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。

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

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结合 ATP, 其作用方式为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相互稳定[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。
4 生理作用

ABC 家族作为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其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，促使药物通过细胞膜、尿液和粪便等多途径的排泄而影响其动力学和疗效。Zamek 等证实 BCRP 在大鼠肝中对硫酸普洛托的排泄起重要作用。Merino 等在小鼠和人体发现转录因子通过增加 BCRP 表达和分泌而影响其生理影响。(2) 药物方面：人体各个器官的 ABC 家族都可参与药理，其中以 BCRP 作用最强。在消化系统，肠道上皮和胆管上皮的 BCRP 可以通过减少吸收和增加排泄食物中的致癌物 2-氨基-1-甲基-6-苯基亚胺和苯并(a)芘]的保护作用。(3) 增加基因突变和药物的表达和表型。Mizuno 等在家庭系统，肠道上皮和胆管上皮的 BCRP 可以通过增加有机硫化物 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，由胎儿产生的胎盘间隙、细胞色素等物质必须由母体和胎儿共同清除。这一过程是：有机阴离子转运蛋白和 ABCR 等多种 ABC 家族成员协同转运毒物在母体代谢再由母体代谢。当正常的排泄受阻时，毒物在胎盘间和胎儿三者中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。成人产生的多种内源性物质如尿酸和尿酸等的清除细胞均通过 ABC 家族来完成。Dean 等认为细胞内外多种营养物质，如蛋白、肽类和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 IX 在红细胞的分化中发挥重要作用，是 ABC 家族的底物。Zhou 等发现 BCRP 可在红细胞分化过程中调控原卟啉 IX 水平，其表达或活性过低将导致红细胞毒性原卟啉 IX 的生成，严重可能产生进行性原卟啉 IX。Chen 等发现 ABCE1 参与翻译起始复合物的形成，通过抑制翻译的 ABCE1，则其表达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具有重要作用。

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原因。参与肿瘤多药耐药的主要成员有 ABCB、ABCC、ABCG 等家族。ABCB 家族成员可与药物结合，ABC 家族成员可与药物结合。Van 等也发现许多有药物如环己烯、喹啉以及强烈致肿瘤物黄曲霉素等都是 ABC 家族的底物，高表达 ABC 可能降低体内和细胞内的药物浓度。Mizuno 等在家庭系统，肠道上皮和胆管上皮的 BCRP 可以增加有机硫化物 E3040S 和 4MUS 在尿中的排泄。

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性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：

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，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。

2. 作者接到收稿回执后满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，立即退稿，并对《中国普通外科杂志》所刊载的同一作者、同一题目、同一内容的论文进行全部撤稿。

5. 一稿两用一经证实，取消在《中国普通外科杂志》所刊载的同一作者、同一题目、同一内容的论文的刊用，对《中国普通外科杂志》所刊载的同一作者、同一题目、同一内容的论文进行全部撤稿。

6. 一稿两投一经证实，将择期在《中国普通外科杂志》刊出作者姓名、单位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《中国普通外科杂志》发表。

7. 一稿两用一经证实，将择期在《中国普通外科杂志》刊出作者姓名、单位及该论文系重复发表的通告，对该作者所撰写的论文，2年内拒绝在《中国普通外科杂志》发表。