

Received: 19.07.2017
Accepted: 30.01.2018
Published: 16.07.2018

Transportery błonowe ABC i ich wielofunkcyjny charakter

ABC membrane transporters and their multifunctional nature

Magdalena Smolik¹, Joanna Suraj^{1,2}, Anna Kurpinska², Maria Walczak^{1,2}

¹Katedra i Zakład Toksykologii Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

²Jagiellońskie Centrum Rozwoju Leków (JCET) Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Najliczniejszą rodzinę białek transportowych tworzą transportery ABC, które pośredniczą w aktywnej translokacji związków przez błonę komórkową wykorzystując do tego celu energię pochodzącą z hydrolizy ATP. Białka te mogą działać jako importery (wyłącznie u *Procaroyota*) lub eksportery (u *Procaroyota* i *Eucaryota*) określonych substratów. Choć transportery ABC wykazują dość konserwatywny schemat budowy, pełnione przez nie funkcje w organizmie są zróżnicowane. Białka te są ważnymi elementami bariery krew-narząd, uczestniczą w utrzymaniu homeostazy lipidowej, komórkowej odpowiedzi immunologicznej, rozwoju oporności wielolekowej, wpływają na biologię komórek nowotworowych, pełnią rolę kanałów jonowych lub regulatorów ich aktywności. Działanie transporterów ABC jest także ściśle związane z występowaniem pewnych chorób, takich jak mukowiscydoza, zespół Dubina-Johnsona, choroba Tangiera, przetrwała noworodkowa hipoglikemia hiperinsulinomyczna (PNHH) oraz choroby nowotworowe. Ze względu na potencjał terapeutyczny, transportery ABC budzą coraz większe zainteresowanie. Uważa się, że dokładne poznanie mechanizmów działania transporterów ABC oraz systemów regulujących ich aktywność może stworzyć podwaliny do rozwoju medycyny spersonalizowanej, szczególnie w zwalczaniu chorób nowotworowych.

Słowa kluczowe:

transportery błonowe • ABC • MDR • oporność wielolekowa

Summary

ABC transporters are the largest family of transport proteins, which mediate the active translocation of a wide spectrum of molecules through the cell membrane, using energy from hydrolysis of ATP. They can act as importers (in *Procaroyota* exclusively) or exporters (in both *Procaroyota* and *Eucaryota*) of specified substrates. Despite a quite conservative structure model, ABC transporters are diverse in terms of functions performed in the body. These proteins are important elements of the blood-organ barriers, they maintain lipid homeostasis, participate in cellular immune response but also are involved in the development of multidrug resistance as well as affect the biology of tumour cells. Additionally, they play the role of ion channels or regulators of their activity. The activity of ABC transporters is also correlated with the occurrence of certain disease entities, such as cystic fibrosis, Dubin-Johnson syndrome, Tangier disease, *persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI)* and neoplasia. Due to their therapeutic potential, ABC transporters are becoming increasingly popular. Knowledge of the mechanisms of action

of ABC transporters and their regulatory systems will provide the basis for the development of personalized medicine, which may be significant especially in the context of cancer treatment.

Keywords: membrane transporters • ABC • multidrug resistance • MDR

GICID 01.3001.0012.1966
DOI: 10.5604/01.3001.0012.1966
Word count: –
Tables: 1
Figures: 3
References: 79

Adres autorki: Magdalena Smolik, Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny UJ CM, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków; e-mail: magdalena.smolik@doctoral.uj.edu.pl

Wykaz skrótów: **ABC** – kasetka wiążąca ATP (ATP-binding cassette); **Aβ** – amyloid beta; **ADME** – wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie (administration, distribution, metabolism, excretion); **ADP** – adenozyndifosforan (adenosine diphosphate); **AIDS** – zespół nabytego niedoboru odporności (acquired immune deficiency syndrome); **ALL** – ostra białaczka limfoblastyczna (*acute lymphoblastic leukemia*); **ALS** – stwardnienie zanikowe boczne (amyotrophic lateral sclerosis); **AML** – ostra białaczka mieloblastyczna (acute myelogenous leukemia); **ASAT** – anemia sideroblastyczna z ataksją rdzeniowo-mózdkową (sideroblastic anemia with spinocerebellar ataxia); **ATP** – adenozyntriposforan (adenosine triphosphate); **Apo-AI** – apolipoproteina A1 (apolipoprotein A1); **β₂m** – β₂-mikroglobulina (β₂-microglobulin); **BCRP** – białko oporności raka piersi (breast cancer resistance protein); **BBB** – bariera krew-mózg (blood-brain barrier); **BiP** – białko chaperonowe, białko 70 kDa szoku cieplnego 5 (binding immunoglobulin protein); **BLS-1** – zespół nagich limfocytów typu I (bare lymphocyte syndrome type 1); **BTB** – bariera krew-jądro (blood-testis barrier); **cAMP** – cykliczny adenozyno monofosforan (cyclic adenosine monophosphate); **CFTR** – błonowy regulator przewodnictwa (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator); **cGMP** – cykliczny guanozynomonofosforan (cyclic guanosine monophosphate); **DJS** – zespół Dubina-Johnsona (Dubin-Johnson syndrome); **DNMT** – metylotransferaza DNA (DNA methyltransferase); **DRiPs** – wadliwe produkty rybosomalne (defective ribosomal products); **EOC** – nabłonkowy nowotwór jajnika (epithelial ovarian cancer); **EP1** – receptor 1 prostaglandyny E2 (prostaglandin E2 receptor 1); **ER** – siateczka śródplazmatyczna (endoplasmatic reticulum); **ERp57** – oksydoreduktaza tiolowo-disiarczkowa siateczki śródplazmatycznej (endoplasmatic reticulum thiol-disulfide oxidoreductase); **ET-1** – endotelina-1 (endothelin 1); **GSH** – glutation (glutathione); **HDAC** – deacetylaza histonowa (histone deacetylase); **HDL** – lipoproteina wysokiej gęstości (high density lipoprotein); **HIV** – ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus); **HSV-1** – wirus opryszczki typu 1 (*herpes simplex virus type 1*); **IC₅₀** – medialne stężenie hamujące (half maximal inhibitory concentration); **IL-1β** – interleukina 1β (interleukin-1β); **IL-6** – interleukina-6 (interleukin-6); **IFN-γ** – interferon-gamma; **Kir6.2** – ATP-wrażliwa podjednostka kanału potasowego; **LTC4** – leukotrien C4 (leukotriene C4); **MDR** – oporność wielolekowa (multidrug resistance); **MHC I** – główny kompleks zgodności tkankowej (major histocompatibility complex class 1); **M4Eo** – ostra białaczka szpikowa mielomonocytoza z eozynofilią (myeloid leukemia M4 with bone marrow eosinophilia); **MRP** – białko oporności wielolekowej (multidrug resistance protein); **MS** – stwardnienie rozsiane (multiple sclerosis); **NBD** – domena wiążąca nukleotyd (nucleotide binding domain); **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **NK** – komórka NK (natural killer cells); **OS** – kostniakomięsak (osteosarcoma); **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy (central nervous system); **PC** – fosfatydylocholina (phosphatidylcholine); **PET-CT** – skaner pozytronowej tomografii emisyjnej z tomografem komputerowym (positron emission tomography-computed tomography); **PFIC** – postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (progressive familial intrahepatic cholestasis); **P-gp** – glikoproteina P (P-glycoprotein); **PHHI** – przetrwała noworodkowa hipoglikemia hiperinsulinemiczna, PNHH (persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy); **Pi** – fosforan nieorganiczny (inorganic phosphate); **PLC** – kompleks ładujący peptydy (peptide-loading complex); **PXE** – zespół Grönblada-Strandberga (pseudoxanthoma elasticum); **RCT** – zwrotny transport cholesterolu (reverse cholesterol transport); **RNAi** – interferencja RNA (RNA interference); **S1P** – sfingozyno-1-fosforan (sphingosine-1-phosphate);

siRNA – mały interferujący RNA (small interfering RNA); **SLC** – nośnik substancji rozpuszczalnych (solute carrier); **SUR** – receptor sulfonilomocznika (sulfonilurea receptors); **T1DM** – cukrzyca typu pierwszego (type 1 diabetes mellitus); **T2DM** – cukrzyca typu drugiego (type 2 diabetes mellitus); **TAP** – transporter związany z przetwarzaniem antygeny (transporter associated with antigen processing); **Tc** – limfocyt T cytotoksyczny (cytotoxic T cell); **TJs** – połączenia ściste, barierowe (tight junctions); **TMD** – domena transbłonowa (transmembrane domain); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α); **XLSA/A** – związana z chromosomem X anemia sideroblastyczna z ataksją (X-linked sideroblastic anemia and ataxia); **ZS** – zespół Zellwegera (Zellweger syndrome); **ZZSK** – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba Bechterewa.

WSTĘP

Transport określonych cząsteczek przez błony lipidowe jest kluczowym procesem zachodzącym we wszystkich organizmach żywych. Wiele spośród swoistych białek wykształciło się w kierunku pełnienia funkcji białek transportowych, zapewniając dostarczanie substancji odżywczych, wydalanie produktów przemiany materii oraz detoksykację organizmu. Zjawisko to ma szczególne znaczenie także w transporcie oraz metabolizmie leków, wpływając na powodzenie zastosowanej farmakoterapii. Losy leków w organizmie, w decydującym stopniu zależą od funkcjonowania transporterów błonowych, zwłaszcza tych przynależących do rodziny białek ABC i SLC. Są one zatem głównymi elementami tzw. osi „drug metabolism - drug transport” [10, 12, 39, 40, 77].

Transportery ABC wykazują ekspresję nie tylko w komórkach nowotworowych, ale także, a może przede wszystkim, odgrywają istotną rolę w ochronie całego organizmu, wykazując ekspresję niemal we wszystkich narządach barierowych. Biorą udział w eliminacji wielu związków potencjalnie niebezpiecznych, takich jak: toksyny środowiskowe, leki czy metabolity. Ograniczenie narażenia komórki na toksyczne ksenobiotyki jest głównym zadaniem mającym na celu zapewnienie przeżycia organizmom żywym [42].

Transportery ABC stanowią integralną część tzw. ludzkiego „transportomu” [43]. Białka biorące udział w transporcie leków stają się przedmiotem coraz większego zainteresowania, zwłaszcza w obszarze poszukiwań nowych leków przeciwnowotworowych. Terapeutyczny potencjał białek z rodziny ABC upatruje się w możliwości zastosowania modulatorów (inhibitorów/induktorów) ich aktywności w procesie regulacji farmakokinetycznych właściwości leków na poszczególnych etapach ich losów w organizmie (ADME). Istotna jest również rola transporterów ABC w rozwoju komórkowej oporności na leki poprzez zwiększenie ich wyrzutu z komórki [16].

PODZIAŁ TRANSPORTERÓW ABC

Jak dotąd, najlepiej poznaną, a zarazem najliczniejszą i najbardziej zróżnicowaną rodziną białek transportowych są transportery ABC [12, 23, 24, 39, 42, 54, 59, 72, 73, 77, 78]. Występują powszechnie we wszystkich królestwach organizmów żywych, od bakterii, poprzez drożd-

dze, po organizm człowieka, co świadczy o ich ważnej ewolucyjnej roli [7, 12, 13, 23, 24, 30, 39, 41, 42, 53, 59, 72, 76]. Wśród transporterów ABC znajdują się importery, charakterystyczne tylko dla *Prokaryota* oraz eksportery, występujące zarówno u *Prokaryota* jak i *Eucaryota*. Różnice w architekturze domen transbłonowych (TMD) poszczególnych transporterów ABC stały się podstawą do wyróżnienia trzech grup: importery ABC typu I, importery ABC typu II oraz eksportery ABC [10, 12, 13, 39, 40, 41, 47, 54, 59, 70, 72, 76].

Transportery ABC u *Eucaryota* są odpowiedzialne za wyrzut cząsteczek z komórki. Proces ten wymaga nakładu energii, dlatego transportery ABC wykształciły zdolność wiązania cząsteczki ATP i jej hydrolizy do ADP i Pi, generując energię niezbędną do translokacji cząsteczek w poprzek błony komórkowej [5, 7, 10, 12, 25, 36, 39, 53, 54, 59, 60, 76]. W tym miejscu warto wspomnieć o ogólnej, dość konserwatywnej budowie transporterów ABC. Transportery ABC są złożonymi systemami molekularnymi, zarówno pod względem budowy jak i funkcji. W ich strukturze można wyróżnić domenę wiążącą ATP (NBD), która wykazuje aktywność ATP-azy i odpowiada za hydrolizę ATP, umożliwiając zmiany konformacyjne w obrębie drugiej ważnej składowej transporterów ABC, tj. domeny transmembranowej (TMD). Domeny TMD rozpoznają substraty oraz wyznaczają ścieżki ich translokacji w poprzek błony komórkowej. Podrodziny transporterów ABC mogą być rozpoznawane dzięki obecnym w obrębie NBD wysoce konserwatywnym motywom, takim jak Walker A i Walker B, które są charakterystyczne dla wszystkich białek wiążących ATP oraz motyw C (ABC Signature Motif) o sekwencji „LSGGQ”, który jest swoisty wyłącznie dla rodziny białek ABC. Pozostałymi istotnymi, regionami transporterów ABC są pętla: A, Q, D, H oraz pętla X [5,8,10,13,17,21,24,33,34,37,39,40,47,51,57,59,62,72,76,77].

Geny kodujące transportery ABC należą do grupy genów ewolucyjnie starych i wysoce konserwatywnych [12]. Wykazują duże podobieństwo sekwencji aminokwasowej wśród *Eucaryota* [10]. Znanych jest 48 transporterów ABC lub według innych źródeł jest ich 49, po uwzględnieniu transportera ABCC13, który z uwagi na brak motywów Walker A i Walker B oraz motywu C jest нефункциональным białkiem ABC [50]. Ze względu na sekwencję aminokwasów w domenie wiążącej ATP oraz jej organizację strukturalną wszystkie transportery ABC zostały zgrupowane przez Human Genome

Organization w 7 podrodzin, tj. od ABCA do ABCG [5,10,12,13,15,16,22,27,36,40-43,47,50,62,70,72-77]. W bazie danych Pfam, rodzina białek ABC została zaklasyfikowana do klanu zawierających pętlę P (motyw Walker A) hydrolaz trifosforanów nukleozydów (CL0023) [72,77].

WYSTĘPOWANIE

Transportery ABC wykazują ekspresję w epitelialnych i endotelialnych tkankach barierowych, ograniczających przenikanie ksenobiotyku między kompartmentami organizmu. Transportery ABC są umiejscowione m.in. w wątrobie, kanalikach nerkowych, epitelium jelita cienkiego, barierze krew-mózg oraz barierze krew-siatkówka [10,11,12,19,23,73]. Znajdują się w błonie plazmatycznej komórki, ale ich obecność stwierdzono także w błonach wewnątrzkomórkowych otaczających organelle komórkowe, np. siateczkę śródplazmatyczną (ABCB2 i ABCB3), peroksysony (ABCD1), lizosomy (ABCB9) oraz mitochondria (ABCB6, ABCB7, ABCB8, ABCB10) [10,43,47,54,72,74] (por. tab. 1).

Transportery ABC mają swoisty tkankowo wzór ekspresji [10,11,12,19,23,73]. Przykładowo transporter ABCB1 (MDR1) w ludzkim jelicie wykazuje znaczące zwiększenie ekspresji w odcinku dystalnym (najwyższy poziom ekspresji w okrężnicy jelita grubego) w porównaniu do odcinka proksymalnego. Natomiast w przypadku ABCC2 (MRP2) najwyższy poziom ekspresji występuje w dwunastnicy i zmniejsza się w kierunku jelita krętego, osiągając najniższą wartość w okrężnicy [11,19]. Podobnie, dla transportera ABCG2 zaobserwowano malejącą ekspresję w kierunku odbytniczego odcinka jelita grubego [4,27]. Ekspresja tych białek jest szczególnie ważna w aspekcie wchłaniania i biodostępności leków podawanych doustnie, a także zjawiska oporności wielolekowej [19].

Część transporterów jest umiejscowiona w apikalnej, czyli szczytowej części komórek znajdującej się od strony światła tkanki, inne mogą przyjmować położenie bazolateralne, czyli podstawno-boczne [72]. Apikalna lokalizacja transporterów w nabłonku jelitowym zmniejsza wchłanianie leku, z kolei w przypadku barier umiejscowienie takie zmniejsza przenikanie leków do chronionych narządów [72]. Taką polarną dystrybucję transporterów można zaobserwować w przypadku P-gp lub BCRP, białek, które wykazują ekspresję, m.in. na luminalnym biegunie komórek śródbłonka kapilar mózgu [43]. Umiejscowienie transporterów jest ściśle związane z pełnionymi przez nie funkcjami. W przypadku transportera ABCA1, który bierze udział w regulacji homeostazy cholesterolu zaobserwowano, że zwiększona jego ekspresja w wątrobie jest związana z lipidacją powstających cząsteczek Apo-AI w wyniku wzmożonej retroendocytozy [36].

FUNKCJE BIOLOGICZNE TRANSPORTERÓW ABC

Białka ABC uczestniczą w jednokierunkowym aktywnym transporcie szerokiego spektrum cząsteczek do

przestrzeni pozakomórkowej wbrew gradientowi stężeń [7,8,10,11,15,54,60,72,76]. W większości transportery ABC są wielofunkcyjnymi systemami oddziałującymi na różnorodne procesy fizjologiczne i patofizjologiczne zachodzące w organizmie człowieka. Obecnie są uznawane za jedno z najważniejszych spośród wszystkich białek [7,23,39,72]. Znaczenie aktywności transportowej można ocenić na podstawie kosztów metabolicznych pompowania cząsteczek przez błonę komórkową. Szacuje się, że w zależności od warunków pochłaniają one 10-60% zapotrzebowania na energię pochodzącą z hydrolizy ATP [59]. Należy zaznaczyć jednak, że aktywność i funkcja danego transportera może ulec zmianie wskutek modyfikacji transkrypcyjnych, potranslacyjnych, potranslacyjnych oraz zjawiska polimorfizmu genetycznego [4,43].

W mikroorganizmach, transportery ABC są odpowiedzialne za wykształcenie oporności na antybiotyki i środki przeciugrzybicze, np. oporność *Plasmodium sp.* na leki przeciwmalaryczne [9,23,24]. W roślinach, ich obecność wiąże się z opornością na herbicydy [24], natomiast ludzkie transportery ABC pełnią w organizmie wiele ważnych funkcji, m.in. uczestniczą w transporcie lipidów i leukotrienów, detoksykacji organizmu, rozwoju oporności wielolekowej, prezentacji antygenów, mitochondrialnej homeostazie żelaza, regulacji ATP-zależnych kanałów jonowych, wydzielaniu określonych białek oraz transdukcji sygnałów [13,23,24,59]. Zmieniona ekspresja tych transporterów jest także związana z występowaniem określonych chorób (por. tab. 1) [23,24].

Udział transporterów ABC w detoksykacji organizmu

Transportery ABC biorą udział w eliminacji ubocznych produktów przemiany materii z komórek oraz ich ochronie przed ksenobiotykami, w tym toksynami, kancerogenami, cytotoksycznymi składnikami diety oraz lekami [10,11,16,20,23,39,72]. W ochronie komórek przed działaniem szkodliwych czynników uczestniczy m.in. transporter ABCB1 (MDR1, P-gp) wykazujący ekspresję przede wszystkim w wątrobie oraz w obrębie bariery krew-mózg, czy też transportery ABCC2 (MRP2) i ABCG2 (BCRP) o zwiększonej aktywności w jelicie cienkim oraz wątrobie. Białka te hamują biodostępność doustnie przyjmowanych ksenobiotyków. Proces ten może przebiegać w dwojaki sposób, tj. w wyniku bezpośredniego hamowania poboru ksenobiotyków z jelita lub wzmożonej eliminacji ksenobiotyków i ich metabolitów z żółcią. W obydwu przypadkach, w obrębie narządów oraz krążenia systemowego zmniejsza się obciążenie związkami rozpoznawanymi jako potencjalnie szkodliwe dla organizmu. Należy jednak zaznaczyć, że oprócz zmniejszenia ostrej i chronicznej toksyczności ksenobiotyków, zmniejszeniu ulega także działanie terapeutyczne leków przyjmowanych doustnie. W warunkach zwiększonej ekspresji określonych białek ABC (np. w obrębie guzów nowotworowych) może się rozwinąć oporność wielolekowa. Brak lub niska ekspresja transporterów ABC w wątrobie i jelitach działa odwrotnie [10, 11].

Utrata funkcji przez białko P-gp przyczynia się do zwiększonego wnikania związków będących jego substratami do mózgu, serca, nadnerczy, mięśni, jajników, progenitorowych komórek hematopoetycznych oraz do zwiększenia stężenia leków w osoczu, co wpływa na poprawę ich biodostępności [15].

Transportery błonowe a funkcje barierowe

Wiele białek z rodziny ABC pełni także aktywne funkcje barierowe (blood-organ barriers, "sanctuary" sites [7]), do których zalicza się m.in. barierę krew-łożysko, krew-jądro, krew-nerw oraz krew-mózg. Bariera krew-mózg (BBB) jest rezydującym w endotelium naczyń kapilarnych systemem decydującym o tym co przedostaje się do ośrodkowego układu nerwowego oraz co jest z niego usuwane. W jej skład, oprócz śródbłonka naczyniowego, wchodzi także pericyty, błona podstawna, wypustki astrocytów (tzw. stopki astrocytarne), połączenia barierowe ścisłe (TJs), enzymy metabolizujące (druga linia obrony inaktywująca ksenobiotyki, które przedostały się do śródbłonka kapilar mózgowych) oraz selektywne transportery (importery – SLC oraz eksportery – ABC). Transportery ABC są pierwszą linią obrony, chroniącą mózg przed napływem ksenobiotyków, w tym ogromnej ilości leków [20, 43, 47, 60]. Funkcją taką pełnią m.in. transportery ABCB1 (P-gp) oraz ABCG2 [27, 43, 60]. W przypadku braku P-gp w barierze krew-mózg, penetracja tkanki mózgowej przez substraty P-gp może się zwiększyć nawet 100-krotnie, prowadząc do dramatycznych skutków wynikających z toksycznego działania leku [60]. Pomimo pełnienia funkcji bramkującej transportery ABC mogą być także związane z rozwojem stanów patologicznych w OUN. Zwiększenie ekspresji transporterów ABC w obrębie BBB może powodować częściową oporność na leki przeciwpadaczkowe, przyczyniając się do występowania epizodów niekontrolowanych drgawek, co zdarza się w padaczkę lekoopornej [20, 47, 60]. Zwiększona ekspresja P-gp w BBB może być skutkiem kaskady sygnalizacyjnej inicjowanej przez zwiększone stężenie zewnątrzkomórkowego glutaminy, który oddziałuje na receptory NMDA, fosfolipazę-A2, cyklooksygenazę-2, 17 β -estradiol (E2), receptor 1 prostaglandyny E2 (EP1) oraz NF- κ B [43]. Zahamowanie funkcji transportera typu eksporter można osiągnąć przez zastosowanie swoistych modulatorów systemu regulującego jego działanie [20, 47, 60].

Na szczególną uwagę zasługuje funkcja barierowa transporterów ABC w łożysku, gdzie na zasadzie transportu zwrotnego ma miejsce ochrona płodu przed ksenotoksynami oraz lekami obecnymi w krążeniu matki. W większości przypadków bardzo pożądanym zjawiskiem jest słaba penetracja związków do płodu lub jej całkowity brak. Wyjątek stanowi leczenie HIV, gdzie korzystne jest uzyskanie odpowiedniego stężenia leku w płodzie tuż przed porodem, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia wertykalnego transferu infekcji, często zachodzącego w trakcie porodu [4, 60].

Warto także wspomnieć o obecności transporterów ABC w obrębie bariery krew-jądro (BTB). Udokumentowanymi miejscami ich ekspresji w BTB są komórki: Sertolego (np. ABCB1), Leydiga (np. ABCC1), mioidalne (np. ABCG2) oraz śródbłonek naczyniowy (np. ABCB1). Podstawową rolą transporterów ABC w BTB jest zmniejszenie przedostawania się leków do apikalnego kompartmentu nabłonka plemnikotwórczego, chroniąc tym samym rozwijające się plemniki przed potencjalnie szkodliwym wpływem ksenobiotyków. Jest to swoistego rodzaju unikalny mechanizm zapewniający integralność procesu spermatogenezy [60, 65].

Udział transporterów ABC w rozwoju oporności wielolekowej

Oporność wielolekowa (MDR) to zdolność komórek lub całych organizmów do przeciwstawiania się cytotoksycznemu działaniu licznych związków farmakologicznych [43]. MDR może być skutkiem: zmian w obrębie punktów kontrolnych cyklu komórkowego w wyniku zjawiska aresztu cyklu komórkowego, pochłaniania leków przeciwnowotworowych przez lizosomy i organelle wewnątrzkomórkowe, zmniejszonego poboru leków przez komórki oraz zwiększonego wyrzutu leków przez transportery ABC [32, 37]. Zjawisko MDR jest obserwowane zarówno w terapii chorób zakaźnych (bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych), jak i w przebiegu chorób układu nerwowego czy chemioterapii nowotworowej. W większości przypadków fenotyp MDR jest czynnikiem prognostycznym kierunku rozwoju choroby oraz skuteczności terapii [27, 34, 43]. Dowiedziono, że w przypadku raka piersi, u pacjentek wykazujących wysoką ekspresję transportera P-gp, brak odpowiedzi na chemioterapię występuje trzy razy częściej niż u kobiet z niewielką ekspresją tego białka [15]. Mając na uwadze białka z rodziny ABC należy pamiętać, że wiele spośród stosowanych leków jest substratami dla transporterów ABC, a ich ekspresja i związane z nimi kaskady sygnalizacyjne mogą ulec zaburzeniu w przebiegu choroby [43].

Wśród transporterów ABC są także białka związane z opornością wielolekową (MRP). Obecnie 15 ludzkich białek wykazuje taki potencjał [37, 63, 66], w tym transportery należące do podrodzin ABCB, ABCC oraz ABCG, np.: ABCB1 (P-gp), ABCC1 (MRP1) czy ABCG2 (BCRP). Transportery te wykazują często wysoką ekspresję w obrębie tkanek zmienionych nowotworowo, mając tym samym znaczenie prognostyczne w przebiegu chorób nowotworowych. Cytostatyki są wówczas nadmierne wyrzucane poza obszar komórki, co zmniejsza ich stężenie w komórkach nowotworowych skutkując tym samym niepowodzeniem terapii oraz narażając zdrowe komórki na szkodliwe działanie leku. Nawet, jeśli układ naczyniowy tkanki guza nowotworowego oraz bariera krew-guz staje się nieszczelna, wówczas ekspresja transporterów umiejscowionych w błonie komórek nowotworowych może stymulować oporność na dany lek [4, 5, 10, 12, 15, 20, 22, 28, 32, 34, 40, 41, 42, 43, 60, 66, 72, 76].

W badaniach kierowanych przez Huang i wsp. [28], wykazano wysoką ekspresję P-gp w komórkach wyizolowanych z ludzkiego śródbłonka naczyniowego w obrębie guza nowotworowego, czyniąc go bardziej opornym na działanie leków w porównaniu do ekspresji tego białka w śródbłonku naczyń tkanek zdrowych. Za prawdziwe należy zatem przyjąć stwierdzenie, iż transportery ABC w pewnym stopniu są zaangażowane w proces kancerogenezy [20]. Ponadto zauważono, że zarówno promieniowanie, jak i chemiczne oraz wirusowe czynniki kancerogenne mogą indukować oporność na leki cytostatyczne przez zwiększenie ekspresji genów oporności wielolekowej [12, 67].

Transportery ABC stały się zatem głównym celem w walce z opornością wielolekową, szczególnie u pacjentów onkologicznych. W badaniach nad zjawiskiem oporności wielolekowej ważne jest określenie, które z aminokwasów w sekwencjach białek ABC są kluczowe w procesie rozpoznawania i transportu leków, a które z nich są odpowiedzialne za wiązanie i hydrolizę ATP [34].

W ciągu ostatnich lat pojawiło się wiele narzędzi ułatwiających poznanie działania transporterów ABC. Można wśród nich wymienić, m.in. inhibitory transportu, swoiste przeciwciała, zwierzęta transgeniczne – pozbawione genów dla wybranych białek ABC, edycja genów w systemie CRISPR/Cas9, nanotechnologia medyczna, techniki obrazowania *in vivo* (np. PET-CT) oraz narzędzia bioinformatyczne służące do identyfikacji miejsc wiązania białko-ligand [43, 66]. Należy też wspomnieć o możliwości modulacji ekspresji transporterów związanych z opornością wielolekową, będącą od pewnego czasu istotną strategią terapeutyczną [11, 42]. Odpowiednio wyselekcjonowane czynniki blokujące mogą zahamować efekt MDR. Należą do nich m.in.: małowcząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (np. nilotinib), leki pochodzenia naturalnego (np. flawonoidy, kumaryna, terpenoidy, alkaloidy, chinony, kurkumina), interferencja RNA (RNAi) np. przez zastosowanie małego interferującego RNA (siRNA) w celu wyciszenia ekspresji genu, a także regulacja epigenetyczna. Jako przykład może posłużyć leczenie kostniakomięsaka (OS) z zastosowaniem trichostatyny A (inhibitora DNMT oraz HDAC), przyczyniając się do odwrócenia aberracji epigenetycznej oraz przeprogramowania komórek z MDR na proces różnicowania osteoblastów [5, 43, 66].

W celu przełamania oporności wielolekowej duże nadzieje wiąże się również z modulacją ścieżek transdukcji sygnału, w których uczestniczą np. mediatory odpowiedzi zapalnej, takie jak TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ oraz ET-1 [5, 20, 43, 66]. Ważną koncepcją wydaje się również terapia kombinatoryczna z zastosowaniem zidentyfikowanych inhibitorów transporterów ABC związanych z opornością wielolekową oraz leków przeciwnowotworowych. Takie rozwiązanie służy zarówno poprawie odpowiedzi na terapię, jak i stwarza podwaliny do badań nad opracowaniem skutecznych środków chemiounwrażliwiających [5, 43]. Obecnie,

poza badaniami klinicznymi, stosowanie inhibitorów np. transportera MDR1 w chemioterapii onkologicznej nie jest praktykowane [5, 11, 43].

Udział transporterów ABC w zachowaniu homeostazy lipidowej

Niektóre z transporterów, w tym należące do podrodziny ABCA biorą udział w utrzymaniu homeostazy lipidowej [3, 10, 36, 72]. Zdolność do wydzielania cholesterolu, fosfolipidów (PL) oraz innych związków do żółci ma podstawowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jako przykład może służyć umiejscowione w wątrobie białko ABCB4, które bierze udział w wydzielaniu fosfatydylocholiny (PC) do żółci [10]. Ze względu na to, iż translokacja lipidów fosfatydylocholiny jest bardzo powolnym procesem, w transporcie z wewnętrznej do zewnętrznej części dwuwarstwy lipidowej uczestniczy flopaza MDR3 (ABCB4) napędzana wiązaniem i hydrolizą ATP. Udział transportera MDR3 w przenoszeniu fosfolipidów po raz pierwszy wykryto u homozygotycznych myszy pozbawionych genu *Mdr2* (*Mdr2*^{-/-}) będącego odpowiednikiem ludzkiego genu *MDR3*. U myszy tych stwierdzono całkowity brak PL w żółci [33, 64]. Białko MDR3 jest zdolne do wiązania wyłącznie fosfolipidów cholinowych, co potwierdzono stosując ich fluorescencyjnie znakowane łańcuchy [33]. W początkowych etapach transportu zwrotnego cholesterolu (RCT), transporter ABCA1 pośredniczy w przekazywaniu cholesterolu i fosfolipidów z komórek obwodowych na ApoA-I, prowadząc tym samym do powstawania cząstek HDL [22, 36]. Pojawiły się jednak wątpliwości odnośnie zdolności białka ABCA1 do bezpośredniego wiązania cholesterolu, co może wskazywać na funkcję regulatorową tego transportera względem wypompowywania cholesterolu. Transportery ABCG5 i ABCG8 uczestniczą w wydzielaniu cholesterolu i steroli roślinnych do żółci oraz do światła przewodu pokarmowego. Białko ABCG1 pośredniczy w komórkowym eksporcie cholesterolu do lipidowanych cząstek lipoprotein. Wykazano również, że transportery ABCA1 oraz ABCG1 mogą przeprowadzać synergistyczną translokację cholesterolu w warunkach *in vitro* oraz współuczestniczyć w promowaniu makrofagowego RCT w warunkach *in vivo*. Myszy pozbawione genów dla ABCA1 oraz ABCG1 wykazywały wzmożoną syntezę komórek piankowatych oraz przyspieszony proces aterosklerozy. Działanie to wskazuje na złożony, ochronny wpływ transporterów ABCA1 oraz ABCG1 w przebiegu patologii miażdżycy [36]. Aktywność występujących w mózgu białek ABCA1, ABCG1 i ABCG4 biorących udział w transporcie cholesterolu jest zależna od typu komórek. Wykazano, że białka ABCA1 oraz ABCG1 translokują cholesterol wyłącznie z astrocytów do apolipoprotein, z kolei ABCG4 przemieszcza cholesterol głównie z neuronów. Wskazuje to na rolę tych transporterów w regulacji wpływu cholesterolu z astrocytów i neuronów, składającej się na całkowity stan homeostazy cholesterolu w mózgu [36, 43]. W przypadku transporterów ABCD wskazuje się na ich ważną rolę w metabolizmie kwasów tłuszczowych [10].

Rola transporterów ABC w prezentacji antygeny - komórkowa odpowiedź immunologiczna

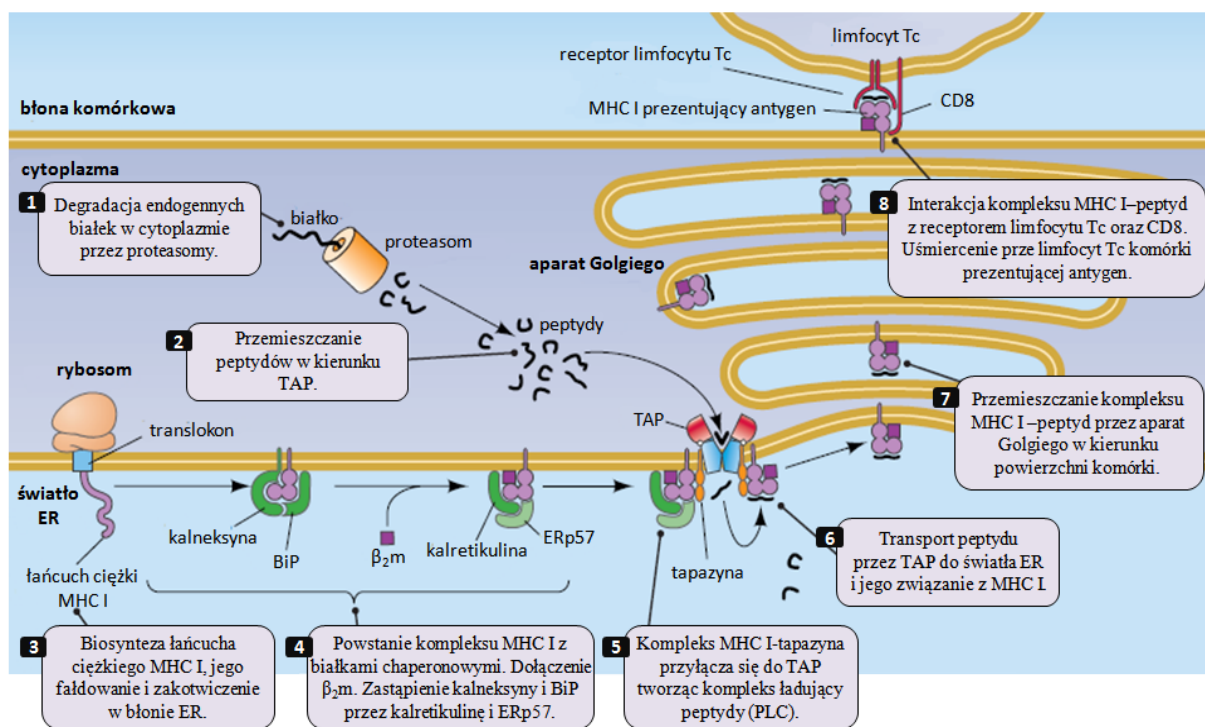
Transporter związany z przetwarzaniem antygeny (TAP) o charakterze heterodimeru, składający się z dwóch podjednostek – TAP1 (748 aa, 81 kDa, kodowanej przez gen ABCB2) oraz TAP2 (zależnie od izoformy: 653-703 aa, 72-78 kDa, kodowanej przez gen ABCB3) ma zasadnicze znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Brak podjednostek transportera TAP jest związany z rozwojem chorób zakaźnych oraz nowotworowych [13].

Białko TAP znajdujące się w retikulum endoplazmatycznym (ER) [1, 13, 17, 49, 51, 57, 62] cechuje zdolność translokowania antygenów w postaci krótkich peptydów z cytoplazmatycznego kompleksu proteasomów (szlak ubiquityna-proteasomy) do światła ER. Peptyd oraz ATP niezależnie od siebie przyłączają się do białka TAP, jednak dopiero związanie obydwu substratów indukuje allosteryczne wiązanie domeny NBD z TMD. Tym samym, następująca dimeryzacja dwóch domen NBD oraz indukcja przełączenia stanu TMD z zamkniętego na otwarty, umożliwia transport peptydów z cytozolu do światła ER. Hydroliza ATP przywraca transporter TAP do stanu przedtranslokacyjnego [13, 57, 62]. W ER peptydy są przekazywane cząsteczkom MHC klasy I (MHC I). Okres półtrwania stabilnego kompleksu MHC I-peptyd wynosi 5-7 dni [62]. Po przejściu do aparatu Golgiego, kompleks

MHC I-peptyd ulega glikozylacji, a następnie zostaje umieszczony na powierzchni komórki, w celu prezentacji antygeny immunokompetentnym cytotoksycznym limfocytom CD8+ Tc (por. ryc.1) [1, 10, 12, 13, 17, 41, 49, 51, 57, 62, 76]. Zatem białko TAP, oprócz cząsteczek MHC I, białek chaperonowych (tapazyna, kalneksyna, kalretikuliny, BiP), β_2 -mikroglobuliny (β_2m) oraz oksydoreduktazy tiolowej ERp57 jest nieodłącznym elementem systemu odpowiedzialnego za załadunek peptydów i prezentację antygeny [14, 17, 62]. TAP posiada 2x6 transbłonowych helis, które otaczają kieszeń wiążącą peptyd, wyznaczając ścieżkę translokacji peptydu oraz unikalną N-terminalną domenę TMD0, kluczową dla wiązania (TAP) z jego akceptorem (MHC I) i dodatkowo stabilizuje tę interakcję. Tapazyna jest zaangażowana w tworzenie w pełni funkcjonalnego kompleksu odpowiedzialnego za załadunek peptydów (PLC), a także uczestniczy w ich edycji i korekcie [13, 14, 51, 57, 62]. Antygeny (peptydy) mogą mieć różne pochodzenie, w tym mogą być wadliwymi produktami rybosomów (DRiPs). Jako przykład mogą służyć polipeptydy powstające w przebiegu nieprawidłowego procesu translacji [13, 56, 57].

Udział białek ABC w transporcie związków poprzez kanały jonowe

W obrębie podrodziny ABCC znajdują się przenośniki białkowe pełniące istotne funkcje w transdukcji



Ryc. 1. Udział transportera TAP w przetwarzaniu i prezentacji antygeny przez MHC I. β_2m – β_2 -mikroglobulina, BiP – białko chaperonowe (białko 70 kDa szoku cieplnego), ER – siateczka śródplazmatyczna, MHC I - główny kompleks zgodności tkankowej, TAP – transporter związany z przetwarzaniem antygeny (wg [1] zmodyfikowano)

sygnałów oraz wydalaniu toksyn grzybiczych i bakteryjnych [72]. W przeciwieństwie do większości białek podrodziny ABCC, transporter ABCC7 wykazuje pewne unikalne właściwości, gdyż jako błonowy regulator przewodnictwa (CFTR) jest odpowiedzialny za transport jonów chlorkowych. Mutacja genu kodującego to białko powoduje rozwój mukowiscydozy [10, 72].

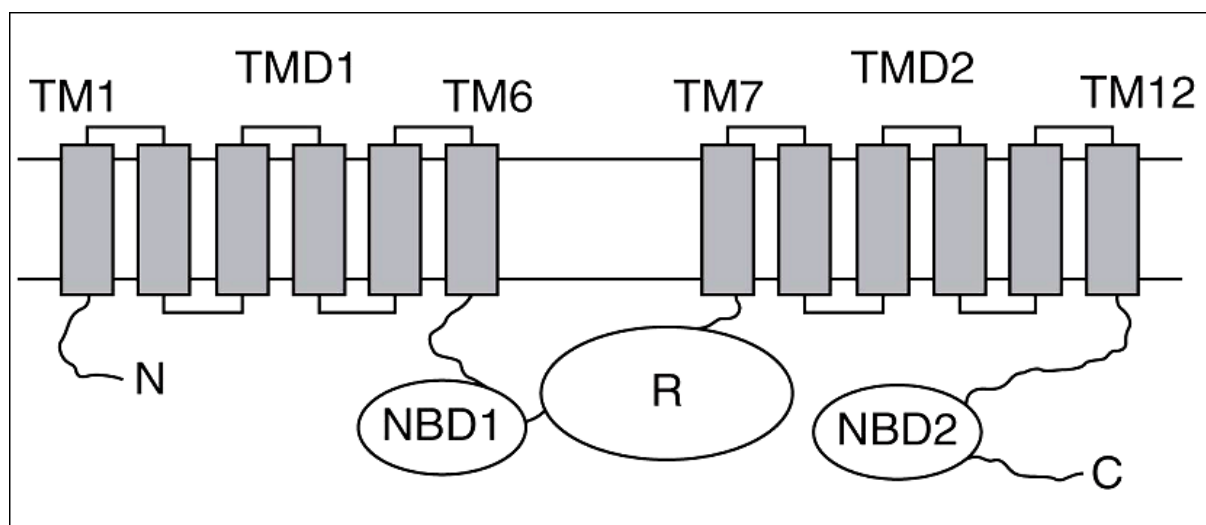
Białko ABCC7 ma dwie wyróżniające go cechy. Pierwsza wynika z tego, iż białko CFTR jest jedynym transporterem ABC tworzącym kanał dla jonów chlorkowych w błonie komórkowej, podczas gdy wszystkie pozostałe funkcjonują jako transportowe ATP-azy. Drugim wyróżnikiem jest to, iż białko CFTR jest jedynym kanałem jonowym bramkowanym ligandem, który zużywa swój ligand (ATP), co jest następstwem jego aktywności hydrolitycznej wynikającej z przynależności do rodziny białek ABC [76]. Białko CFTR jest kanałem anionowym, a jony chlorkowe są transportowane za pośrednictwem dyfuzji biernej. Białko to zawiera 2 domeny TMD, 2 domeny NBD oraz dodatkowo, swoistą tylko dla tego transportera, domenę regulatorową R, znajdującą się między NBD1 oraz TMD2 (por. ryc.2). Stabilne wiązanie ATP przez NBD1 oraz wiązanie ATP i jego hydroliza przez NBD2 wraz z fosforylacją domeny R zmienia allosteryczne interakcje między tymi domenami oraz wpływa na cykl bramkowania tego kanału [21, 29, 62]. Aktywność kanału chlorkowego jest niezbędna do prawidłowego utrzymania homeostazy soli i płynów tkankowych [21, 29].

Regulatory aktywności kanałów jonowych

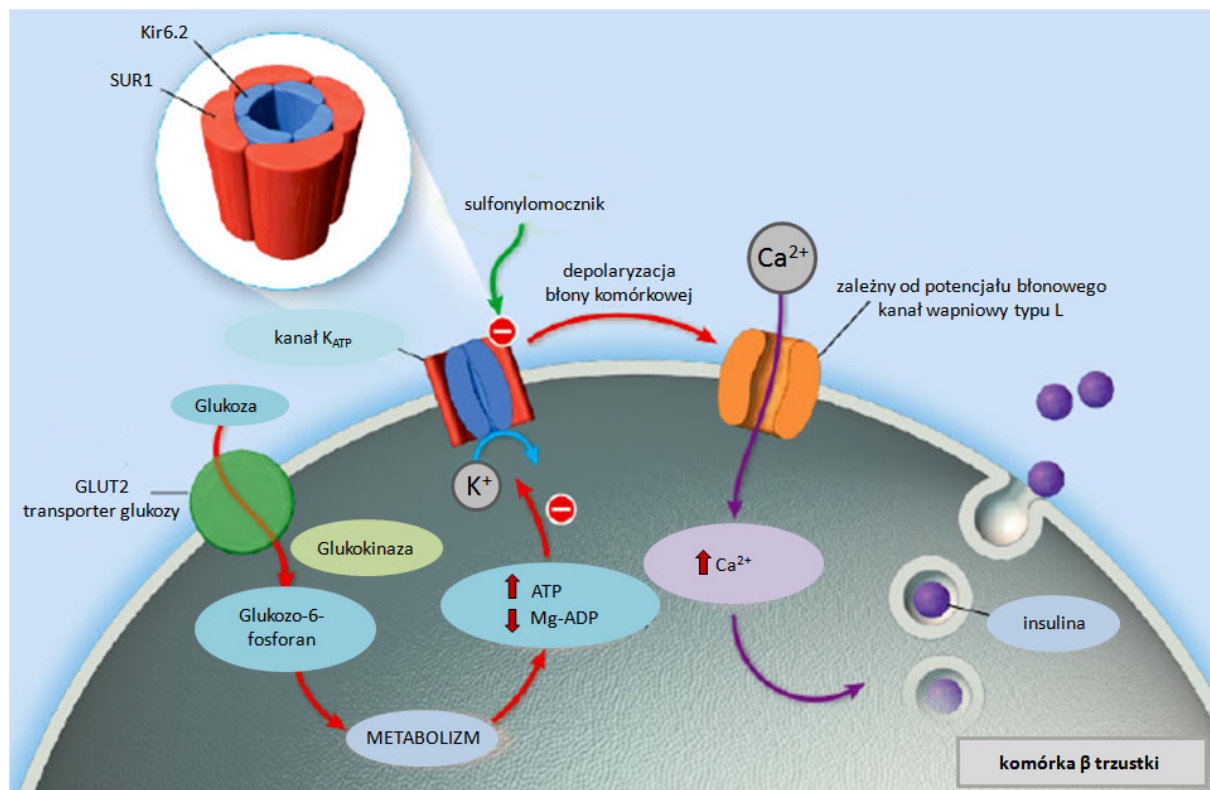
Transportery SUR1 (ABCC8) oraz SUR2 (ABCC9) to kolejne unikatowe białka ABC. Pełnią funkcję regulatorów kanałów jonowych, gdyż same nie mają zdolno-

ści transportujących. ATP-wrażliwy kanał potasowy (K_{ATP}) jest współtworzony przez oktameryczny kompleks czterech podjednostek białka Kir6.2 otoczonych przez cztery regulatorowe podjednostki SUR1. Aktywność ATP-azy w domenach wiążących nukleotydy transportera SUR1 skutkuje wzrostem prawdopodobieństwa otwarcia kanału K_{ATP} , natomiast wiązanie ATP z Kir6.2 prowadzi do zamknięcia tego kanału. Efektem zablokowania kanałów K_{ATP} jest depolaryzacja błony komórkowej, stymulacja aktywności elektrycznej i wydzielania insuliny, podczas gdy ich otwarcie odwraca to działanie. Leki będące pochodnymi sulfonilomocznika pobudzają egzocytozę insuliny z komórek β trzustki przez bezpośrednio zamknięcie kanałów K_{ATP} (por. ryc.3) [2, 12, 18, 23, 24, 35, 39, 41, 58, 62].

Wpływ SUR1 na funkcjonowanie białka Kir6.2 jest wielokierunkowy, przede wszystkim zwiększa współczynnik prawdopodobieństwa otwarcia kanału z 0,1 do 0,4 oraz 10-krotnie zwiększa czułość kanału na ATP, przy czym stężenie ATP wymagane do zahamowania aktywności kanału w 50% (IC_{50}) maleje z 100 μ M do ok. 10 μ M. Warto zauważyć, że SUR1 zwiększa podatność kanału na aktywację przez nukleotydy związane z jodem Mg^{2+} (MgATP i MgADP), uwrażliwia kanał na leki, które wiążą się bezpośrednio z SUR1 hamując aktywność kanału K_{ATP} (np. glibenklamid) oraz na leki pobudzające aktywność kanału K_{ATP} przez jego otwarcie (np. diazoksyd). Istnieją dowody wskazujące na fakt, że podjednostki białka Kir6.2 także wpływają na funkcję SUR1. W obecności Kir6.2, stała Michaelisa-Menten (K_m) dla hydrolizy ATP wzrasta z 0,1 do 0,3 mM. Niestety dokładne mechanizmy molekularne, leżące u podłoża interakcji między tymi dwoma białkami nie zostały jak dotąd dokładnie poznane [2, 12, 23, 24, 39, 41, 58, 62].



Ryc. 2. Uproszczony model topologiczny struktury kanału chlorkowego CFTR z uwzględnieniem cytoplazmatycznego końca aminowego (N) oraz karboksylowego (C), dwóch domen wiążących nukleotydy (NBD1, NBD2), domeny regulatorowej (R) oraz domen transbłonowych (TMD1 i TMD2) (wg [29] zmodyfikowano)



Ryc. 3. Udział ATP-wrażliwego kanału potasowego (K_{ATP}) w egzocytozie insuliny z komórek β trzustki. Kanał K_{ATP} współtworzą cztery podjednostki białka Kir6.2 otoczone przez cztery regulatorowe podjednostki SUR1 (wg [18], zmodyfikowano)

Wpływ transporterów ABC na biologię nowotworu

Chociaż rola transporterów ABC w rozwoju oporności wielolekowej jest już powszechnie uznanym faktem, wciąż niewiele wiadomo na temat niezależnego od translokacji leków wpływu tych białek na biologię nowotworu. Zahamowanie bądź całkowita utrata funkcji transporterów ABC może wpływać na fenotyp komórek nowotworowych, ściśle związany ze stopniem ich złośliwości, czyli tempem proliferacji i różnicowania komórek, ich migracją oraz inwazyjnością [15, 37]. Warto podkreślić, że próby zrozumienia, w jaki sposób funkcje fizjologiczne transporterów ABC, takie jak usuwanie endogennych metabolitów oraz cząsteczek sygnałowych wpływają na biologię nowotworu, wciąż nie przyniosły zadowalających rezultatów [15].

Zaobserwowano także znaczący udział transporterów z rodziny ABC w obronie przed przeciwnowotworowymi kaskadami regulatorowymi, np. w dysregulacji i zahamowaniu ścieżek molekularnych prowadzących do apoptozy czy cytotoksyczności wywołanej przez układ dopełniacza [37].

Wzrost ekspresji białka ABCG2 jest często obserwowany w populacji komórek nowotworowych o zwiększonej zdolności do samoodnawiania oraz wykazujących charakter nowotworowy. Może to wskazywać na znaczenie nowotworowych komórek macierzystych, jako potencjalnego celu terapeutycznego w hamowaniu aktywności

transportera BCRP [15, 46]. Konieczne są jednak dalsze badania nad identyfikacją transporterów ABC, będących markerami nowotworowych komórek macierzystych. Taką próbę podjęto wskazując na koekspresję markera CD133 oraz transportera ABCG2 [27].

Prawdopodobnie o roli transporterów ABC w biologii nowotworu w istotnym stopniu decyduje ich zdolność do translokacji endogennych metabolitów oraz cząsteczek sygnałowych. Co może być motorem napędowym dla takiej funkcji transporterów ABC? Wśród rozpatrywanych czynników znalazły się, m.in.: cAMP, eikozanoidy oraz glutation. Nie można jednak wykluczyć mechanizmów na poziomie interakcji białko-białko, których potwierdzenie wymaga dalszych badań [15].

Pozostałe funkcje transporterów z rodziny ABC

Interesującym przypadkiem jest transporter ABCA1, najprawdopodobniej uczestniczący w pochłanianiu komórek apoptotycznych. Zaobserwowany w przebiegu mysiej embriogenezy wzór ekspresji tego transportera jest ściśle związany z tymi obszarami, w których apoptoza występuje. Na uwagę zasługuje to, iż swoiste względem ABCA1 przeciwciała hamują zdolność makrofagów do fagocytowania apoptotycznych tymocytów [12].

Ciekawym przykładem jest również transporter ABCG3 (MRP3), który w przypadku dysfunkcji białka ABCG2

(MRP2) przejmuje jego rolę. Zaobserwowano zwiększoną ekspresję MRP3 w boczno-podstawnej błonie hepatocytów wątroby u pacjentów z zespołem Dubina-Johnsona, związanej z utratą funkcji transportera MRP2 [12].

W obrębie dużej rodziny transporterów ABC występują także białka biorące udział w organizacji chromatyny i chromosomów, ochronie telomerów, przemieszczaniu mRNA przez pory jądrowe, translacji oraz naprawie DNA [35, 39, 54].

TRANSPORTERY ABC A ZDROWIE CZŁOWIEKA

Ponad 20 genów kodujących białka ABC jest związanych z chorobami genetycznymi, przede wszystkim o charakterze recesywnym [10, 70]. Wśród chorób jednogenowych związanych z mutacjami w obrębie genów kodujących wybrane transportery ABC wyróżnić można m.in.: dystrofię Stargardta (*ABCA4*), retinopatię barwnikową oraz związane z wiekiem zwyrodnienie plamki żółtej (*ABCA4*), mukowiscydozę (*ABCC7*), zespół Dubina-Johnsona (*ABCC2*) oraz przetrwałą hipoglikemię hiperinsulinemiczną noworodków PHHI (*ABCC8*). Mutacje w obrębie genów dla transporterów *ABCB4* oraz *ABCB11* są odpowiedzialne za rozwój różnych postaci postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej PFIC. Z kolei mutacja genu dla związanego z błoną mitochondrialną transportera *ABCB7* koreluje z fenotypem dziedzicznej, związanej z chromosomem X anemii syderoblastycznej z ataksją XLSA/A. Również w badaniach asocjacyjnych obserwuje się związane ze zjawiskiem polimorfizmu genetycznego zwiększenie ryzyka wystąpienia określonych jednostek chorobowych. Wśród nich wymienić można choroby neurologiczne/neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera (*ABCA2/ABCA7*), zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (*ABCB2*), a także zaburzenia akumulacji steroli oraz miażdżycę (*ABCG*) (por. tab. 1) [6, 10, 20, 22, 24, 36, 39, 42, 45, 47, 53, 54, 60, 68, 72, 76].

Niektóre transportery są czynnikami prognostycznymi odpowiedzi na chemioterapię oraz mają wpływ na rokowanie w przebiegu określonych chorób, np. wysoka ekspresja MRP1 świadczy o złym rokowaniu

w przebiegu neuroblastomy. Podobnie wysoka ekspresja genu *BCRP* w przebiegu ostrej białaczki szpikowej jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Swoisty wzór ekspresji wykazują także białka z podrodziny ABCA w przypadku raka jajnika. Należy jednak pamiętać, że w rozwoju guzów litych znaczącą rolę odgrywają czynniki wzrostu oraz mediatory odpowiedzi zapalnej obecne w bezpośrednim mikrośrodowisku rozwijającego się guza nowotworowego. Przykładem substratu transportowanego przez *ABCA1* do HDL jest S1P (sfingozyno-1-fosforan), sfingolipid pełniący rolę sygnałową. Udowodniono, że S1P dostarczony do HDL wykazuje zwiększoną aktywność angiogenną w patogenezie raka jajnika, promuje migrację komórek jajnika i rozwój guza o desmoplastycznym fenotypie. Inhibicja translokacji S1P z komórki (przez knockout genu *ABCA1*) może tłumaczyć zahamowanie tempa wzrostu komórek nowotworowych oraz zmniejszenie ich migracji [12, 22].

PODSUMOWANIE

Ewolucja w pełni wykorzystwała zdolność transporterów z rodziny ABC do translokacji wielu różnorodnych substratów poza komórkę w celu zapewnienia organizmowi żywym cytoprotekcji oraz prawidłowej homeostazy. Multifunkcjonalność transporterów z rodziny ABC oraz ich udział w rozwoju oporności lekowej i odpowiedzi na chemioterapię, dodatkowo komplikowanych przez osobniczą zmienność reakcji na leczenie powinny stać się stymulatorami do dalszych badań. Wyjaśnienie mechanizmów translokacji cząsteczek w poprzek błony komórkowej przez transportery ABC, regulacja tych procesów, zarówno na poziomie transkrypcyjnym, jak i modulacja aktywności przez czynniki egzogenne oraz ich oddziaływanie ze składnikami niszy, w których się znajdują wydaje się być kierunkiem wiodącym. Podejście takie umożliwiłoby dokładne poznanie roli transporterów ABC w przebiegu licznych chorób, stwarza nowe możliwości zastosowania terapii celowanej oraz daje podwaliny do rozwoju medycyny spersonalizowanej, w której stawia się na indywidualizację procesu leczenia, poprawę jego skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 1. Umiejscowienie i funkcje transporterów z rodziny ABC oraz skorelowane z nimi jednostki chorobowe

| Transporter | Umiejscowienie | Funkcja | Choroba | Ref. |
|-------------|---|---|---|--|
| ABCA | | | | |
| ABCA1 | wątroba (hepatocyty), jelito cienkie, pęcherz moczowy, śródbłonek kapilar mózgowych, płuca (pneumocyty typu II), łożysko, | transport fosfolipidów (fosfatydyloseryny, fosfatydylocholino) i cholesterolu; biogeneza HDL; udział w RCT; | choroba Tangiera, rodzinna | [10, 12, 15, 22, 36, 43, 47, 53, 54, 69, 70, 72] |
| | nadnercza, prostata, hematopoetyczne komórki macierzyste, multipotencjalne | wchłanianie apoptotycznych komórek przez makrofagi; potencjalny czynnik ateroprotekcyjny; promuje sekrecję | hipoalfalipoproteinemia, miażdżycę, choroba Alzheimera, | |
| | komórki progenitorowe, makrofagi tkankowe, | α -tokoferolu, apoE, IL-1 β , peptydów; pośrednie działanie | nowotwory: jajnika (EOC), | |
| | aparat Golgiego | przeciwnowotworowe poprzez ułatwienie uwalniania cytochromu-C z mitochondriów | prostaty, mózgu (chłoniak OUN) | |

| Transporter | Umiejscowienie | Funkcja | Choroba | Ref. |
|--------------------|--|--|--|--|
| ABCA2 | mózg (oligodendrocyty), płuca, nerki, wątroba, serce, lizosomy, aparat Golgiego. | homeostaza lipidowa - udział w obiegu wolnego cholesterolu pochodzącego z LDL, eliminacja leków z mózgu, oporność lekowa | nowotwór prostaty, choroba Alzheimera | [10, 12, 36, 42, 43, 54, 74] |
| ABCA3 | płuca (pneumocyty typu II – ciała lamelarne), wątroba, żołądek, nerki, trzustka, mózg, serce, mięśnie szkieletowe | translokacja cholesterolu i fosfolipidów (fosfatydylocholina, fosfatydyloglicerol); biogeneza ciał lamelarnych - pęcherzykowe wydzielanie surfaktantu | niedobór surfaktantu u noworodków, zwłóknienie płuc, zaćma wrodzona | [10, 12, 36, 47, 54, 70, 74] |
| ABCA4 | fotoreceptory siatkówki (pręciki) | lipaza eksportująca pochodne retinylowe | dystrofia Stargardt'a/dno żółto-plamiste, retinopatia barwnikowa, dystrofia czopkowa, dystrofia czopkowo-pręcikowa | [10, 12, 43, 47, 54, 69, 70, 72] |
| ABCA5 | mięśnie szkieletowe, serce, jądra | marker diagnostyczny dla nowotworów śródmiąższowych prostaty | nowotwory: jajnika, prostaty | [10, 22, 72] |
| ABCA6 | wątroba, jajniki | makrofagowa homeostaza cholesterolu | rak jajnika | [10, 22, 36] |
| ABCA7 | śledziona, grasica, płuca, nadnercza, mózg (neurony hipokampa i kory mózgowej), tkanka tłuszczowa biała | homeostaza lipidowa mózgu; translokacja fosfolipidów oraz cholesterolu | choroba Alzheimer'a | [10, 12, 36, 53, 54, 69, 70] |
| ABCA8 | jajniki | homeostaza lipidowa, synteza mieliny | rak jajnika | [10, 22] |
| ABCA9 | serce, mózg, płuca, układ pokarmowy, nerki, pęcherz moczowy, jądra, prostata, jajniki, macica, tkanka piersiowa, łożysko, skóra | makrofagowa homeostaza cholesterolu | rak jajnika | [10, 22, 36, 69] |
| ABCA12 | żołądek | homeostaza lipidowa | plód arlekin (rybia łuska arlekinowa) | [10, 54, 70] |
| ABCB | | | | |
| ABCB1 (MDR1, P-gp) | śródbłonek kapilar mózgowych oraz jąder, okołonaczyniowe astrocyty, śródbłonek naczyniowy guza nowotworowego, nabłonek spłotu naczyńkowego, komórki wyjściówki komory serca, rdzeń kręgowy, nadnercza, nerki, wątroba, przewód pokarmowy (żołądek, jelito cienkie – enterocyty kosmków jelitowych, jelito czcze, jelito kręte, okrężnica, błona śluzowa jelit), płuca, skóra, śledziona, mięśnie szkieletowe, prostata, jajniki, łożysko, progenitorowe krwiotwórcze komórki CD34+, limfocyty T CD8+, komórki NK | oporność wielolekowa; transport związków kationowych, lipofilnych oraz amfipatycznych cząsteczek hydrofobowych (hormonów, leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kanału wapniowego, inhibitorów kalmoduliny, leków immunosupresyjnych, przeciwwirusowych, przeciwartymicznych, przeciwpowietrznych i in); transport kancerogenów i amyloidu β (Aβ); u chorych na AIDS: oporność wobec inhibitorów proteaz; zmniejszenie wchłaniania leków w przewodzie pokarmowym po podaniu doustnym; funkcja barierowa w łożysku, mózgu, komórkach macierzystych; efflux ksenobiotyków do światła jelita, żółci, moczu i krwi; udział w adenozynergicznej i purynergicznej neuromodulacji | wrzdziejące zapalenie okrężnicy, AIDS, indukowana przez pestycydy choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, padaczka, udar niedokrwieny, stwardnienie rozsiane, stwardnienie zanikowe boczne (ALS), nowotwory: jelit, nerki, mózgu (chłoniak OUN), ostra białaczka szpikowa | [5, 8, 10, 11, 12, 15, 16, 20, 28, 37, 39, 42, 43, 47, 60, 69, 74] |
| ABCB2 (TAP1) | | | niedobór odporności, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), zespół nagich limfocytów typu I (BLS-1), cukrzyca typu 1 (T1DM), stwardnienie rozsiane (MS), infekcje wirusowe: cytomegalowirus, <i>Herpes simplex</i> typu I (HSV-1); nowotwory: nerki, drobnokomórkowy rak płuc | |
| ABCB3 (TAP2) | siateczka śródplazmatyczna (ER) | współtworzą transporter TAP uczestniczący w prawidłowym funkcjonowaniu komórkowej odpowiedzi immunologicznej (transport peptydów (antygenów) z cytoplazmy do ER i ich łączenie z MHC-I) | typu 1 (BLS-1), cukrzyca typu 1 (T1DM), stwardnienie rozsiane (MS), infekcje wirusowe: cytomegalowirus, <i>Herpes simplex</i> typu I (HSV-1); nowotwory: nerki, drobnokomórkowy rak płuc | [10, 12, 17, 47, 62, 69, 70, 72] |
| ABCB4 (MDR3) | wątroba (hepatocyty), bariera krew-mózg, serce, nowotworowe i zdrowe komórki piersi, okrężnica | translokacja fosfatydylocholino do żółci; transport leków (digoksyna, paklitaksel, winblastyna); oporność wielolekowa; funkcja barierowa w mózgu | PFIC 3 i inne typy cholestazy | [6, 10, 12, 33, 47, 70, 74, 78] |
| ABCB5 | wątroba, woreczek żółciowy, napletek, komórki nowotworowe | produkcja żółci (transport fosfatydylocholino), udział w rozwoju chemooporności nowotworów; melanogeneza | schorzenia wątroby, nowotwory: rak okrężnicy, czerniak | [10, 12, 41, 61, 69, 72] |

| Transporter | Umiejscowienie | Funkcja | Choroba | Ref. |
|--------------|--|---|---|--|
| ABCB6 | zewnątrzna błona mitochondrium, ER, aparat Golgiego | transport żelaza, transport porfiryny | coloboma, rodzinna pseudohiperkaliemia, akropigmentacja Dohiego (<i>dyschromatosis universalis hereditaria</i>) | [10, 12, 38, 45, 69, 72, 79] |
| ABCB7 | wewnętrzna błona mitochondrium, bariera krew-mózg | homeostaza Fe (transport hemu z mitochondriów do cytozolu); transport centrum żelazowo-siarkowego; udział w hematopoezie, funkcja barierowa w mózgu | XLSA/A (ASAT) | [10, 12, 70, 72, 74] |
| ABCB8 | wewnętrzna błona mitochondrium | transport cząsteczek organicznych i nieorganicznych pomiędzy wnętrzem mitochondrium a cytoplazmą komórki; homeostaza żelaza | nowotwory: jelita grubego piersi, szyjki macicy, jajników | [12, 69] |
| ABCB9 | serce, mózg, lizosomy, komórki rozrodcze, jądra, migdałki, macica | transport peptydów z cytoplazmy do światła lizosomów | nowotwory: piersi, jelita grubego, jąder, białaczka | [10, 12, 62] |
| ABCB10 | wewnętrzna błona mitochondrium, kości, szpik kostny, limfa, płuca, żołądek | ochrona przed stresem oksydacyjnym; erythropoeza i biosynteza hemu | choroby neurodegeneracyjne, nowotwory: trzustki, jelita grubego | [12, 38, 69, 79] |
| ABCB11 | wątroba, woreczek żółciowy | wydzielanie cholesterolu do żółci, transport soli i kwasów żółciowych (zmniejszenie ich wewnątrzkomórkowego stężenia), regulacja jelitowo-wątrobowego krążenia kwasów żółciowych | PFIC 2 (choroba Byler'sa), cholestaza ciężarnych, noworodkowy zespół niewydolności oddechowej, nowotwór wątroby | [6, 10, 12, 41, 69, 70] |
| ABCC | | | | |
| ABCC1 (MRP1) | guzy nowotworowe (naczynia krwionośne i tkanka śródmiąższowa), nowotworowe komórki macierzyste, jelito cienkie (enterocyty), mózg (śródbłonek kapilar mózgowych), bariera krew – płyn mózgowo-rdzeniowy, nabłonek spłotu naczyniówkowego, komórki wysięłki komory serca, jednojądrzaste komórki krwi obwodowej, układ hematopoetyczny, płuca, jądra, nerki, wątroba, nabłonek dróg moczowo-płciowych (kanalik dystalne i zbiorcze nerek), oddechowych oraz gruczołów wydzielania wewnętrznego, nabłonek rogówki oka, zewnętrzna błona pęcherzyków wewnątrzkomórkowych i aparatu Golgiego | oporność wielolekowa (leki antyneoplastyczne, przeciwnowotworowe, przeciwpadaczkowe); transport, związków ujemnie naładowanych, anionów organicznych pochodzących z I i II fazy metabolizmu ksenobiotyków, amfipatycznych jonów organicznych, leukotrienów cysteinylowych LTC4, metali ciężkich (np. arsen), cząsteczek sygnałowych (np. prostaglandyna A2), glutationu zredukowanego i utlenionego, koniugatów glutationu (GSH), glukuronianu oraz kwasu siarkowego z ksenobiotykami, związkami endogennymi i ich metabolitami (2,4-dinitrofenyl-S-glutation, glukuronian bilirubiny, glukuronian estradiolu, sprzężone sole żółciowe, disiaczek glutationu); ochrona przed stresem oksydacyjnym; funkcja barierowa; udział w różnicowaniu i proliferacji komórek (wpływ na biologię nowotworu); metabolizm komórkowy; komunikacja międzykomórkowa; udział w adenozynergicznej i purynergicznej neuromodulacji | przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, padaczka lekooporna, choroby układu sercowo-naczyniowego, udar niedokrwienny, zaburzenia neurologiczne, stany zapalne, choroby immunologiczne, AIDS, związana z wiekiem degeneracja płamki żółtej, nowotwory: układu krwiotwórczego (białaczka szpikowa podtyp M4Eo, AML, ALL), mózgu (chłoniak OUN, glejak), piersi, okrężnicy, pęcherza moczowego, prostaty, neuroblastoma, retinoblastoma, niedrobnokomórkowy rak płuc | [6, 7, 10, 12, 15, 19, 20, 28, 31, 39, 42, 43, 60, 69, 73, 74] |
| ABCC2 (MRP2) | wątroba (hepatocyty), nabłonek kanalika proksymalnego nerek, jelito cienkie (enterocyty kosmków jelitowych), łożysko, bariera krew-mózg | transport żółciowy sprzężonych i niesprzężonych anionów organicznych oraz fosfatydylocholiny; transport nieobdarzonych ładunkiem związków amfipatycznych, sekrecja egzo- i endogennych koniugatów GSH, glukuronianu i kwasu siarkowego; transport utlenionej formy GSH oraz dostarczanych z pożywieniem (pre-)kancerogenów, zwalczanie stresu oksydacyjnego, oporność wielolekowa, detoksykacja jelitowa; ochrona przed trójtlenkiem arsenu | zespół Dubina-Johnsona (DJS), choroby jelit (choroba Crohna), nowotwory: płuc, jelita grubego, rak jasnokomórkowy nerki, rak wątrobowokomórkowy | [5, 6, 10, 11, 12, 19, 20, 31, 42, 60, 69, 70, 72, 74] |
| ABCC3 (MRP3) | wątroba (hepatocyty), nabłonek woreczka żółciowego, mózg, bariera krew-mózg, jelito cienkie (enterocyty), okrężnica, trzustka, nerki (kanalik dystalny i ramię wstępujące pętli Henlego), nadnercza, płuca, komórki nowotworowe (naczynia krwionośne oraz tkanka śródmiąższowa) | oporność wielolekowa (leki przeciwnowotworowe); transport anionów organicznych oraz egzo- i endogennych związków sprzężonych z glukuronianem, GSH, kwasem siarkowym; w nadnerczach – eliminacja koniugatów sterydowych (E217G); krążenie wątrobowo-jelitowe soli żółciowych (zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia kwasów żółciowych w hepatocytach); funkcja barierowa w mózgu | zespół Dubina-Johnsona, choroby wątroby (cholestaza), hiperbilirubinemia, rak mózgu (glejak) | [6, 10, 12, 20, 31, 42, 60, 69, 74] |

| Transporter | Umiejscowienie | Funkcja | Choroba | Ref. |
|------------------|--|--|--|--|
| ABCC4 (MRP4) | mózg, wątroba, woreczek żółciowy, jelito cienkie (jelito czcze), trzustka, nerki (kanalik proksymalny nerki), śledziona, migdałki, grasicca, płuca, pęcherz moczowy, mięśnie szkieletowe, gruczoł cewkowo-pęcherzykowy prostaty, jądra | oporność wielolekowa (leki przeciwnowotworowe, antywirusowe i analogi nukleotydydowe); transport cyklicznych nukleotydydów (cAMP, cGMP), kwasu foliowego i folinowego (leukoworyna), glukuronianu- 17-β-estradiolu, kwasów żółciowych, prostaglandyny E; migracja komórek dendrytycznych | rak mózgu (chłoniak OUN), choroby spichrzania lizosomalnego, AIDS | [6, 10, 15, 19, 20, 31, 42, 43, 60, 69 74] |
| ABCC5 (MRP5) | mózg (astrocyty, neurony piramidowe), jelito cienkie (enterocyty), okrężnica, wątroba, nerki, mięśnie szkieletowe, nabłonek rogówki oka, komórki nowotworowe (naczynia krwionośne oraz tkanka śródmiąższowa) | oporność wielolekowa; deponowanie macierzy zewnątrzkomórkowej; wymiana tkanki łącznej; transport cyklicznych nukleotydydów (cGMP, cAMP), analogów nukleotydydowych, anionów organicznych | rak mózgu (glejak), hirsutyzm dziedziczny, AIDS | [6, 10, 12, 20, 31, 42, 43, 60, 69 70, 73, 74] |
| ABCC6 (MRP6) | mózg, bariera krew-mózg, siatkówka oka, gruczoły ślinowe, skóra, dwunastnica, okrężnica, wątroba, nerki, pierwotne prekursorowe komórki hematopoetyczne, komórki leukemiczne | oporność wielolekowa, deponowanie macierzy zewnątrzkomórkowej; wymiana tkanki łącznej; transport: anionów amfipatycznych, anionów organicznych, małych peptydów biorących udział w sygnalizacji komórkowej, funkcja barierowa w mózgu | zespół Grönblada-Strandberga (PXE), białaczka | [10, 12, 20, 31, 42, 69, 70, 74] |
| ABCC7 (CFTR) | komórki nabłonkowe nosa, tchawicy i oskrzeli, płuca; światło przewodów gruczołów potowych oraz podśluzówkowych, gruczoły ślinowe, komórki kosmków dwunastnicy i jelita czczego, komórki kubkowe jelit | kanał jonów Cl ⁻ ; regulator innych ścieżek transportu (np. przewodnictwo jonów Na ⁺) | mukowiscydoza, wrodzony brak nasieniowodów, zapalenie trzustki, zapalenie oskrzeli, rak nabłonkowy jajnika | [10, 12, 15, 31, 47, 69, 70, 72] |
| ABCC8 (SUR1) | komórki β trzustki | sensor zmian stężenia ATP i ADP; regulator aktywności kanałów K ⁺ oraz wydzielania insuliny; wiązanie sulfonilomocznika w terapii cukrzycy typu 2 (T2DM) | przetrwala hipoglikemia hiperinsulinemiczna noworodków, hiperinsulinizm wrodzony, T2DM | [10, 12, 31, 69, 70] |
| ABCC9 (SUR2) | mózg, serce, płuca, nerki, mięśnie, nowotworowe i zdrowe komórki piersi | regulator aktywności ADP- wrażliwych kanałów K ⁺ | przetrwala hipoglikemia hiperinsulinemiczna noworodków, stwardnienie hipokampa, kardiomiopatia rozstrzeniowa z tachykardią komorową (typ 10), T2DM | [10, 12, 31, 43, 69, 70] |
| ABCC10 (MRP7) | mózg, skóra, wątroba, żołądek, okrężnica, śledziona, nerki, jądra | oporność wielolekowa; pozakomórkowy wyrzut glukuronianu-17β-estradiolu oraz leukotrienu C4; transport lipofilnych anionów; funkcja barierowa w mózgu | nowotwory: piersi, jajników, nerek, drobnokomórkowy rak płuc | [10, 31, 69, 74] |
| ABCC11 (MRP8) | mózg, wątroba, łożysko jądra, nowotworowe i zdrowe komórki piersi | oporność wielolekowa, transport kwasów żółciowych, skoniugowanych steroidów i cyklicznych nukleotydydów; warunkuje typ włoskowiny usznej | nowotwory: piersi, tarczycy, przewodów żółciowych, wątroby, napadowa choreoatetoza kinezygeniczna | [6, 10, 31, 42, 47, 68, 69] |
| ABCC12 (MRP9) | mózg, mięśnie szkieletowe, jajniki, jądra, nowotworowe i zdrowe komórki piersi | oporność wielolekowa | nowotwory: piersi, prostaty, glejak, tarczycy, napadowa choreoatetoza kinezygeniczna | [6, 10, 31, 42, 68, 69] |
| ABCD | | | | |
| ABCD1 | błona peroksyosomów | metabolizm długołańcuchowych kwasów tłuszczowych; import kwasów tłuszczowych i / lub długołańcuchowego acylo-CoA, transport leków do peroksyosomów – miejsca metabolizmu leków; integralność aksonalna i mielinizacja w OUN | adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X, adrenomielo neuropatia sprzężona z chromosomem X | [10, 12, 43, 47, 70, 72, 74] |
| ABCD2 | nadnercza, mózg, serce, błona peroksyosomów | funkcjonalna rekompensata i/lub modyfikacja działania transportera ABCD1, transport leków do peroksyosomów; transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, długołańcuchowego acylo-CoA; integralność aksonalna i mielinizacja w OUN | zespół Zellwegera (ZS), choroba demielinizacyjna (adrenoleukodystrofia) | [10, 12, 47, 69, 74] |

| Transporter | Umiejscowienie | Funkcja | Choroba | Ref. |
|--------------|--|--|--|---|
| ABCD3 | wątroba (hepatocyty), błona peroksyosomów | modyfikacja działania ABCD1; transport leków do peroksyosomów; import długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i / lub długołańcuchowego i rozgałęzionego acylo-CoA do peroksyosomów; biogeneza peroksyosomów, synteza kwasów żółciowych | ZS, MS, hepatosplenomegalia, nowotwory: piersi, prostaty, wątroby, płuc, jelita grubego, endometrium, jajników | [12, 43, 47, 69, 70, 72, 74] |
| ABCD4 | błona peroksyosomów, ER | modyfikacja działania i fenotypu ABCD1; transport leków do peroksyosomów; biogeneza peroksyosomów; transport lipidów do ER, transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, długołańcuchowego acylo-CoA | ZS, wrodzone zaburzenie metabolizmu witaminy B12, nowotwory: pęcherza moczowego, trzustki | [10, 12, 47, 50, 69, 70, 72, 74] |
| ABCE | | | | |
| ABCE1 | mózg, tchawica, płuca, śledziona, wątroba i woreczek żółciowy, przewód pokarmowy, trzustka, nerki, pęcherz moczowy, szpik kostny, mięśnie, jajniki, prostata, jądra, guzy nowotworowe | oporność wielolekowa; rozpoznawanie oligoadenylatów wytwarzanych w odpowiedzi na określone infekcje wirusowe: inhibicja aktywności rybonukleazy L; promocja działania interferonu; wiązanie anionów organicznych; funkcje barierowe w mózgu; udział w kancerogenezie; udział w procesie translacji | AIDS (HIV-1), nowotwory: jelita grubego, endometrium, trzustki, prostaty, żołądka, jąder, pęcherza moczowego, płuc, piersi, chłoniak | [10, 55, 69, 71, 72, 74] |
| ABCF | | | | |
| ABCF1 | kompleks rybosomalny, mózg, migdałki, szpik kostny, węzły chłonne, wątroba, woreczek żółciowy, przewód pokarmowy, nerki, pęcherz moczowy, jądra, jajniki | aktywacja kinazy podjednostki alfa czynnika eIF-2; udział w translacji mRNA; udział w procesach zapalnych; regulator wrodzonej odpowiedzi immunologicznej | autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie stawów, nowotwory: prostaty, jąder, szyjki macicy | [10, 69, 72, 74, 75] |
| ABCF2 | mózg, skóra, przewód pokarmowy, trzustka, jądra, jajniki | chemooporność nowotworów, progresja nowotworu | nowotwory: jąder, jajników, tarczycy, piersi, jelita grubego, czerniak | [10, 12, 48, 61, 69] |
| ABCF3 | mózg, skóra, tarczyca, przytarczyce, przewód pokarmowy, wyrostek robaczkowy, woreczek żółciowy, trzustka, nerki, pęcherz moczowy, nadnercza, jądra, nasieniowody, łożysko, macica, szpik kostny, adipocyty, śledziona | regulator translacji – fosforylacja czynnika eIF2α; udział w apoptozie | nowotwory: mózgu (glejak), jąder, tarczycy, wątroby | [10, 12, 26, 69] |
| ABCG | | | | |
| ABCG1 | makrofagi tkankowe, komórki śródbłonna naczyńowego, komórki β trzustki, hematopoetyczne komórki macierzyste, multipotencjalne komórki progenitorowe, wewnątrzkomórkowe endosomy, ER, aparat Golgiego | homeostaza lipidowa (regulacja transportu cholesterolu do HDL i zlipidowanych Apo-AI, makrofagowy transport cholesterolu i fosfolipidów; usuwanie cholesterolu z komórek śródbłonna i ochrona przed rozwojem jego dysfunkcji, zmniejszenie zawartości cholesterolu w kaweolach); regulacja aktywności eNOS; wydzielanie insuliny | miażdżyca, cukrzyca, rak skóry | [10, 12, 36, 53, 69, 72] |
| ABCG2 (BCRP) | mózg (śródbłonek kapilar mózgowych), nabłonek rogówki i spojówki oka, nabłonek barwnikowy siatkówki, serce, rdzeń kręgowy, gruczoły łojowe, płuca (pneumocyty), żołądek, jelito cienkie (enterocyty), okrężnica, trzustka, wątroba (hepatocyty, pęcherzyk żółciowy), nadnercza, nerki (kanalik proksymalny), pęcherz moczowy, zdrowe i nowotworowe komórki piersi (tkanka gruczołu sutkowego, zwłaszcza podczas laktacji; zraziki i przewody mleczne, śródbłonek kapilar i żył), macica, jajniki, komórki syncytiotrofoblastu łożyska (kosmki kosmówki), jądra (komórki Sertoli-Leydiga, komórki mioidalne, śródbłonek), nasieniowody, prostata, hematopoetyczne komórki macierzyste | oporność wielolekowa; transport: barwników fluorescencyjnych (Hoechst33,462, Hoechst 33342), toksycznych metabolitów z płodu do krwi matki, steroidów (cholesterol, estradiol, progesteron, testosteron), koniugatów z glukuronianem i kwasem siarkowym, substratów hydrofobowych, kwasu moczowego z komórek jelita, amyloidu β, anionów organicznych, porfiryny/hemu, kwasu foliowego, moczianów, inhibitorów kinazy tyrozynowej, antybiotyków, leków immunosupresyjnych, fotosensybilizatorów (feoforbid A i protoporfiryna IX); zmniejszenie wątrobowo-jelitowego wchłaniania ksenobiotyków; wydalanie leków z moczem i żółcią; transport substratów z kanalików nasiennych; funkcje barierowe w łożysku, mózgu, komórkach macierzystych; udział w laktacji | choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, ALS, MS, biegunka indukowana lekami, hiperurykemia, epilepsja, dna moczianowa, AIDS, nowotwory: piersi, mózgu (glejak, chłoniak OUN), nerki, trzustki, wątroby, układu chłonnego (chłoniak rozlany z dużych komórek B), płaskonabłonkowy rak szyjki macicy, mięsaki, ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka limfoblastyczna | [4, 5, 6, 10, 11, 12, 15, 16, 20, 27, 28, 36, 39, 42, 43, 44, 47, 60, 69, 70, 72, 73, 74] |
| ABCG4 | mózg, warstwa neuronalna siatkówki, wątroba, śledziona, makrofagi | transport cholesterolu z komórek do HDL; neuroplastyczność (poprzez przemieszczanie lipidów) | nowotwory: trzustki, głowy, piersi, tarczycy, jelita grubego | [10, 36, 52, 53, 72] |

| Transporter | Umiejscowienie | Funkcja | Choroba | Ref. |
|-------------|---|--|--|------------------------------|
| ABCG5 | jelito cienkie, jelito grube, wątroba | homeostaza lipidowa: regulacja komórkowej zawartości steroli (zmniejszenie wchłaniania jelitowego steroli oraz stymulacja ich wydalania wraz z żółcią), regulacja metabolizmu triglicerydów; produkcja żółci | sitosterolemia, choroby sercowo-naczyniowe, dysfunkcja wątroby, kamica żółciowa, hipercholesterolemia | [10, 36, 41, 47, 69, 70, 72] |
| ABCG8 | mózg, tarczyca, przytarczyce, jelito cienkie, jelito grube, wątroba i woreczek żółciowy, płuca, nadnercza, łożysko, macica, tkanka piersiowa, jajowód, tkanka tłuszczowa, skóra | zmniejszenie wchłaniania jelitowego steroli oraz stymulacja ich wydalania wraz z żółcią; transport zwrotny steroli, regulacja metabolizmu triglicerydów; produkcja żółci | sitosterolemia, choroby sercowo-naczyniowe, kamica żółciowa, dysfunkcja wątroby, hipercholesterolemia, nowotwory: piersi, jelita grubego, jajników, czerniak, rakowiak | [10, 36, 41, 47, 69, 72] |

PIŚMIENICTWO

- [1] Abele R., Tampé R.: The ABCs of immunology: Structure and function of TAP, the transporter associated with antigen processing. *Physiology*, 2004; 19: 216-224
- [2] Aittoniemi J., Fotinou C., Craig T.J., de Wet H., Proks P., Ashcroft F.M.: SUR1: a unique ATP-binding cassette protein that functions as an ion channel regulator. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2009; 364: 257-267
- [3] Aye I.L., Singh A.T., Keelan J.A.: Transport of lipids by ABC proteins: Interactions and implications for cellular toxicity, viability and function. *Chem. Biol. Interact.*, 2009; 180: 327-339
- [4] Basseville A., Hall M.D., Chau C.H., Robey R.W., Gottesman M., Figg W.D., Bates S.E.: The ABCG2 multidrug transporter. *W: ABC Transporters – 40 Years On*, red.: A.M. George. Springer, Switzerland, 2016; 195-226
- [5] Chen Z., Shi T., Zhang L., Zhu P., Deng M., Huang C., Hu T., Jiang L., Li J.: Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. *Cancer Lett.*, 2016; 370: 153-164
- [6] Colabufo N.A., Berardi F., Contino M., Niso M., Perrone R.: ABC pumps and their role in active drug transport. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2009; 9: 119-129
- [7] Cole S.P.: Multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCC1), a “Multitasking” ATP-binding cassette (ABC) transporter. *J. Biol. Chem.*, 2014; 289: 30880-30888
- [8] Damas J.M., Oliveira A.S., Baptista A.M., Soares C.M.: Structural consequences of ATP hydrolysis on the ABC transporter NBD dimer: Molecular dynamics studies of HlyB. *Protein Sci.*, 2011; 20: 1220-1230
- [9] Dawson R.J., Locher K.P.: Structure of a bacterial multidrug ABC transporter. *Nature*, 2006; 443: 180-185
- [10] Dean M., Rzhetsky A., Allikmets R.: The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.*, 2001; 11: 1156-1166
- [11] Dietrich C.G., Geier A., Oude Elferink R.P.: ABC of oral bioavailability: transporters as gatekeepers in the gut. *Gut*, 2003; 52: 1788-1795
- [12] Efferth T.: The human ATP-binding cassette transporter genes: From the bench to the bedside. *Curr. Mol. Med.*, 2001; 1: 45-65
- [13] Eggensperger S., Tampé R.: The transporter associated with antigen processing: a key player in adaptive immunity. *Biol. Chem.*, 2015; 396: 1059-1072
- [14] Fiset O., Wingbermühle S., Tampé R., Schäfer L.V.: Molecular mechanism of peptide editing in the tapasin-MHC I complex. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 19085
- [15] Fletcher J.I., Williams R.T., Henderson M.J., Norris M.D., Haber M.: ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology. *Drug Resist. Updat.*, 2016; 26: 1-9
- [16] Franke R.M., Gardner E.R., Sparreboom A.: Pharmacogenetics of drug transporters. *Curr. Pharm. Des.*, 2010; 16: 220-230
- [17] Gaudet R., Wiley D.C.: Structure of the ABC ATPase domain of human TAP1, the transporter associated with antigen processing. *EMBO J.*, 2001; 20: 4964-4972
- [18] Gloyn A.L., Pearson E.R., Antcliff J.F., Proks P., Bruining G.J., Slingerland A.S., Howard N., Srinivasan S., Silva J.M., Molnes J., Edghill E.L., Frayling T.M., Temple I.K., Mackay D., Shield J.P. i wsp.: Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 1838-1849
- [19] Gromnicova R., Romero I., Male D.: Transcriptional control of the multi-drug transporter ABCB1 by transcription factor Sp3 in different human tissues. *PLoS One*, 2012; 7: e48189
- [20] Hartz A.M., Bauer B.: Regulation of ABC transporters at the blood-brain barrier: New targets for CNS therapy. *Mol. Interv.*, 2010; 10: 293-304
- [21] He L., Aleksandrov A.A., Serohijos A.W., Hegedus T., Aleksandrov L.A., Cui L., Dokholyan N.V., Riordan J.R.: Multiple membrane-cytoplasmic domain contacts in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mediate regulation of channel gating. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 26383-26390
- [22] Hedditch E.L., Gao B., Russell A.J., Lu Y., Emmanuel C., Beesley J., Johnatty S.E., Chen X., Harnett P., George J., Australian Ovarian Cancer Study Group, Williams R.T., Flemming C., Lambrechts D., Despiere E. i wsp.: ABCA transporter gene expression and poor outcome in epithelial ovarian cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 2014; 106: dju149
- [23] Higgins C.F.: ABC transporters: physiology, structure and mechanism - an overview. *Res. Microbiol.*, 2001; 152: 205-210
- [24] Higgins C.F., Linton K.J.: ABC transporters: An introduction and overview. *W: ABC Proteins: From Bacteria to Man*, red.: I.B. Holland, S.P. Cole, K. Kuchler, C.F. Higgins. Academic Press, 2003; 17-23
- [25] Higgins C.F., Linton K.J.: The ATP switch model for ABC transporters. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2004; 11: 918-926
- [26] Hirose T., Horvitz H.R.: The translational regulators GCN-1 and ABCF-3 act together to promote apoptosis in *C. elegans*. *PLoS Genet.*, 2014; 10: e1004512
- [27] Horsey A.J., Cox M.H., Sarwat S., Kerr I.D.: The multidrug transporter ABCG2: still more questions than answers. *Biochem. Soc. Trans.*, 2016; 44: 824-830
- [28] Huang L., Perrault C., Coelho-Martins J., Hu C., Dulong C., Varma M., Liu J., Jin J., Soria C., Cazin L., Janin A., Li H., Varin R., Lu H.: Induction of acquired drug resistance in endothelial cells and its involvement in anticancer therapy. *J. Hematol. Oncol.*, 2013; 6: 49

- [29] Hwang T.C., Kirk K.L.: The CFTR ion channel: Gating, regulation, and anion permeation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2013; 3: a009498
- [30] Igarashi Y., Aoki K.F., Mamitsuka H., Kuma K., Kanehisa M.: The evolutionary repertoires of the eukaryotic-type ABC transporters in terms of the phylogeny of ATP-binding domains in eukaryotes and prokaryotes. *Mol. Biol. Evol.*, 2004; 21: 2149-2160
- [31] Kapoor K., Sim H.M., Ambudkar S. V.: Multidrug resistance in cancer: A tale of ABC drug transporters. W: *Molecular Mechanisms of Tumor Cell Resistance to Chemotherapy Resistance to Targeted Anti-Cancer Therapeutics*, red.: B. Bonavida, Springer, New York 2013; 1: 1-34
- [32] Karvar S.: The role of ABC transporters in anticancer drug transport. *Turk. J. Biol.*, 2014; 38: 800-805
- [33] Kluth M., Stindt J., Dröge C., Linnemann D., Kubitz R., Schmitt L.: A mutation within the extended X loop abolished substrate-induced ATPase activity of the human liver ATP-binding cassette (ABC) transporter MDR3. *J. Biol. Chem.*, 2015; 290: 4896-4907
- [34] Lawson J., O'Mara M.L., Kerr I.D.: Structure-based interpretation of the mutagenesis database for the nucleotide binding domains of P-glycoprotein. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008; 1778: 376-391
- [35] Leonard G.D., Fojo T., Bates S.E.: The role of ABC transporters in clinical practice. *Oncologist*, 2003; 8: 411-424
- [36] Li G., Gu H.M., Zhang D.W.: ATP-binding cassette transporters and cholesterol translocation. *IUBMB Life*, 2013; 65: 505-512
- [37] Li W., Zhang H., Assaraf Y.G., Zhao K., Xu X., Xie J., Yang D.H., Chen Z.S.: Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: Molecular mechanisms and novel therapeutic drug strategies. *Drug Resist. Updat.*, 2016; 27: 14-29
- [38] Liesa M., Qiu W., Shirihai O.S.: Mitochondrial ABC transporters function: The role of ABCB10 (ABC-me) as a novel player in cellular handling of reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012; 1823: 1945-1957
- [39] Linton K.J.: Structure and function of ABC transporters. *Physiology*, 2007; 22: 122-130
- [40] Locher K.P.: Structure and mechanism of ATP-binding cassette transporters. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, 2009; 364: 239-245
- [41] Locher K.P.: Mechanistic diversity in ATP-binding cassette (ABC) transporters. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2016; 23: 487-493
- [42] Lockhart A.C., Tirona R.G., Kim R.B.: Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in cancer and chemotherapy. *Mol. Cancer Ther.*, 2003; 2: 685-698
- [43] Mahringer A., Fricker G.: ABC transporters at the blood-brain barrier. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2016; 12: 499-508
- [44] Mickley L., Jain P., Miyake K., Schriml L.M., Rao K., Fojo T., Bates S., Dean M.: An ATP-binding cassette gene (ABCG3) closely related to the multidrug transporter ABCG2 (MXR/ABCP) has an unusual ATP-binding domain. *Mamm. Genome*, 2001; 12: 86-88
- [45] Mitsuhashi N., Miki T., Senbongi H., Yokoi N., Yano H., Miyazaki M., Nakajima N., Iwanaga T., Yokoyama Y., Shibata T., Seino S.: MTABC3, a novel mitochondrial ATP-binding cassette protein involved in iron homeostasis. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 17536-17540
- [46] Moitra K.: Overcoming multidrug resistance in cancer stem cells. *Biomed. Res. Int.*, 2015; 2015: 635745
- [47] Moitra K., Dean M.: Evolution of ABC transporters by gene duplication and their role in human disease. *Biol. Chem.*, 2011; 392: 29-37
- [48] Mok S.C., Stanley M.P., Tsuda H., Birrer M.J.: Identification of biomarkers for clear cell ovarian adenocarcinoma. W: *Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis*. Red.: M. Hayat. Springer, Dordrecht 2010: 4-12
- [49] Momburg F., Hengel H.: Corking the bottleneck: The transporter associated with antigen processing as a target for immune subversion by viruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2002; 269: 57-74
- [50] Morita M., Imanaka T.: Peroxisomal ABC transporters: Structure, function and role in disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012; 1822: 1387-1396
- [51] Oancea G., O'Mara M.L., Bennett W.F., Tieleman D.P., Abele R., Tampé R.: Structural arrangement of the transmission interface in the antigen ABC transport complex TAP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 5551-5556
- [52] Oldfield S., Lowry C., Ruddick J., Lightman S.: ABCG4: a novel human white family ABC-transporter expressed in the brain and eye. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002; 1591: 175-179
- [53] Oram J.F., Heinecke J.W.: ATP-binding cassette transporter A1: A cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol. Rev.*, 2005; 85: 1343-1372
- [54] Paolini A., Baldassarre A., Del Gaudio I., Masotti A.: Structural features of the ATP-binding cassette (ABC) transporter ABCA3. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16: 19631-19644
- [55] Pisarev A.V., Skabkin M.A., Pisareva V.P., Skabkina O.V., Hellen C.U., Pestova T.V.: The mechanism of ribosome recycling in eukaryotes. W: *Ribosomes Structure, Function, and Dynamics*, red.: M.V. Rodnina, W. Wintermeyer, R. Green. Springer, Vienna, 2011, 171-185
- [56] Princiotta M.F., Finzi D., Qian S.B., Gibbs J., Schuchmann S., Buttgeireit F., Bannink J.R., Yewdell J.W.: Quantitating protein synthesis, degradation, and endogenous antigen processing. *Immunity*, 2003; 18: 343-354
- [57] Procko E., Gaudet R.: Antigen processing and presentation: TAP-ping into ABC transporters. *Curr. Opin. Immunol.*, 2009; 21: 84-91
- [58] Proks P., Shimomura K., Craig T.J., Girard C.A., Ashcroft F.M.: Mechanism of action of a sulphonylurea receptor SUR1 mutation (F132L) that causes DEND syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 2007; 16: 2011-2019
- [59] Rees D.C., Johnson E., Lewinson O.: ABC transporters: the power to change. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2009; 10: 218-227
- [60] Schinkel A.H., Jonker J.W.: Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2003; 55: 3-29
- [61] Setia N., Abbas O., Sousa Y., Garb J.L., Mahalingam M.: Profiling of ABC transporters ABCB5, ABCF2 and nestin-positive stem cells in nevi, in situ and invasive melanoma. *Mod. Pathol.*, 2012; 25: 1169-1175
- [62] Seyffer F., Tampé R.: ABC transporters in adaptive immunity. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015; 1850: 449-460
- [63] Slot A.J., Molinski S.V., Cole S.P.: Mammalian multidrug-resistance proteins (MRPs). *Essays Biochem.*, 2011; 50: 179-207
- [64] Smit J.J., Schinkel A.H., Oude Elferink R.P., Groen A. K., Wagenaar E., van Deemter L., Mol C.A., Ottenhoff R., van der Lugt N.M., van Roon M.A., van der Valk M.A., Offerhaus G.J., Berns A.J., Borst P.: Homozygous disruption of the murine MDR2 P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. *Cell*, 1993; 75: 451-462
- [65] Su L., Mruk D.D., Cheng C.Y.: Drug transporters, the blood-testis barrier, and spermatogenesis. *J. Endocrinol.*, 2011; 208: 207-223
- [66] Sun Y.L., Patel A., Kumar P., Chen Z.S.: Role of ABC transporters in cancer chemotherapy. *Chin. J. Cancer*, 2012; 31: 51-57
- [67] Suresh P.K., Vembuli A.V., Jayasindu M.: ABC transporters in anticancer drug transport? Lessons for therapy, drug development and delivery systems. *Int. J. Drug Dev. Res.*, 2015, 7: 127-136
- [68] Tammur J., Prades C., Arnould I., Rzhetsky A., Hutchinson A., Adachi M., Schuetz J.D., Swoboda K.J., Ptáček L.J., Rosier M., Dean M., Allikmets R.: Two new genes from the human ATP-binding cassette transporter superfamily, ABCC11 and ABCC12, tandemly duplicated on chromosome 16q12. *Gene*, 2001; 273: 89-96
- [69] The Human Protein Atlas. <http://www.proteinatlas.org/>(10.07.2017)

- [70] Theodoulou F.L., Kerr I.D.: ABC transporter research: going strong 40 years on. *Biochem. Soc. Trans.*, 2015; 43: 1033-1040
- [71] Tian Y., Han X., Tian D.L.: The biological regulation of ABCE1. *IUBMB Life*, 2012; 64: 795-800
- [72] Vasiliou V., Vasiliou K., Nebert D.W.: Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum. Genomics*, 2009; 3: 281-290
- [73] Vellonen K.S., Mannermaa E., Turner H., Häkli M., Wolosin J.M., Tervo T., Honkakoski P., Urtti A.: Effluxing ABC transporters in human corneal epithelium. *J. Pharm. Sci.*, 2010; 99: 1087-1098
- [74] Warren M.S., Zerangue N., Woodford K., Roberts L.M., Tate E.H., Feng B., Li C., Feuerstein T.J., Gibbs J., Smith B., de Morais S.M., Dower W.J., Koller K.J.: Comparative gene expression profiles of ABC transporters in brain microvessel endothelial cells and brain in five species including human. *Pharmacol. Res.*, 2009; 59: 404-413
- [75] Wilcox S.M., Arora H., Munro L., Xin J., Fenninger F., Johnson L.A., Pfeifer C.G., Choi K.B., Hou J., Hoodless P.A., Jefferies W.A.: The role of the innate immune response regulatory gene ABCF1 in mammalian embryogenesis and development. *PLoS One*, 2017; 12: e0175918
- [76] Wilkens S.: Structure and mechanism of ABC transporters. *F1000Prime Reports*, 2015; 7: 14
- [77] Xiong J., Feng J., Yuan D., Zhou J., Miao W.: Tracing the structural evolution of eukaryotic ATP binding cassette transporter superfamily. *Sci. Rep.*, 2015; 5: 16724
- [78] Zolnerciks J.K., Andress E.J., Nicolaou M., Linton K.J.: Structure of ABC transporters. *Essays Biochem.*, 2011; 50: 43-61
- [79] Zutz A., Gompf S., Schägger H., Tampé R.: Mitochondrial ABC proteins in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1787: 681-690

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.