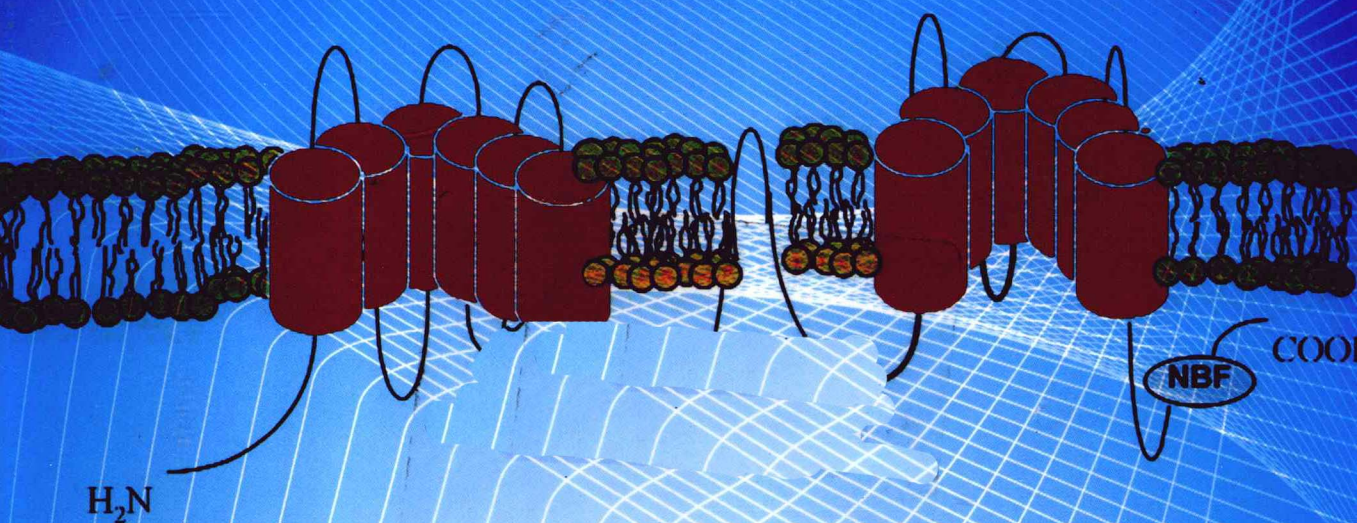


ATP 结合盒转运体 基础与临床

主 编 唐朝克 姜志胜



科学出版社

ATP

结合盘转运体

基础与临床

王 强 张 颖 张 颖



鲍林春前进英才基金资助出版

ATP 结合盒转运体 基础与临床

主 编	唐朝克	姜志胜
副主编	易光辉	王 佐
	危当恒	尹 凯

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

ATP 结合盒(ABC)转运体是动脉粥样硬化、恶性肿瘤等临床疾病防治的重要靶点,其理论和机制问题值得深入探讨。本书内容涵盖 ABC 转运体的结构、功能、表达调控、底物结合特点及其与疾病的关系等方面,系统阐述了 ABC 转运体的基本理论及其在疾病预防和治疗中的应用进展,并全面介绍了生物体 ABC 转运体的研究成果和发展方向。

本书在内容上强调基础与临床的结合、生物学技术与医药科学的交叉,既可作为本领域研究者的指导用书,也可作为广大临床工作者和医学生的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

ATP 结合盒转运体基础与临床 / 唐朝克,姜志胜主编. —北京:科学出版社, 2011. 10

ISBN 978-7-03-032471-9

I. A… II. ①唐… ②姜… III. ①结合蛋白-基础理论 ②结合蛋白-临床应用-研究 IV. Q513

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 201846 号

责任编辑:康丽涛 / 责任校对:张小霞

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011 年 10 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2011 年 10 月第一次印刷 印张: 24 3/4

印数: 1—1 000 字数: 576 000

定价:128.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《ATP 结合盒转运体基础与临床》

编者名单

主 编 唐朝克 姜志胜

副主编 易光辉 王 佐 危当恒 尹 凯

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈五军	南华大学心血管病研究所
顾洪丰	南华大学生理学教研室
姜 津	南华大学心血管病研究所
姜志胜	南华大学心血管病研究所
刘晓艳	湖南益阳医学高等专科学校生理学教研室
刘 行	南华大学心血管病研究所
路 倩	南华大学心血管病研究所
吕运成	南华大学人体解剖学教研室
莫中成	南华大学组织学与胚胎学教研室
欧 翔	中南大学湘雅二医院内分泌科
欧阳新平	南华大学生理学教研室
孙少卫	南华大学生命科学研究中心
唐朝克	南华大学心血管病研究所、生命科学研究中心
唐雅玲	南华大学心血管病研究所
王 婧	南华大学公共卫生学院
王 佐	南华大学心血管病研究所
危当恒	南华大学心血管病研究所
夏艺萍	南华大学护理学院
易光辉	南华大学心血管病研究所
尹 凯	南华大学诊断学教研室
于小华	南华大学护理学院
赵国军	南华大学组织学与胚胎学教研室
周寿红	南华大学生理学教研室

序

随着人们物质生活水平的提高和医学技术的发展,以心脑血管疾病和恶性肿瘤为代表的慢性代谢性疾病的防治成为当前亟待解决的主要医学问题。ATP 结合盒(ABC)转运体在细胞功能调节和物质代谢中起着关键作用。例如,ABCA1/ABCG1 与脂质转运、ABCC 与药物代谢等密切相关,而这些功能对动脉粥样硬化、恶性肿瘤等临床疾病的防治又至关重要。对大多数人而言,ABC 转运体还比较陌生,在这种形势下,迫切需要一本系统阐述 ABC 转运体结构、功能和临床研究进展的工具书。因此,唐朝克教授主编的《ATP 结合盒转运体基础与临床》一书应运而生,将及时解决这一需求。本书系统总结了 ABC 转运体的基础与临床研究的进展,具有重要的参考和临床应用价值。

本书的内容非常丰富,分 3 个部分全面介绍了 ABC 转运体的基础与临床进展:基础篇主要介绍 ABC 转运体的分类、结构、底物和功能等基本理论和观点;临床篇主要介绍 ABC 转运体与临床肿瘤、脂质代谢、动脉粥样硬化、囊性纤维化和眼疾病等的关系,为临床工作者认识和治疗该类疾病提供新的思路;专题篇主要介绍细菌、真菌以及具有特殊结构和功能的 ABC 转运体(如过氧化物酶体 ABC 转运体、线粒体 ABC 转运体等),反映了该类蛋白的最新研究成果。

本书的主编及各章节的作者均从事 ABC 转运体及其相关研究工作多年,研究成果颇丰,书中内容除参考大量国内外文献之外,还融合了自身的研究成果和独到见解。全书共 31 章,约 60 万字,内容全面,资料新颖,基础与临床联系紧密,具有很强的实用价值。相信本书的出版将为相关科研、临床人员全面认识 ABC 转运体和与其相关的临床疾病提供重要的参考。我相信,本书的出版对我国 ABC 转运体及其相关领域研究的发展必将起到重要的推动作用,因此予以推荐!

杨永宗

中国动脉粥样硬化委员会主任委员
国际动脉粥样硬化委员会中国分会主席
《中国动脉硬化》杂志主编
2011 年 3 月

前言

ATP 结合盒(ABC)转运体介导多种分子的跨膜转运,而且还参与了多种细胞的生长、分化及细胞对外界刺激的反应等。因此,ABC 转运体在体内物质代谢、细胞分化等生理和病理过程中起着重要作用。近年来,随着基础研究和临床研究的深入开展,人们对 ABC 转运体的结构、功能、作用机制等有了进一步的了解。临床上也发现许多疾病(如脂代谢紊乱、动脉粥样硬化、恶性肿瘤和某些遗传性疾病等)的发生、发展和治疗与 ABC 转运体密切相关。因此,积极开展 ABC 转运体的基础与临床研究,对于阐明这些疾病的发生机制及探讨相应的防治策略具有重要的意义。

尽管关于 ABC 转运体的研究在我国已开展了十余年,但是目前尚无一部完整的书籍来专门阐述 ABC 转运体的结构、功能及其临床研究进展。ABC 转运体是一组跨膜蛋白,由 7 个亚家族,共 49 个成员组成。ABC 转运体在结构上具有高度保守的 ATP 酶域,可结合并水解 ATP 酶,从而为许多的生物学过程提供能量。ABC 蛋白一般具有四个结构域:两个疏水的跨膜域和两个含有 ATP 结合元件的亲水性胞内域。ABC 蛋白与体内多种分子,如氨基酸、脂质、无机离子、多肽、糖类、药物等的跨膜转运密切相关。因此,ABC 基因突变表现出脂代谢紊乱、离子通道开放或关闭障碍、动脉粥样硬化和肿瘤耐药等多种病理生理学特点。而且,ABC 转运体参与细胞的生长与分化,与干细胞更新、肿瘤的发生等密切相关;另外,ABC 转运体参与调节细胞对外界环境刺激的反应,实验敲除某些 ABC 基因或某些导致 ABC 基因突变的遗传性疾病表现出炎症激活、氧化应激失常的状态,因此对于一些慢性炎症疾病的防治具有重要意义。随着对 ABC 转运体功能和作用机制研究的深入,近年来研究者建立了多种以 ABC 转运体为靶点的疾病防治策略。因此,本书将强调基础研究与临床应用的结合,以及生物学技术与医药科学的交叉,从而从多层面和多学科交叉的角度呈现 ABC 转运体的研究现状。

本书主要分为三大部分:第一篇为基础篇,介绍 ATP 结合盒转运体的基因、结构、功能等基本理论;第二篇为临床篇,介绍 ATP 结合盒转运体的多药耐药性,ATP 结合盒转运体与动脉粥样硬化、眼疾病、囊性纤维化等临床疾病的关系;第三篇为专题篇,介绍线粒体中的 ATP 结合盒转运体、抗原提呈相关转运体、ATP 结合盒转运体 A1、ATP 结合盒转运体 G1 等 ABC 家族中与疾病密切相关的几种蛋白。

本书内容全面,适用于从初学者到已经投身于本研究领域的不同水平的学者,旨在为他们提供全面认识、探讨和启发 ABC 转运体研究的平台和工具。也希望本书能够给医学研究生、各级基础研究者和临床医师提供有价值的参考。因本书的编者大多为中青年科技工作者,受学术水平和编写时间的限制,错误之处在所难免,诚挚欢迎同行专家和读者批评指正。

最后,衷心感谢鲍林春前进英才基金对本书出版的资助。

编者
2011 年 5 月

目 录

第一篇 基 础 篇

第一章 ATP 结合盒转运体概况	(3)
第一节 ABC 转运体与跨细胞膜转运	(3)
第二节 ABC 转运体的底物	(4)
第三节 ABC 转运体的组成与结构	(5)
第四节 ABC 转运体的结构与机制	(6)
第五节 小结	(7)
第二章 ATP 结合盒转运体的分类	(10)
第一节 概述	(10)
第二节 ATP 结合盒转运体系统的分布与分类	(10)
第三节 生物有机体中的 ATP 结合盒转运体家族	(13)
第三章 ATP 结合盒转运体的分子结构	(27)
第一节 概述	(27)
第二节 NBD 的结构	(27)
第三节 完整的 ATP 结合盒转运体结构	(30)
第四节 运输过程中 Pgp TMD 的构象变化	(34)
第五节 小结	(34)
第四章 ATP 结合盒转运体的膜拓扑结构	(38)
第一节 概述	(38)
第二节 方法学	(38)
第三节 ATP 结合盒转运体的细胞膜拓扑结构	(39)
第四节 小结	(42)
第五章 ATP 结合盒转运体的结构研究进展	(44)
第一节 概述	(44)
第二节 ATP 结合盒转运体的结构研究	(45)
第三节 ATP 结合盒转运体的蛋白质表达	(45)
第四节 ATP 结合盒转运体的蛋白质纯化	(46)
第五节 蛋白质结晶	(47)
第六节 晶体学分析	(47)
第七节 结构描述	(48)
第八节 可能的翻转机制	(50)
第六章 ATP 结合盒转运体的构象与功能	(54)
第一节 概述	(54)
第二节 P-糖蛋白和其他 ABC 转运体的催化作用	(54)
第三节 P-糖蛋白构象变化的研究方法	(56)
第四节 其他 ABC 转运体的构象变化	(60)

第五节 ABC 转运体各结构域间的相互作用	(63)
第七章 ABC 蛋白的底物结合位点	(67)
第一节 概述	(67)
第二节 ATP 结合盒转运体识别的底物特点	(67)
第三节 ATP 结合盒转运体底物结合位点的定位和数目	(70)
第四节 底物结合位点的结构和功能特点	(73)
第五节 底物结合位点和核苷酸结合域的偶联	(74)
第六节 ATP 结合盒转运体的转运周期	(78)
第七节 小结	(79)
第八章 周质结合蛋白的分子结构和功能	(81)
第一节 概述	(81)
第二节 PBP 结构及其与底物的结合	(81)
第三节 配体结合	(83)
第四节 PBP 与膜组分的相互作用	(86)
第五节 周质结合蛋白的进化	(88)
第六节 PBP 相关蛋白	(88)
第七节 小结与展望	(89)
第九章 渗透压调节的 ATP 结合盒转运体的结构与功能	(95)
第一节 概述	(95)
第二节 相容性溶质蓄积的原理	(96)
第三节 渗透调节性 ABC 转运体的结构分析	(96)
第四节 渗透压对 ABC 转运体编码基因表达的调节作用	(99)
第五节 小结与展望	(103)

第二篇 临 床 篇

第十章 临床肿瘤相关的 ATP 结合盒转运体	(109)
第一节 概述	(109)
第二节 ABC 转运体在抗肿瘤药物耐药中的潜在作用	(109)
第三节 ABC 转运体在恶性肿瘤中的表达	(112)
第四节 ABC 转运体在恶性肿瘤多重耐药治疗中的进展	(115)
第五节 小结与展望	(119)
第十一章 多药耐药性蛋白 1(MRP1/ABCC1)	(121)
第一节 概述	(121)
第二节 MRP1 的特点	(123)
第三节 MRP1 的临床相关性	(134)
第十二章 阴离子缀合物输出蛋白(MRP2/ABCC2)	(141)
第一节 概述	(141)
第二节 顶端膜缀合物输出泵的分子特征	(141)
第三节 MRP2 在极性细胞的定位和组织分布	(142)
第四节 MRP2 的功能分析和底物特异性	(143)
第五节 MRP2 的解毒和药物抵抗效应	(143)
第六节 MRP2 基因的突变	(144)

第七节	MRP2 基因表达的调节	(144)
第八节	小结	(145)
第十三章	多药耐药性蛋白 3~7	(150)
第一节	概述	(150)
第二节	MRP3	(150)
第三节	MRP4	(152)
第四节	MRP5	(154)
第五节	MRP6	(155)
第六节	MRP7	(156)
第十四章	ATP 结合盒转运体在脂质转运中的作用	(159)
第一节	概述	(159)
第二节	MDR1 P-糖蛋白(ABCB1)及其介导的脂质转运	(159)
第三节	ATP 结合盒转运体介导的脂质类似物转运	(160)
第四节	ABCB4 介导的磷脂酰胆碱转运	(161)
第五节	ABC 转运体介导的固醇转运	(165)
第十五章	ATP 结合盒转运体 A1 在脂质代谢中的作用	(169)
第一节	ABCA1 和相关转运体的结构特征	(169)
第二节	ABCA1 的生理功能	(171)
第三节	ABCA1 的调节	(174)
第四节	细胞内胆固醇流出各条途径的作用	(176)
第五节	ABCA1 的基因突变与单核苷酸多态性	(177)
第六节	ABCA1 与动脉粥样硬化	(182)
第十六章	ABCA1 是炎症与胆固醇逆向转运的分子连接	(191)
第一节	概述	(191)
第二节	调节 ABCA1 表达的炎症因子和蛋白质	(191)
第三节	内毒素血症调节 ABCA1 的表达	(194)
第四节	ABCA1 调节炎症反应的新功能	(194)
第五节	小结与展望	(196)
第十七章	抗原提呈相关转运体	(199)
第一节	概述	(199)
第二节	TAP 的结构	(201)
第三节	TAP 的功能	(203)
第四节	TAP 与免疫逃逸	(206)
第五节	小结	(208)
第十八章	磺脲类药物受体相关的 K_{ATP} 通道	(212)
第一节	概述	(212)
第二节	K_{ATP} 通道的结构与表达	(212)
第三节	K_{ATP} 通道的组装与调节	(213)
第四节	K_{ATP} 通道的功能	(215)
第五节	K_{ATP} 通道与临床疾病	(216)
第六节	小结与展望	(218)
第十九章	ATP 结合盒转运体与眼科疾病	(220)

第一节	概述	(220)
第二节	ABCA4 的结构与功能	(220)
第三节	ABCA4 与视网膜营养不良	(222)
第四节	ABCA4 与年龄相关性黄斑变性	(223)
第五节	ABCC6 与弹性假黄瘤	(224)
第六节	小结与展望	(224)
第二十章	囊性纤维化跨膜传导调节体 (ABCC7)	(226)
第一节	CFTR 突变引起囊性纤维化	(226)
第二节	CFTR 的结构	(227)
第三节	CFTR 是一种上皮氯化物通道	(229)
第四节	CFTR 通道孔	(231)
第五节	Ser/Thr 磷酸化激活通道	(232)
第六节	CFTR 结合和水解 ATP	(233)
第七节	纯化核苷酸调控通道门	(234)
第八节	分泌通路中 CFTR 的突变和交换	(236)
第二十一章	ATP 结合盒转运体 G1 在脂质代谢中的作用	(240)
第一节	前言	(240)
第二节	ABCG1 的结构	(240)
第三节	ABCG1 的功能	(241)
第四节	ABCG1 的调节	(243)
第五节	ABCG1 在心血管疾病中的作用	(244)
第二十二章	ABC 转运蛋白与人类健康——现状与未来	(248)
第一节	概述	(248)
第二节	研究现状	(248)
第三节	ABC 转运体与疾病的预防和治疗	(249)
第四节	展望	(249)

第三篇 专 题 篇

第二十三章	人类和果蝇的 ABC 蛋白质	(253)
第一节	概述	(253)
第二节	人类 ABC 基因的系统进化分析	(253)
第三节	果蝇的 ATP 结合盒转运体基因	(256)
第四节	人类 ABC 基因亚家族	(260)
第五节	小结和展望	(264)
第二十四章	细菌 ATP 结合盒转运体的蛋白质迁移作用	(269)
第一节	概述	(269)
第二节	与 I 型分泌有关 ABC-ATP 酶的种系发生或聚类分析	(269)
第三节	I 型分泌 ABC 转运蛋白的结构与多样性	(270)
第四节	与大分子多肽 I 型分泌有关的 C 端引导信号	(274)
第五节	RTX 分泌信号具有双重功能	(276)
第六节	HlyB 基因与结构	(277)
第七节	I 型分泌系统中的底物及其转运形式	(280)

第八节	I 型途径转运蛋白成分 MFP 和 ABC 与被分泌转运底物的识别	(282)
第九节	I 型分泌途径利用 N 端引导信号分泌抗菌肽	(283)
第二十五章	细菌 ATP 结合盒转运体的多药耐药性	(285)
第一节	概述	(285)
第二节	LmrA 和 HorA 的结构	(286)
第三节	底物特异性	(286)
第四节	底物识别和转运模式	(287)
第五节	小结和展望	(293)
第二十六章	真菌 ATP 结合盒蛋白基因家族及衍化	(295)
第一节	概述	(295)
第二节	真菌 ABC 蛋白家族的分子结构	(296)
第三节	多向耐药性亚科 ABCG/PDR	(297)
第四节	多药耐药性相关蛋白亚科 ABCC/MRP/CFTR	(298)
第五节	肾上腺脑白质营养不良蛋白亚科 ABCD/ALDP	(299)
第六节	多药耐药性亚科 ABCB/MDR	(299)
第七节	非转运体 YEF3/ABCF 与 RLi/ABCE 亚科及其他未归类 ABC 蛋白	(300)
第八节	真菌 ABC 蛋白基因的衍变关系	(301)
第九节	真菌 ABC 基因转录物组和 mRNA 谱	(303)
第二十七章	真菌 ATP 结合盒转运体的药物抵抗	(305)
第一节	概述	(305)
第二节	真菌 ATP 结合盒转运体的多种药物耐药性	(305)
第三节	遗传学分析和表型特征	(306)
第四节	真菌 ATP 结合盒转运体泵的底物特异性和药物识别机制	(307)
第五节	酵母 ATP 结合盒转运体泵的突变分析和结构功能关系	(308)
第六节	细胞分布、膜定位和蛋白水解逆转	(309)
第七节	酵母 ATP 结合盒转运体介导药物抵抗性的功能分析	(310)
第八节	真核 ATP 结合盒转运体泵的异源性表达及酵母中的功能互补	(311)
第九节	真菌 ATP 结合盒转运体泵临床关联性病理和治疗策略	(312)
第十节	酵母 PDR 网中药物抵抗性基因的管理	(313)
第十一节	PDR 和应激反应的交联	(314)
第十二节	酵母 ATP 结合盒转运体泵的生理性功能	(316)
第十三节	小结和预测	(317)
第二十八章	寄生虫 ATP 结合盒蛋白的药物抵抗	(324)
第一节	概述	(324)
第二节	寄生虫 ATP 结合盒转运体的表达	(324)
第三节	寄生虫 ATP 结合盒转运体的功能	(325)
第四节	临床意义与前景	(333)
第二十九章	植物 ATP 结合盒转运体超家族	(336)
第一节	概述	(336)
第二节	拟南芥 ABC 转运蛋白的分类	(336)
第三节	植物 ABC 转运蛋白的作用机制	(337)
第四节	全分子 ABC 转运蛋白	(337)

第五节	半分子 ABC 转运蛋白	(341)
第六节	可溶性 ABC 转运蛋白	(342)
第七节	小结与展望	(343)
第三十章	过氧化物酶体 ATP 结合盒转运体	(347)
第一节	概述	(347)
第二节	过氧化物酶体 ABC 转运体	(349)
第三十一章	线粒体中的 ATP 结合盒转运体	(358)
第一节	概述	(358)
第二节	啤酒酵母中线粒体 ATP 结合盒转运体	(358)
第三节	哺乳动物线粒体 ATP 结合盒转运体	(362)
第四节	植物线粒体 ATP 结合盒转运体	(364)
第五节	未来的研究方向	(366)
专有名词中英文对照		(370)

第一篇

基 础 篇

第一章 ATP 结合盒转运体概况

ATP 结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运体是最大的同源蛋白质家族之一,ABC 转运体存在所有的物种细胞中。整个大肠埃希菌基因组约 5%编码 ABC 转运体成员,28 个 ABC 转运体由酵母基因组编码,人类基因组编码约 50 个 ABC 转运体,ABC 转运体在各种生理功能中起着重要的作用。

大多数 ABC 转运体整合于细胞膜或细胞器膜上,负责不同种类物质的跨膜运输。ATP 结合盒(ATP-binding cassette)又称为核苷酸结合结构域(nucleotide binding domain, NBD)是鉴定 ABC 转运蛋白的重要标志,其内有 2 个较为保守的区段(motif): Walker A 和 Walker B,其中 Walker A 和 Walker B 各由约 8 个氨基酸组成,两者被 90~120 个氨基酸分开。真核生物 ABC 转运体按结构分为两种:全分子转运体(full-transporter)和半分子转运体(half- transporter),前者由 2 个 NBD 和 2 个跨膜区组成,可以独立行使转运功能,后者由单个 NBD 和跨膜区组成,必须形成同源或异源二聚体后才具有转运功能。跨膜区一般由 6~11 个由单个 α 螺旋构成的疏水性跨膜区段(transmembrane segment, TM)组成。与 NBD 相比,跨膜区的保守性较差,因此认为跨膜区决定着 ABC 蛋白的底物特异性。

编码 ABC 转运体基因在 20 世纪对遗传学的发展起着非常重要的作用,最近几年人们已认识到 ABC 转运体在医学、工业和经济方面具有重要的意义,ABC 转运体在抗生素抵抗、抗真菌药抵抗、疟原虫对抗疟药抵抗和植物对除草剂的抵抗等方面也起着重要的作用,编码 ABC 转运体基因突变可引起多种基因病,如囊性纤维变性、丹吉尔病、迪宾-约翰逊综合征、视力障碍和肾上腺脑白质营养不良。每年成千上万癌症患者由于 ABC 转运体过表达导致对化疗药物抵抗而死亡。

第一节 ABC 转运体与跨细胞膜转运

细胞膜不是一个简单的被动障碍物,它提供细胞质和细胞外环境的主要界面,如果细胞膜无选择通透性,细胞质就不能维持与细胞外不同的化学成分,生命就不能存在。膜结合蛋白质决定这些选择通透性。约有 10%的基因编码这些蛋白质。这些蛋白质许多是离子通道,还有一些蛋白质允许溶质物依电化学梯度跨膜被动转运。不过,维持浓度梯度需要能量,即主动转运。溶质物跨膜主动转运形式是有限的,每一种主动转运形式可适合多种溶质物和不同的生理需要,ABC 转运体形成最大的转运体家族。

首先在细菌辨识了 ABC 转运体及其特征。ABC 转运体结构和功能来自对细菌生理学的基础研究。20 世纪 70 年代研究大肠埃希菌和鼠伤寒杆菌对营养物的吸收时发现,这些物种有多样独立的转运系统(如磷酸转移酶系统),电化学梯度提供能量的继发性休克不敏感转运体和直接水解 ATP 提供能量的原发性休克敏感系统。后者主要是缺失胞质底物结合蛋白质。因此,这些转运体也被叫做胞质结合蛋白质转运系统,每一个转运体需要一个不同的胞质结合

蛋白质,而这种蛋白质具有特异底物结合专一性。遗传性和生物化学研究表明,每个转运体需要在细胞膜上有一个额外的蛋白质。

1982年,Higgins等公布了鼠伤寒沙门菌组氨酸转运体全序列,除了胞质底物结合蛋白外,还发现转运体有3个膜相关组分。不久后测定了大肠埃希菌麦芽糖转运体一组分的序列。研究发现,这些转运体可能来源于共同祖先。当发现其他类似物序列时,这些高度保守蛋白质包括一个共同核苷酸结合体,与以前在ATP合酶,肌凝蛋白和腺苷酸激酶即所谓的Walker A和Walker B基序类似物。在转运过程中,这些区域加速ATP水解,以利于物质转运。

1986年,这些ATP结合亚单位被定义为转运蛋白的超家族,由4个核心膜相关区域组成。这些ATP结合域也是孤独基因。在其他的生物过程中如DNA修复,它们可加速ATP酶的活性。这些细菌ABC转运体至少有一种。例如,HlyB是输出者,第一个真核生物ABC转运体的辨认是这一领域的里程碑。Michael等发现了人类多药耐药性P-糖蛋白(Pgp),根据它与HlyB相类似,预测它是一个输出者。1990年发现的ABC转运体使人们认识了功能上各不相同的这一蛋白质家族的重要性。随后的基因组测序和系统进化分析确认了ABC转运体NBD,不管是原核生物或真核生物起源,不论它们的底物特异性和生理作用,它们有一个共同的进化起源。

第二节 ABC 转运体的底物

ABC转运体的数目在物种之间有一个很大的差异,生活在不同环境中的细菌,为了能适应各种各样的外界环境,它们有很多种ABC转运体。大肠埃希菌染色体编码约70种ABC转运体,占基因组的4.8%,细菌具有较少的ABC转运体,真核细胞ABC转运体更少。这可能是由于物质跨膜运动涉及其他更复杂的机制。例如,细胞通过胞吞作用吸收营养素,不需要ABC转运体的参与。的确没有一个真核生物ABC转运体参与物质的入胞作用。真核细胞ABC转运体已适合许多特殊的作用,如抗原呈递、白三烯转运、解毒、脂质转运和许多其他作用。

一般来说,每一个ABC转运体有自己的特异性底物或化学结构相关的一组底物。我们熟悉的酶类呈现出钥匙和锁的专一性。一个ABC转运体基本上是转运某一类分子。有一些ABC转运体专门转运小分子或大分子或高电荷分子或高疏水分子,另一些ABC转运体专门转运无机离子或糖类或氨基酸或蛋白质或复合多糖类。虽然大部分ABC转运体具有高度底物特异性,但是一些具有多特异性,如短肽转运体基本上能转运所有的二肽和三肽,还有一些对疏水化合物具有广泛特异性,结构上相关的转运蛋白质家族可能适应一个巨大的底物多样性。这种多样性反应在ABC转运体生理作用多样性如一个生物分子可由多个ABC转运体转运。

目前,还不清楚由什么来决定物质转运过程的方向性或它的底物特异性,仅仅序列分析很难预测其功能。人类多药转运体Pgp的类似物是人类MDR3蛋白质,两者约80%序列相同,但MDR3转运磷脂酰胆碱。相反,细菌LmrR蛋白与Pgp序列仅40%相同,但与Pgp转运相类似疏水药物。

大部分ABC转运体是主动转运体。然而,也有一些例外,一些蛋白质从它们的序列来看像一个典型的ABC转运体,但功能各种各样。囊性纤维化病蛋白质不是一个主动转运