

文章编号:1005-6947(2007)06-0581-03

· 文献综述 ·

多种功能的蛋白超家族——ABC 家族

李高鹏, 叶露 综述 陈孝平 审校

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 肝脏外科中心, 湖北 武汉 430030)

摘要: ATP 结合盒式蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC)家族是存在于所有生物中的一组 ATP 结合转运蛋白, 主要从事胞内外的物质转运。早期认为该家族主要与肿瘤细胞的多药耐药有关, 近年来发现其在各个器官表现出多种其他重要病理和生理功能。笔者就 ABC 家族对机体的生理和病理功能的研究进展进行综述。
[中国普通外科杂志, 2007, 16(6): 581-583]

关键词: ATP 结合盒式蛋白; 多药耐药; 蛋白 综述文献

中图分类号: R341

文献标识码: A

ATP 结合盒式蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC)是古老而庞大的家族。ABC 成员之间具有很多共性, 如相似的物质转运功能和结构。但随着基因的不断进化, 成员之间又产生许多不同点, 表现在家族特征的各个方面, 如结构、功能、器官分布与亚细胞定位等。因此, 了解 ABC 家族成员的共性和不同点, 对认识这个家族对机体的生理和病理作用意义重大。笔者仅就 ABC 家族对机体的生理和病理功能作一综述。

1 结构特点与作用方式

作为广泛存在的转运蛋白^[1], ABC 家族的共同特点是可以结合 ATP, 其作用方式为转膜蛋白在跨膜区组成通道, 胞浆内的 ATP 结合区在 Mg²⁺ 参与下水解 ATP 完成底物跨膜转运^[2]。这种共同点系由该家族成员类似的结构——转运子所决定的。转运子包括两种形式: 全转运子和半转运子。全转运子占大多数, 通常含有 4 个结构域, 2 个为由 6 个跨膜肽段组成的疏水性结构域(MSD), 以某种形式形成运输路线的转膜蛋白; 另 2 个为含有 ATP 结合位点的高度

保守亲水性结构域(NBD)。较特殊的全转运子, 如多药耐药相关蛋白 1(MRP1), 由 3 个跨膜区和 2 个 ATP 结合位点构成 MSD1-MSD2-NBD1-MSD3-NBD2 结构。最近还发现具有 1 个跨膜区和 2 个 ATP 结合位点的 ABCE1^[3]。半转运子如 ABCG2, ABCG5, ABCG8 等仅含有 1 个 ATP 结合位点和 1 个跨膜区^[2]。半转运子通过形成二聚体或多聚体来实现功能。这种二聚体可为同二聚体, 又可为异二聚体。不同的单体还可以在表达和纯化时提高相互的稳定性^[2]。总之, 各转运子之间的氨基酸序列上虽有同源性, 但结构差异巨大。这种差异可能对 ATP 的结合、水解和底物转运产生影响, 但并不影响相互发挥协同作用。

2 成员及亚家族分类

自 1976 年 Juliano 在耐药仓鼠卵巢细胞中发现第一个成员多药耐药蛋白 1(Mdr1)以来, 一直未找到其他成员。直至 1992 年 Cole 才发现 MRP1, 1998 年 Doyle 发现乳腺癌耐药蛋白(BCRP), 随着多药耐药研究的不断深入, 类似结构和功能成员的逐渐增加形成一个庞大的家族。Dean 对此作出了巨大贡献, 他将人类 ABC 家族的成员由 12 个提高到 33 个, 并于 2004 年又发现了 3 个鼠的 ABC 成员, 即 Abca14, Abca15 和 Abca16^[4]。目前所有人类 ABC 家族按照编码保

守的 ATP 结合区域的核酸和蛋白序列的同源性分成 48 个成员。不同成员之间表达并无相关性, 但在功能上却有协同性, 如研究发现 BCRP 的表达在 P-GP 基因敲除的小鼠的脑毛细血管中表达高于正常小鼠。亚家族的分类还存在分歧, 按照蛋白质的线性序列分 8 个亚家族, 即 ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF, ABCG, ANSA; 而 Dean 应用系统进化分析法按照基因结构和氨基酸的排列将它们分成 7 个亚家族, 即 ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF 和 ABCG。

3 在机体内的分布

ABC 家族在机体广泛分布, 多种组织, 如胎盘、脑、前列腺、小肠、睾丸、卵巢、结肠、肝、肺及腺体等, 都有其成员的表达。其中在以重要屏障如胎盘屏障、血脑屏障及静脉内皮中的表达最高。Scheffer 发现 BCRP 主要在某一排泄器官如肝小管、肠道上皮细胞、肾、乳腺导管和肺表达。关于 ABC 家族的亚细胞定位, 目前认为大多成员位于胞膜, 少数位于胞内膜。其规律是: 全转运子主要位于胞膜而半转运子除 BCRP 外都位于胞内膜。此外, 少数成员的亚细胞分布会随着组织类型而变化, 如 MRP1 主要位于正常细胞的内质网、高尔基体和胞质运输囊泡等胞内膜, 而在恶变细胞则主要定位于胞膜, 原因不详。

收稿日期: 2006-11-22;

修订日期: 2007-03-09。

作者简介: 李高鹏, 男, 山西运城人, 华中科技大学同济医院博士, 主要从事肝癌多药耐药及纳米医学方面的研究。

通讯作者: 陈孝平 E-mail: chenxp@medmail.com.cn

4 生理作用

ABC 家族作为在原核和真核生物都表达的最古老和分布最广泛的家族,主要有以下重要生理功能。

4.1 保护作用

药物和毒物对机体的代谢和内环境会产生巨大影响。ABC 家族在保护机体使其免受或降低干扰对其影响方面发挥着重要作用。(1)对药物影响:通过影响药物的吸收和分布,促使药物通过胆汁、尿液和粪便等多途径的排泄而影响其动力学和疗效。Zamek^[5]证实 BCRP 在大鼠胆汁中对硫酸扑热息痛的排泄起主要作用。Merino^[6]在小鼠和人体发现咪喃妥因主要通过 BCRP 分泌到乳汁中。在血液系统发现外周单个核细胞高表达的多种 ABC 家族可以防止细胞分化过程受药物的干扰,而这种高表达并不影响物质如叶酸的生理供给,而过低表达则可能致病^[7]; (2) 毒物方面:人体各个器官的 ABC 家族都可以参与排毒,其中以 BCRP 作用最强^[8]。在消化系统,肠道上皮和胆管上皮的 BCRP 可以通过减少吸收^[9]和增加排泄食物中的致癌物 2-氨基-1-甲基-6-苯基氨基吡啶的来保护机体。Van^[8]也发现许多有毒物质如杂环胺,喹啉以及强烈致肝癌物质黄曲霉毒素都是 ABC 家族的底物,高表达 ABC 能显著减少体内和细胞内的毒物浓度。Mizuno^[10]发现,在泌尿系统 BCRP 可以增加有机硫化物 E3040S 和 4MUS 在尿中的排泄。

4.2 物质交换和排泄

胎盘作为母体和胎儿物质交换的器官,对于胎儿的发育至关重要,由胎儿产生的胆汁生成剂、胆色素等毒物必须由母体和胎肝协同清除。这一过程是:有机阴离子转运蛋白和 BCRP 等多种 ABC 家族成员协同转运毒物入母血再由母肝代谢。当正常的排泄受阻时,毒物在胎肝、胎盘和母肝三者的聚集导致氧化应激和凋亡,对胎儿的发育甚至妊娠都有影响^[11]。成人产生的多种内源性物质或代谢产物,如 17-雌二醇、硫酸脱氢表雄酮、叶酸,叶绿素的分解产物如脱镁叶绿甲酯酸、二甲基苯基吡唑

酮等的进出细胞均系通过 ABC 家族来完成。Dean 认为细胞内外多种营养物质,如蛋白、多肽、糖类及代谢产物等多种疏水性物质的转运都有 ABC 家族参与。

4.3 物质代谢和细胞分化

ABC 家族在物质代谢中和细胞分化中具有重要作用。原卟啉症 IX 在红细胞的分化中发挥重要作用,是 ABC 家族的底物^[12]。Zhou^[13]发现 BCRP 可在红细胞分化过程中调控原卟啉 IX 的水平,其表达或活性过低将导致红细胞源性原卟啉症的发生,严重可能发生进行性原卟啉症。Chen 等^[3]也发现 ABCE1 参与翻译启动复合物的形成,通过抑制蟾蜍的 ABCE1,则其发育停留在原始胚胎阶段。提示 ABC 家族在细胞分化和生物发育中有重要作用。

5 病理作用

5.1 多药耐药

自 Mdr1 基因被发现以来,该家族一直被认为是引起多药耐药的主要蛋白。参与肿瘤多药耐药的主要成员有 ABCB, ABCC, ABCG 等亚家族。ABCB 亚家族中研究最深入的是 ABCB1,为位于 7q21.1 的 Mdr1 基因编码。临床观察发现, Mdr1 基因的表达在不同类型肿瘤中是普遍的,而且与化疗效果密切相关,几乎所有肿瘤的化疗产生的多药耐药总伴随着肿瘤中 Mdr1 的表达水平升高,约一半的肿瘤在化疗前便有 Mdr1 基因表达,化疗后复发的病例 Mdr1 基因表达则更高。ABCC 又称为多药耐药相关蛋白亚家族,包括 MRP1-12,其中 MRP1-5 蛋白属于药物转运蛋白。目前研究最多的是 MRP1,为位于染色体 16q13.1 上,编码 190kD 糖蛋白,底物为 ATP 和异物性 GSH 耦合物。表达 MRP1 的肿瘤细胞也具有药物的膜外排泵作用,主要和肺癌多药耐药有关。ABCG 亚家族耐药研究最多的是 ABCG2,其基因定位于染色体 4q22,全长 66 kb,表达 72.6 kD 蛋白 BCRP。发现在多种组织(如乳腺、结肠、胃、肺、卵巢癌及白血病)来源的由多种药物如阿霉素和 TPT 等诱导的耐药细胞系中,其 BCRP 的高表达

与耐药程度呈正相关。Aronica^[14]发现 BCRP 在脑肿瘤高度表达,提示了此分子在脑肿瘤多药耐药方面的重要作用。临床资料也证明,个体间化疗敏感性的差异与 BCRP 的表达和表型有关^[15-16]。总之,引起多药耐药的 ABC 家族成员很多,不同成员间表达并无相关,且有可相互重叠的不同底物谱,在多药耐药中可发挥协同作用。

5.2 其他疾病

由于 ABC 家族在各个组织中发挥广泛的生理功能,基因的突变可以引起或促发许多遗传病,如囊性纤维病、脑白质肾上腺萎缩症、视网膜进行性变、胆固醇和胆汁的分泌缺陷等,并且越来越多地参与到许多复杂疾病的发生中。Bernstein^[17]研究发现 ABCA4 的变异和与年龄相关的黄斑退化性改变有关。最新的研究^[18]也发现,ABCA3 的突变导致新生儿肺表面活性剂中的磷酸卵磷脂缺乏,引起致死性的表面活性剂缺乏症。

6 展望

由于 ABC 家族成员的不断发现和功能的不断深入研究,其研究热点已由早期单纯的多药耐药转移为全方位的功能研究,包括生理功能、遗传疾病等。但由于群体的庞大和功能的复杂,许多问题尚待进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Annilo T, Chen ZQ, Shulenin S, et al. Evolution of the vertebrate ABC gene family: analysis of gene birth and death [J]. *Genomics*, 2006, 88(1): 1-11.
- [2] Wang Z, Stalcup LD, Harvey BJ, et al. Purification and ATP hydrolysis of the putative cholesterol transporters ABCG5 and ABCG8 [J]. *Biochemistry*, 2006, 45(32): 9929-9939.
- [3] Chen ZQ, Dong J, Ishimura A, et al. The essential vertebrate ABCE1 protein interacts with eukaryotic initiation factors [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(11): 7452-7457.
- [4] Chen ZQ, Annilo T, Shulenin S, et al. Three ATP-binding cassette transporter genes, Abca14, Ab-

- ca15, and Abca16, form a cluster on mouse Chromosome 7F3 [J]. *Mamm Genome*, 2004, 15 (5): 335 - 343.
- [5] Zamek-Gliszczynski MJ, Hoffmaster KA, Tian X, *et al.* Multiple mechanisms are involved in the biliary excretion of acetaminophen sulfate in the rat: role of Mrp2 and Bcrp1 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33 (8): 1158 - 1165.
- [6] Merino G, Jonker JW, Wagenaar E, *et al.* The breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) affects pharmacokinetics, hepatobiliary excretion, and milk secretion of the antibiotic nitrofurantoin [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67 (5): 1758 - 1764.
- [7] Rhee MS, Schneider E. Lack of an effect of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) overexpression on methotrexate polyglutamate export and folate accumulation in a human breast cancer cell line [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 69 (1): 123 - 132.
- [8] van Herwaarden AE, Wagenaar E, Karnekamp B, *et al.* Breast cancer resistance protein (Bcrp1/Abcg2) reduces systemic exposure of the dietary carcinogens aflatoxin B1, IQ and Trp-P-1 but also mediates their secretion into breast milk [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27 (1): 123 - 130.
- [9] Ebert B, Seidel A, Lampen A. Identification of BCRP as transporter of benzo[a]pyrene conjugates metabolically formed in Caco-2 cells and its induction by Ah-receptor agonists [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26 (10): 1754 - 1763.
- [10] Mizuno N, Suzuki M, Kusuhara H, *et al.* Impaired renal excretion of 6-hydroxy-5, 7-dimethyl-2-methylamino-4-(3-pyridylmethyl) benzothiazole (E3040) sulfate in breast cancer resistance protein (BCRP1/ABCG2) knockout mice [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32 (9): 898 - 901.
- [11] Marin JJ, Macias RI, Briz O, *et al.* Molecular bases of the excretion of fetal bile acids and pigments through the fetal liver-placenta-maternal liver pathway [J]. *Ann Hepatol*, 2005, 4 (1): 70 - 76.
- [12] Loscher W, Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family [J]. *NeuroRx*, 2005, 2 (1): 86 - 98.
- [13] Zhou S, Zong Y, Ney PA, *et al.* Increased expression of the Abcg2 transporter during erythroid maturation plays a role in decreasing cellular protoporphyrin IX levels [J]. *Blood*, 2005, 105 (6): 2571 - 2576.
- [14] Aronica E, Gorter JA, Redeker S, *et al.* Localization of breast cancer resistance protein (BCRP) in microvessel endothelium of human control and epileptic brain [J]. *Epilepsia*, 2005, 46 (6): 849 - 857.
- [15] Sparreboom A, Gelderblom H, Marsh S, *et al.* Diflomotecan pharmacokinetics in relation to ABCG2 421C > A genotype [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 76 (1): 38 - 44.
- [16] Uggla B, Stahl E, Wagsater D, *et al.* BCRP mRNA expression v. clinical outcome in 40 adult AML patients [J]. *Leuk Res*, 2005, 29 (2): 141 - 146.
- [17] Bernstein PS, Leppert M, Singh N, *et al.* Genotype-phenotype analysis of ABCR variants in macular degeneration probands and siblings [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43 (2): 466 - 473.
- [18] Garmany TH, Moxley MA, White FV, *et al.* Surfactant composition and function in patients with ABCA3 mutations [J]. *Pediatr Res*, 2006, 59 (6): 801 - 805.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

近来本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用,为了维护本刊的声誉和广大读者的利益,本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。