

ABCG2 在屏障系统中的表达、功能与调节

唐莲花 石萍 殷菲*

重庆理工大学药学与生物工程学院, 中国·重庆 400054

摘要: 血脑屏障、胎盘屏障以及肠道屏障是组织与外界环境之间的关键界面, 它们在维持内环境稳态、调节外源物质和內源代谢物进出及致病性免疫反应等方面起着重要作用。转运蛋白在具有分泌和屏障功能的组织中高表达, 是维持屏障系统稳态的关键因子。人体中, 三磷酸腺苷结合盒外排转运蛋白 2 (ABCG2) 是屏障系统表达最丰富的转运蛋白, 通过调节外源物质和內源代谢物的外排, 对人体内环境稳态的维持至关重要。论文在对 ABCG2 结构及生理功能予以简单介绍的基础上, 着重阐述了 ABCG2 在三大屏障系统中的表达、功能及调节的相关研究进展, 为人们深入认识和了解 ABCG2 在屏障系统中的作用及相关药物开发提供帮助。

关键词: 三磷酸腺苷结合盒外排转运蛋白 2; 血脑屏障; 胎盘屏障; 肠道屏障; 转运蛋白

Expression, Function and Regulation of ABCG2 in Barrier Systems

Lianhua Tang Ping Shi Fei Yin*

School of Pharmacy and Biological Engineering, Chongqing University of Technology, Chongqing, 400054, China

Abstract: The blood-brain barrier, placental barrier, and intestinal barrier are key interfaces between tissues and the external environment, playing crucial roles in maintaining internal homeostasis, regulating the entry and exit of exogenous substances and endogenous metabolites, and modulating pathogenic immune responses. Transport proteins are highly expressed in tissues with secretory and barrier functions and are key factors in maintaining the homeostasis of barrier systems. In the human body, ATP-binding cassette efflux transporter 2 (ABCG2) is the most abundantly expressed transporter in barrier systems and is essential for maintaining internal homeostasis by regulating the efflux of exogenous substances and endogenous metabolites. This article briefly introduces the structure and physiological functions of ABCG2 and focuses on the research progress regarding its expression, function, and regulation in the three major barrier systems, providing assistance for a deeper understanding of the role of ABCG2 in barrier systems and related drug development.

Keywords: ATP-binding cassette efflux transporter 2; blood-brain barrier; placental barrier; intestinal barrier; transport proteins

0 前言

三磷酸腺苷结合盒外排转运蛋白 2 (ATP-binding cassette (ABC) efflux transporter 2, ABCG2), 也称为乳腺癌耐药蛋白 (Breast cancer resistance protein, BCRP), 属于 ABC 外排转运蛋白超家族成员。ABCG2 在体内分布广泛, 不仅具有重要的屏障保护功能, 还参与细胞稳态调节, 在促进细胞存活方面亦有十分重要的作用。论文系统总结了 ABCG2 在三大屏障系统中的表达、功能及调节的相关研究进展, 以期为人们认识和了解 ABCG2 在中枢神经系统疾病药物、妊娠期用药安全以及炎性肠病防治方面的作用及应用前景提供帮助。

1 ABCG2 的结构与表达

ABCG2 是 ABC 外排转运蛋白超家族 G 亚家族的第二个成员, 含 655 个氨基酸, 分子量约 75kDa。作为 ABC 转运蛋白超家族的成员, ABCG2 能利用水解 ATP 的能量进行主动运输, 以适应细胞内外物质浓度的变化^[1]。

到目前为止, 有关 ABCG2 在各组织器官中的分布尚

有争议。Doyle 等人用 Northern 印迹法评价了多种人体组织样本中 ABCG2 mRNA 的表达情况。结果表明, ABCG2 mRNA 在胎盘中表达水平最高, 其次是肝脏和小肠, 而在心脏、肺、骨骼肌、肾脏、胰腺、脾脏、胸腺和外周血白细胞中几乎没有表达^[2]。而 Diestra 等通过免疫组织化学研究发现, 在结肠上皮、胎盘合体滋养层、小肠上皮、肝小管和大脑的毛细血管中, ABCG2 蛋白表达水平较高, 在其他组织中则较低^[3]。

2 ABCG2 的生理功能

ABCG2 的主要生理功能是对底物的主动外排, 调节细胞稳态。目前已经明确的 ABCG2 的底物既包括类固醇、尿酸、磷脂鞘氨醇-1-磷酸 (Sphingosine-1-phosphate, S1P)、谷胱甘肽、维生素、血红素及其前体原卟啉 IX (Precursor protoporphyrin IX, PPIX) 等内源性分子, 也包括致癌物、光毒性化合物、抗癫痫药物、抗逆转录病毒药物、抗癌药物、抗生素、钙通道阻滞剂及他汀类药物等外源性物质^[4]。除了可以通过向外转运药物和毒物等底物发挥保护作

用外, ABCG2 还具有调节细胞活力的作用^[5]。

3 ABCG2 与屏障功能

3.1 ABCG2 与血脑屏障

3.1.1 血脑屏障中的 ABCG2 的调节

血脑屏障 (Blood brain barrier, BBB) 是为大脑提供营养物质, 防止神经毒性化合物的摄取, 保护中枢神经系统的重要屏障系统。到目前为止人们发现血脑屏障中调节 ABCG2 的主要途径包括核受体、炎症和氧化应激信号以及受体酪氨酸激酶/生长因子信号途径^[6]。为了研究 ABCG2 转运蛋白在血脑屏障中的调控机制, Lemmen 等在原代培养的猪脑毛细血管内皮细胞 (Porcine brain capillary endothelial cells, PBCEC) 中考察了利福平和贯叶连翘激活孕烷 X 受体 (Pregnane X receptor, PXR) 后对 ABCG2 的 mRNA 和蛋白水平及其转运功能的影响。实验结果证实, 用利福平或贯叶连翘提取物作用 PBCEC 细胞后, ABCG2 的 mRNA 和蛋白水平显著上调, 同时 ABCG2 的转运能力也显著增强。

3.1.2 ABCG2 与血脑屏障药物转运

随着中枢神经系统疾病新型治疗靶点的不断发现, 人们投入了大量精力来研发效率高、选择性强的药物分子。然而, 由于内皮细胞形成的紧密连接不可渗透, 大多数药物很难通过血脑屏障, 导致中枢神经系统的药物有效浓度较低, 难以发挥作用。

ABCG2 是哺乳动物血脑屏障中最重要的外排转运蛋白之一, 能够减少底物药物在大脑中的分布。有学者在 ABCG2 基因敲除的小鼠上考察了 ABCG2 抑制剂依克立达 (elacridar) 对厄洛替尼 (Erlotinib) 摄取的影响, 结果发现, 相比野生型小鼠, ABCG2 敲除小鼠的脑内厄洛替尼浓度提高了 2.6 倍; 同时, 在野生型小鼠中, ABCG2 抑制剂只影响脑部厄洛替尼的浓度, 对血浆中厄洛替尼的浓度无明显的影响, 这表明 ABCG2 在血脑屏障药物转运中有重要作用, 抑制 ABCG2 表达或活性可能有助于提高 ABCG2 底物药物的治疗效果。

3.2 ABCG2 与胎盘屏障

3.2.1 ABCG2 在胎盘屏障中的表达

大量的研究表明, 胎盘内 ABCG2 的表达水平会随怀孕周期发生变化。Yasuda 等人发现, 妊娠第 14 天的大鼠胎盘内的 ABCG2 蛋白水平显著高于妊娠第 20 天 (大鼠的足月约为 21 天)。而妊娠小鼠胎盘内的 ABCG2 的 mRNA 和蛋白水平则在妊娠第 15 天达到峰值 (小鼠的足月约为 20~21 天)。由此可见, 妊娠期间, 尤其是在妊娠中期, 胎盘内 ABCG2 的表达是受到严格控制的。

3.2.2 ABCG2 与胎盘的转运

ABCG2 在胎盘物质转运中的作用已有大量报道。Gedeon 等利用人足月胎盘中分离的内向膜囊泡研究发现, ABCG2 抑制剂诺氟沙星可显著增加人胎盘内向膜囊泡对格

列本脉 (Glibenclamide) 的摄取, 但 ABCB1 抑制剂维拉帕米 (Verapamil) 和 MRP 抑制剂吲哚美辛 (Indomethacin) 却没有类似作用, 表明在胎盘中格列本脉可能是由 ABCG2 介导转运的。Staud 等人使用西咪替丁 (Cimetidine) 作为 ABCG2 底物, 考察了 ABCG2 在大鼠胎盘中的转运活性。结果表明, ABCG2 可显著限制西咪替丁从大鼠母体转运到胎儿。当胎儿灌注液再循环时, 大鼠 ABCG2 可主动将西咪替丁以逆梯度的方式从胎儿转运至母体。上述研究结果表明, ABCG2 对于限制药物在胎儿中的分布具有重要作用。

3.3 ABCG2/BCRP 与肠道屏障

3.3.1 ABCG2 与肠道药物转运

肠上皮屏障是人体内、外部环境之间最原始的屏障, 其主要功能是防止有害抗原、微生物和毒素的摄取。ABCG2 主要在小肠上皮细胞的顶膜 (Apical membrane) 表达, 在减少药物的胃肠道吸收、增强药物向胆汁和尿液的排泄以及阻碍药物进入屏障系统方面发挥作用。

酪氨酸激酶抑制剂是 ABCG2 的底物之一, 伊马替尼 (Imatinib) 是一种选择性酪氨酸激酶抑制剂, 已成功用于治疗费城染色体阳性的慢性白血病 (Chronic myeloid leukemia, CML) 以及胃肠道间质瘤 (Gastrointestinal stromal tumor, GIST)。Burger 等研究发现, 伊马替尼暴露会明显诱导人结肠癌上皮细胞 Caco-2 中的 ABCG2 和 ABCB1 表达。

3.3.2 ABCG2 与肠上皮屏障通透性

肠道屏障主要由极化的单层上皮细胞形成, 它们构成了一道物理屏障, 保护肠道组织免受外部侵害, 各种免疫细胞也会通过直接与上皮细胞相互作用或产生免疫介质影响肠道屏障功能。屏障功能失调可能会导致肠道菌群失调、炎症和肿瘤的发生。

炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD) 是一种胃肠道的慢性、反复发作的炎症性疾病, 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (Ulcerative colitis, UC) 两种主要类型。肠上皮屏障通透性增加在 IBD 的发生、发展中起着关键作用。来自 UC 患者的炎症和非炎症结肠组织的实验数据显示, 炎症期间 ABCB1、ABCG2 等转运蛋白和 CYP2C9 和 UGT1A1 等代谢酶明显降低。本实验室前期研究发现, 在 LPS 处理的 Caco-2 细胞和 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的 CD 小鼠中, 香叶木素可通过调节 ABCG2 表达对屏障完整性产生直接影响, 增加 ZO-1、Occludin 和 Claudin-1 等与紧密连接相关的蛋白表达、改善肠上皮细胞通透性。由此可见, ABCG2 可能在维持肠屏障功能完整性和肠上皮通透性方面具有十分重要的作用。

4 总结与展望

尽管目前对 ABCG2 的生理作用的认识还不全面, 但现有的研究表明, ABCG2 在具有分泌或屏障功能的屏障组织中广泛表达, 在控制内源性和外源性物质的吸收、分布

等具有十分重要的作用。未来,我们不仅要关注 ABCG2 的蛋白转运功能,还需要对 ABCG2 的调节机制进行深入研究,以便为屏障相关的中枢神经系统疾病药物的开发使用、妊娠期用药以及炎症肠病相关的新药研发和使用提供科学依据。

参考文献:

- [1] KUKAL S, GUIN D, RAWAT C, et al. Multidrug efflux transporter ABCG2: expression and regulation[J]. Cell Mol Life Sci, 2021,78(21-22):6887-939.
- [2] DOYLE M J, MAHER T J, LI Q, et al. Abcg2-Labeled Cells Contribute to Different Cell Populations in the Embryonic and Adult Heart[J]. Stem Cells Dev,2016,25(3):277-84.
- [3] DIESTRA J E, SCHEFFER G L, CATALA I, et al. Frequent expression of the multi-drug resistance-associated protein BCRP/MXR/ABCP/ABCG2 in human tumours detected by the BXP-21 monoclonal antibody in paraffin-embedded material[J]. J Pathol,2002,198(2):213-9.
- [4] ALVAREZ-FERNANDEZ L, GOMEZ-GOMEZ A, HARO N, et al. ABCG2 transporter plays a key role in the biodistribution of melatonin and its main metabolites[J]. J Pineal Res,2023, 74(2):e12849.
- [5] FRANCOIS L N, GORCZYCA L, DU J, et al. Down-regulation of the placental BCRP/ABCG2 transporter in response to hypoxia signaling[J]. Placenta,2017(51):57-63.
- [6] SCHULZ J A, HARTZ A M S, BAUER B. ABCB1 and ABCG2 Regulation at the Blood-Brain Barrier: Potential New Targets to Improve Brain Drug Delivery[J]. Pharmacol Rev,2023,75(5): 815-53.

作者简介:唐莲花(1999-),女,中国四川攀枝花人,在读硕士,从事药学研究。

通讯作者:殷菲(1976-),女,博士,教授,从事药理学研究。

基金项目:本研究工作受重庆市自然科学基金面上项目(项目编号:CSTB2023NSCQ-MSX0309)资助。