295 (1968b).
 MARTONOSI, A.: *Biochim. Biophys. Acta* **150**, 694 (1968c).
 MARTONOSI, A.: *J. Biol. Chem.* **244**, 613 (1969a).
 MARTONOSI, A.: *Biophys. J.* **9**, A-96 (1969b).

- MARTONOSI, A.: In: „Biomembranes” (L. A. Manson ed.) **1**, 191 Plenum, New York (1971a).
MARTONOSI, A., BOLAND, R. és HALPIN, R. A.: Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology **37**, 455 (1972).
MARTONOSI, A., DONLEY, J. R. és HALPIN, R. A.: J. Biol. Chem. **243**, 161 (1968).
MARTONOSI, A., DONLEY, J. R., PUCCELL, A. S. és HALPIN, R. A.: Arch. Biochem. Biophys. **144**, 529 (1971).
MEISSNER, G.: Biochim. Biophys. Acta **298**, 906 (1973).
MEISSNER, G., FLEISCHER, S.: Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. **30**, Part II. of Two, 1227a (1971).
NAGAI, T., MAKINOSE, M., HASSELBACH, W.: Biochim. Biophys. Acta **43**, 223 (1960).
NORBY, J. G. és JENSEN, J.: Biochim. Biophys. Acta **233**, 104 (1971).
PANET, R. és SELINGER, Z.: Eur. J. Biochem. **14**, 440 (1970).
POST, R. L. és KUME, S.: J. Biol. Chem. **248**, 6993 (1973).
RAND, R. P. és LUZZATI, V.: Biophys. J. **8**, 125 (1968).
SELINGER, Z., KLEIN, M. és AMSTERDAM, A.: Biochim. Biophys. Acta **183**, 19 (1969).
SESSA, G. és WEISSMANN, G.: J. Lipid Res. **9**, 310 (1968).
SUMIDA, M. és TONOMURA, Y.: J. Biochem. (Tokyo) **75**, 283 (1974).
SZABOLCS, M., KÖVÉR, A.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **32**, Suppl. 74 (1967).
SZABOLCS, M., KÖVÉR, A. és KOVÁCS, L.: Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. **2**, 395 (1967).
WALTER, H. és HASSELBACH, W.: Eur. J. Biochem. **36**, 110 (1973).
WEBER, A.: J. Gen. Physiol. **52**, 760 (1968).
WEBER, A. és HERZ, R.: J. Gen. Physiol. **52**, 750 (1968).
WILLMER, E. N.: Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc. **36**, 368 (1961).
YU, B. P., DE MARTINIS, F. D. és MASORO, E. J.: J. Lipid Res. **9**, 492 (1968).