

### 3. FEHÉRJÉK ÉS RNS-EK TRANSPORTJA A SEJTMAG PÓRUSON KERESZTÜL

A sejtmag nincs teljesen elszigetelve a citoplazmától, néhány kismolekulájú anyag (pl. víz) passzív diffúzióval is átjuthat a magmembránon, a nagyobb molekulák transzportja azonban aktív folyamat. A fehérjék és RNS-ek transzportját a magpórusok szabályozzák. Ezek a membránfehérjék képezik az egyetlen csatornát a magmembránon, amelyeken molekulák juthatnak a sejtmagba be, vagy onnan kifelé. A magpórusok rendkívül összetett szerkezetűek, egyetlen csatornát 30 fehérje fészeség 465 molekulája alkot (bizonyos fehérjék több példányban is jelen vannak).

**DIA 1 IMPORT - fehérjék** A sejtmagba olyan speciális fehérjék kerülnek be, melyek N'-terminális végén ún. **NLS** (*nuclear localizing signal*) peptid szekvenciák helyezkednek el. Az NLS szekvenciákat a különféle importinoknak nevezett fehérjék ismerik fel, melyek, a felismerést követően elősegítik a fehérjék magba történő szállítását. Ha egy eredendően nem magi fehérje N'-terminális végére molekuláris genetikai módszerekkel NLS szignál szekvenciát illesztünk, az adott fehérje automatikusan a magba fog transzportálódni. Vizsgáljuk meg, hogy hogyan jut egy fehérje (cargo = szállított) a citoplazmából a sejtmagba. **1.** A citoplazmában az **importin  $\alpha$**  és **importin  $\beta$**  molekulák hozzákapcsolódnak a szállítandó fehérje NLS szekvenciájához, majd ezt követően az importin  $\beta$  kölcsönhatásba lép a magpórus komplex komponenseivel, ami az importin/cargo komplexet egy ma még nem ismert mechanizmus útján a sejtmagba juttatja. A folyamat ATP igényes. **2.** A sejtmagban lévő **Ran/GDP** molekula GDP (guanozin difoszfát)-jét a **RanGEF** (*Ran guanine nucleotide exchange factor*) faktor GTP (guanozin trifoszfát)-re cseréli le, létrehozván így az aktivált **Ran/GTP** molekulát. A Ran/GTP kölcsönhatásba lép az importin  $\beta$ -val, aminek hatására az importin/cargo komplex szétesik két importin molekulára és a szállított fehérjére. Tehát, ez a mechanizmus a cargo fehérjének a citoplazmából a sejtmagba való bejutását eredményezi. Ezzel a folyamatnak azonban még nincs vége, mert a transzport molekulákat újra hasznosítja a sejt. Ennek első lépése az importin  $\alpha$  molekula és az importin  $\beta$ -Ran/GTP komplex visszaszállítása a citoplazmába. A citoplazmában az importin  $\beta$ -Ran/GTP komplex GTP-jét a **Ran GAP** (*Ran GTP activating protein*) GDP-vé cseréli, ami a komplex importin  $\beta$ -ra és Ran/GDP-re való disszociációját idézi elő. A folyamat innentől a cargo belépésével, ismétlődik: az importin/cargo komplex a Ran-GDP-vel együtt a citoplazmába kerül, stb.

**DIA 2 EXPORT- fehérjék** A magból kifelé fehérjék és RNS-ek szállítódnak. A fehérjék N'-terminálisán ún. **NES** (*nuclear export signal*) peptid szekvenciák helyezkednek el. Ezeket a leucinban gazdag szekvenciákat ismerik fel az exportinok, mely molekulák a továbbiakban elősegítik a cargo fehérjék sejtmagból való kijutását a citoplazmába. A sejtmagban az exportinok kapcsolódnak a Ran/GTP-vel és a cargo fehérjével, majd ez a komplex áthalad a mag pórus komplexen, ahol a Ran GAP a Ran/GTP GTP molekuláját defoszfórilálja (GDP-vé alakítja), ami a hármas komplex disszociációját okozza. Az RNS-ek rendszerint a sejtmagból kifelé szállítódnak a Ran/GTP-n alapuló mechanizmussal, kivéve az mRNS-ek, melyeket a **mRNS exporter komplex** szállít ki a sejtmagból. Az RNS-ek mindig fehérjével alkotott komplex (RNP; ribonukleoprotein) formájában hagyják el a sejtmagot, ahol az exportin a fehérje komponens NES szignálját ismeri fel. A citoplazmában a mRNS-ek önállóan szállítódnak (zip kód!).

**DIA 3 EXPORT - mRNS-ek** (a) Az mRNS–hnRNP protein komplex\* (mRNP) 5' vége kapcsolódik a cap-kötő komplexszel (*cap-binding complex*; CBC), amely áthalad a magpórus komplexen. (b) A NES szekvenciát nem tartalmazó hnRNP-k nem tudnak áthaladni a magpóruson, s így a hozzájuk kapcsolódó mRNS-ek is a sejtmagban maradnak. A NES szekvenciával rendelkező hnRNP molekulák (exportinok) a kapcsolódó RNS-el viszont kijutnak a pórusokon keresztül a citoplazmába. (c) A citoplazmában RanGAP stimulálja a Ran-GTP GTP-jének GDP-vé való hidrolízisét, amely a mRNS-ek exportinokról való disszociációját okozza. Az exportinok, ezt követően, visszakerülnek a sejtmagba). Az így felszabadult mRNS-ek citoszolikus mRNP proteinekkel kapcsolódnak, melyek egyik típusa a poli(A)-kötő fehérje (*polyA-binding protein*, PABP), mely a mRNS 3'-végén lévő poli(A) farokhoz kapcsolódik.

## TRANSZPORTFOLYAMATOK – 3. Sejtmagi transzport

---

**Megjegyzések a hnRNP-proteinekkal kapcsolatban:** a még nem érett RNS-eket általánosan pre-RNS-eknek (pre-tRNS, pre-rRNS, pre-mRNS, pre-miRNS, stb.) nevezzük. A pre-mRNS-ek léteznek egy másik elnevezése is, ez a hnRNS. A ribonukleoproteinek (RNP-k) olyan fehérjék, amelyek, a fehérje lánc mellett, kis nem-kódoló RNS-eket is tartalmaznak. Azokat az RNP-eket nevezik hnRNP-nek, amelyek pre-mRNS-eket, vagy mRNS-eket kötnek meg (a nem-kódoló RNS-ek mellett). A hnRNP – mRNS komplexet nevezzük mRNP komplexnek.