POSTĘPY BIOLOGII KOMÓRKI TOM 39 2012 NR 2 (143–158)

ABC TRANSPORTERÓW ABC W KOMÓRKACH LUDZKIEGO ORGANIZMU

ABC OF THE ABC TRANSPORTERS IN HUMAN ORGANISM

Michał KOWARA

Zakład Immunologii, Centrum Biostruktury, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie: Transportery ABC to przede wszystkim pompy odpowiadające za usuwanie z komórki szkodliwych substancji – ksenobiotyków, w tym również leków stosowanych w terapii chorób nowotworowych. Dlatego też dużą nadzieję pokłada się w substancjach będących inhibitorami tych transporterów. Z biegiem czasu okazało się, że udział w zjawisku oporności wielolekowej (MDR) nie jest jedyną funkcja transporterów ABC, odpowiadają one również za regulację gospodarki lipidowej poprzez transport lipidów (ABCA i ABCG z wyjątkiem ABCG2), regulację procesów wewnątrzkomórkowych, takich jak translacja białek (ABCE i ABCF), działanie peroksysomów (ABCD), wydzielanie insuliny (ABCC8 i ABCC9) oraz regulację uwodnienia śluzu w oskrzelach (ABCC7 – CFTR). Defekty niektórych z tych transporterów są przyczyną lub czynnikiem ryzyka wielu różnych chorób, m.in. miażdżycy (ABCA1), mukowiscydozy (defekt CFTR) oraz wielu innych. Najnowsze badania sugerują nowe funkcje transporterów ABC. W poniższej pracy przedstawiono krótki opis ewolucji tych transporterów oraz ich główne funkcje.

Summary: The ABC transporters are, after all, pumps responsible for elimination of xenobiotics (also chemotherapeutic agents) from the cell. Because of this reason the inhibitors of such transporters have been claimed to be important in the therapy. But it has turned out, that the ABC transporters are responsible not only for MDR (MultiDrug Resistance) phenomenon, but also for lipid transport (ABCA and ABCG except for ABCG2), regulation of intracellular processes like protein translation (ABCE and ABCF), peroxisome activity (ABCD), insulin secretion (ABCC8 and ABCC9) and regulation of mucus hydration in bronchi. Some diseases are caused by the defects of the ABC transporters, for instance cystic fibrosis (result of ABCC7 – CFTR mutation). In the current researches, new aspects of ABC transporters are being discovered. This article aims to present general aspects of ABC transporters like structure and evolution, as well as to go through the main function of the transporters.

WSTĘP

Procesy ewolucji niejednokrotnie pozwalają zaobserwować zjawisko „wyścigu zbrojeń" jaki toczy się pomiędzy różnymi organizmami, w szczególności między pasożytami a żywicielami. Z ekologicznego punktu widzenia można zaryzykować stwierdzenie, że jednym z pasożytów organizmu człowieka, pochodzącym w dodatku z jego własnych komórek, jest nowotwór. Organizm dąży do wyeliminowania tych szkodliwych komórek za pośrednictwem układu odpornościowego, natomiast nowotwór przystosowuje się, stając się z czasem niewrażliwym na działanie układu immunologicznego gospodarza. W podobny sposób nowotwór adaptuje się do aplikowanych środków chemioterapeutycznych – z biegiem czasu wytwarza oporność nawet na najbardziej skuteczne leki przeciwnowotworowe. Jednym ze sposobów, w jaki komórka nowotworowa chroni się przed toksycznym dla niej działaniem chemioterapeutyków jest wypompowywanie (ang. *efflux*) leków z wnętrza na zewnątrz komórki. Aktywność ta jest jednym z mechanizmów oporności wielolekowej (MDR – ang. *MultiDrug Resistance*) a strukturami, które realizują to zadanie są transportery ABC (z ang. *ATP-binding cassettes*). Z biochemicznego punktu widzenia są to glikoproteiny zlokalizowane przede wszystkim w obrębie błony komórkowej [34]. Warto jednocześnie dodać, że transportery ABC nie są specyficzne wyłącznie dla komórek nowotworowych – ich geny ulegają ekspresji także w normalnych komórkach ludzkiego organizmu, jak również w komórkach innych gatunków, zarówno eukariotycznych – drożdże *Saccharomyces cerevisiae* [70], jak i prokariotycznych [65]. Udział w oporności wielolekowej nie jest zatem jedyną funkcją transporterów ABC w ludzkim organizmie. W niniejszym artykule skoncentrowano się przede wszystkim na scharakteryzowaniu ich roli w organizmie *Homo sapiens*.

W komórkach organizmu człowieka występuje łącznie 48 białek będących transporterami ABC [4]. Transportery te dzieli się na 7 rodzin (tab. 1). Nazwa nomenklaturowa danego transportera zawiera: oznaczenie ABC, przyporządkowanie do rodziny – od A do G, oraz numer odpowiadający konkretnemu transporterowi. Oprócz tego szeroko zakorzenione w nazewnictwie pozostają nazwy zwyczajowe, takie jak Glikoproteina P (ABCA-1), BRCP (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*) – ABCG2. Wydaje się wysoce prawdopodobne, że w ewolucji tych transporterów istotną rolę odegrała duplikacja [60].W wyniku tego procesu powstały nowe transportery, które albo wyspecjalizowały się w pełnieniu podobnej (receptor ABCG8 powstały w efekcie duplikacji ABCG5) albo odmiennej od transportera macierzystego funkcji (jak receptor ABCA4 powstały na skutek duplikacji ABCA1). Występowały także procesy utraty genów (tzw. „gene death"), czego przykładem są geny transporterów ABCA14-16, które nie posiadają swych ortologów w ludzkim genomie. Wyraźnym przykładem

ewolucji poprzez duplikację był proces powstawania transporterów ABCA5--pokrewnych („ABCA5-like") – u ryb obecny jest tylko gen ABCA5, u ptaków – 3 geny, a u ssaków – 5 genów będących wynikiem duplikacji – ABCA5, ABCA6, ABCA8, ABCA9 i ABCA10 [4].

TABELA 1. Opisane w literaturze funkcje poszczególnych transporterów ABC z uwzględnionym podziałem na rodziny
TABLE 1. Functions of the individual ABC transporters described in literature, including their division into families

RODZINA	TRANSPORTER	FUNKCJA
ABCA (ABC1)	**ABCA1**	tworzenie HDL (szczegóły w tekście)
	ABCA2	stabilizacja ekspresji białka APP, rola w patogenezie choroby Alzheimera [18]
	ABCA3	biogeneza surfaktantu [24]
	ABCA4	usuwanie szkodliwych lipidów z nabłonka pigmentowego siatkówki [17]
	ABCA5 **ABCA7**	regulacja wydzielania cholesterolu, wspomaganie ABCA1 [95]
	ABCA6 **ABCA8** **ABCA9** **ABCA10**	funkcja bliżej nieznana – rola w różnicowaniu makrofagów i procesach zachodzących z udziałem tych komórek, rola w usuwaniu ksenobiotyków (ABCA8) [66, 87, 91]
	ABCA12	usuwanie lipidów z keratynocytów, stabilizacja bariery skórnej [3]
ABCB (MDR, TAP)	**ABCB1** (glikoproteina P; białko MDR1)	rola w zjawisku oporności wielolekowej (MDR) oraz stabilizacji fizjologicznych barier w obrębie ludzkiego organizmu (szczegóły w tekście)
	ABCB2 (TAP 1) **ABCB3** (TAP 2)	udział w prezentacji antygenów w kontekście cząsteczek MHC klasy I [53]
	ABCB4	tworzenie żółci (szczegóły w tekście)
	ABCB5	funkcja niesprecyzowana, potencjalny marker komórek czerniaka [14]
	ABCB6	gospodarka żelazem w komórce, usuwanie żelaza z mitochondriów [12]
	ABCB7	gospodarka żelazem w komórce, stabilizacja ferrochelatazy [83]
	ABCB8	ochrona mitochondrialnego DNA komórek czerniaka [22, 73]
	ABCB9 (TAPL, TAP-li[100]ke)	współudział w procesie prezentacji antygenów w kontekście białek MHC klasy I [100]
	ABCB10 (ABC-me lub mABC2)	udział w syntezie hemu[15], udział w procesie ochrony miokardium podczas ostrego zespołu wieńcowego [49]
	ABCB11 (pompa BSEP)	transport soli kwasów żółciowych z hepatocytów do kanalików żółciowych [80]

RODZINA	TRANSPORTER	FUNKCJA
ABCC	**ABCC1** (MRP1)	usuwanie ksenobiotyków z komórek nowotworowych (szczegóły w tekście)
	ABCC2 (MRP2)	usuwanie sprzężonych z glutationem ksenobiotyków (w tym leków – np. fosfinoprilu) do żółci [29]
	ABCC3 (MRP3),	usuwanie sprzężonych ksenobiotyków do żółci [76], potencjalny udział w transporcie folianów przez jelito[38]
	ABCC4 (MRP4),	regulacja stężenia cAMP w komórkach miokardium [77]
	ABCC5 (MRP5),	regulacja stężenia cGMP w komórkach miokardium [57]
	ABCC6 (MRP6)	funkcja nieznana, mutacja inaktywująca obu genów → *pseudoxanthoma elasticum* [88]
	ABCC10 (MRP7)	udział w zjawisku oporności wielolekowej [43]
	ABCC7 (CFTR)	mukowiscydoza w przypadku mutacji inaktywującej (np. delecja kodonu fenyloalaniny w pozycji 508) obu alleli [13, 37]
	ABCC8 (SUR1) **ABCC9** (SUR2)	aktywacja kanału potasowego zależnego od ATP prowadząca do hiperpolaryzacji błony komórkowej i spadku sekrecji insuliny przez komórki β wysepek Langerhansa [2], ochrona komórek miokardium (dotyczy SUR2) [7]
ABCD (ALD)	**ABCD1, ABCD2 ABCD3, ABCD4**	udział w metabolizmie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (C24, C26), rola szczególnie istotna w komórkach glejowych [5, 54] defekt tych transporterów → adrenoleukodystrofia
ABCE (OABP)	**ABCE1**	regulacja procesu składania wirionów wirusa HIV[79], potencjalna rola w patogenezie drobnokomórkowego raka płuc [33], rola w regulacji aktywności rybosomów – dysocjacja podjednostek oraz kompleksu elongacyjnego [67]
ABCF	**ABCF** (GCN20)	wspomaganie aktywacji translacyjnego czynnika elongacyjnego eIF2 przez fosforylację z udziałem kinazy GCN2, stabilizacja GCN2 [27]
ABCG (White)	**ABCG1**	udział w transporcie lipidów i aktywności makrofagów (szczegóły w tekście)
	ABCG2 (BRCP)	udział w zjawisku oporności wielolekowej (MDR) oraz tworzeniu barier fizjologicznych w ludzkim organizmie (szczegóły w tekście), transport kwasu moczowego, istotna rola w patogenezie dny moczanowej [55]
	ABCG4	udział w metabolizmie sterolów w komórkach mózgowych – neuronach i astrocytach [86]
	ABCG5 i ABCG8	wydzielanie cholesterolu do dróg żółciowych, udział w homeostazie cholesterolu w ludzkim organizmie [72]

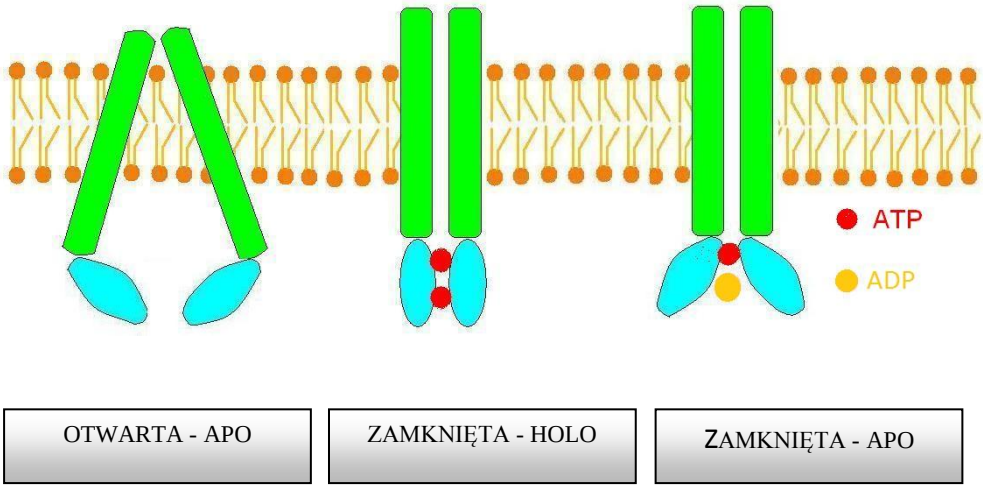
ZJAWISKO OPORNOŚCI WIELOLEKOWEJ (MDR)

Zjawisko oporności wielolekowej jest główną funkcją jaką przypisuje się transporterom ABC. Jej wykładnikiem jest rola jaką pełnią te transportery w procesie progresji choroby onkologicznej, utrudniając lub wręcz uniemożliwiając skuteczną terapię nowotworu. Wykazano, że ich obecność koreluje negatywnie z przebiegiem ostrej białaczki szpikowej [47], raka niedrobnokomórkowego płuc [48] oraz raka piersi [44]. Dla przykładu dzieci cierpiące na ostrą białaczkę szpikową, których komórki białaczkowe prezentują wysoki poziom ekspresji jednego z transporterów ABC (glikoproteiny P), żyją krócej (5-letnie przeżycie –33%) niż dzieci u których w komórkach białaczkowych poziom ekspresji tego transportera jest niski (5-letnie przeżycie – 74%) [11]. Przyczyną tego jest fakt, iż transportery odpowiadają za usuwanie chemioterapeutyków pochodzących z różnych rodzin – m.in. antracyklin, antymetabolitów kwasu foliowego, alkaloidów barwinka [75]. Mechanizm usuwania to transport aktywny z wykorzystaniem energii uwolnionej z hydrolizy ATP [32]. Podstawowymi elementami strukturalnymi transportera ABC są: domena wiążąca nukleotyd (NBD – ang. *Nucleotide binding domain*) oraz domena przezbłonowa (TMD – ang. *transmembrane domain*). Struktura, która jest w stanie pełnić funkcję transportera błonowego, składa się z dwóch domen TMD i dwóch domen NBD.

Usunięcie ksenobiotyku z komórki jest możliwe dzięki energii uzyskanej w wyniku reakcji hydrolizy ATP. Miejscem tej reakcji jest obszar zlokalizowany pomiędzy dwiema domenami NBD. Hydroliza ATP sprawia, że domeny NBD stają się bardziej podatne na zmiany konformacyjne, co z kolei przekłada się na zmianę orientacji przestrzennej całego transportera [30, 50, 52, 64]. Wykazano, że podczas działania transportera, w obrębie obu domen NBD, znajdują się cząsteczki nukleotydów (konformacje zamknięte). Teoretycznie, istnieje stan konformacyjny otwarty, w którym do domen NBD przyłączona jest jedynie cząsteczka wody, ale jest on wysoce niestabilny termodynamicznie. Zależności te zilustrowano na rycinie 1.

Transportery ABC odgrywające szczególną rolę w zjawisku MDR to: glikoproteina P (zwana również MDR1), białko MRP1(ang. *Multidrug Resistance Protein*) oraz białko BRCP (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*). Chociaż ich funkcja jest podobna, różnią się szczegółami budowy, powinowactwem wobec różnych związków oraz mechanizmem regulacji transkrypcji [75]. Dla przykładu białko BRCP ma większe powinowactwo do mitoksantronu i antymetabolitów tryptofanu, natomiast glikoproteina P – do antracyklin, alkaloidów barwinka i inhibitorów depolimeryzacji tubuliny (takich jak paclitaxel). Z kolei MRP-1 odpowiada przede wszystkim za usuwanie koniugatów glutationowych [6]. Pod względem różnic strukturalnych warto podkreślić, że glikoproteina P to monomer

(dwie pary domen TMD-NBD połączone wiązaniem kowalencyjnym), natomiast BCRP to dimer, w którym dwie pary domen TMD-NBD połączone są wiązaniami niekowalencyjnymi. Wymienione wyżej transportery, poza różnicami strukturalnymi i biochemicznymi, różnią się również stopniem rozwoju nowotworu w obrębie którego występują. Białko MRP-1 występuje na komórkach nowotworów w bardzo zaawansowanym stadium rozwoju, takich jak komórki przerzutowe raka piersi [101] czy komórki glejaka w IV stadium zaawansowania [20] (dla porównania w stadium II, mniej zaawansowanym dominowała ekspresja glikoproteiny P).



RYCINA 1. Trzy stany konformacyjne transportera ABC zlokalizowanego w błonie komórkowej (opis w tekście)
FIGURE 1. Three conformational states of the ABC transporter localized in the cellular membrane (description in the text)

Ponieważ funkcja transporterów ABC w komórkach nowotworowych jest niekorzystna z punktu widzenia terapii onkologicznej, stara się w jak największym stopniu zminimalizować ich działanie w komórkach nowotworowych. Jednym ze sposobów jest wykorzystanie substancji mających właściwości bezpośrednich inhibitorów tych transporterów. Pod tym kątem przebadano wiele różnych związków chemicznych [9, 82]. Inhibitorami glikoproteiny P okazały się być m.in.: leki kardiologiczne z grupy antagonistów Ca [89], blokerów receptorów angiotensyny [35], jak również antybiotyk salinomycyna [69], lek przeciwpasożytniczy iwermektyna [58] i przeciwgrzybiczny itrakonazol [85]. Jeden z inhibitorów – waslopodar (PSC833), został nawet poddany próbom klinicznym jako potencjalny modulator terapii szpiczaka mnogiego; niestety bez

powodzenia (skutkiem dodania tego związku do koktajlu chemioterapeutyków stosowanych w terapii szpiczaka mnogiego nie było zwiększenie, ale obniżenie czasu przeżycia pacjentów o okres ok. 3 miesięcy) [40]. Kolejnym sposobem mającym na celu wyeliminowanie zjawiska MDR w terapii jest próba zahamowania ekspresji transporterów ABC. Glikoproteina P znajduje się pod kontrolą czynnika transkrypcyjnego NF-κB [36], który jest odpowiedzialny za aktywację transkrypcji wielu różnych czynników zapalnych, takich jak np. IL-6. Dodatkowo wykazuje działanie antyapoptotyczne. W niepobudzonych komórkach znajduje się on w cytoplazmie w połączeniu z białkiem IκB. Pod wpływem pobudzenia przez czynniki aktywujące (np. TNF-α), białko IκB ulega degradacji, uwalniając NF-κB. Niektóre substancje, takie jak flawonoidy (oroksylina i kwercetyna) lub steroidy laktonowe (witaferyna), hamując szlak NF-κB powodują spadek ekspresji glikoproteiny P na komórkach nowotworowych [81, 94]. W przypadku kwercetyny i witaferyny udowodniono, że zapobiegają one degradacji IκB, utrzymując NF-κB w nieaktywnym kompleksie z tym czynnikiem. Dyskutuje się również na temat roli szlaku NF-κB w regulacji ekspresji MRP-1, niemniej jednak w przypadku tego transportera ważniejszą rolę wydaje się odgrywać szlak c-Jun (N-terminalna kinaza c-Jun, czyli JNK) [71] oraz Notch1 [16]. Z kolei transporter BCRP znajduje się pod kontrolą czynnika transkrypcyjnego AhR (aktywowanego m.in. pod wpływem policyklicznych węglowodorów aromatycznych oraz dioksyn) [84] .

OCHRONA KOMÓREK, TWORZENIE FIZJOLOGICZNYCH BARIER W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Zjawisko MDR jest pewnego rodzaju „sublimacją" funkcji, jaką niektóre transportery ABC pełnią w warunkach fizjologicznych, a mianowicie ochrony komórek przed szkodliwymi substancjami endogennymi lub egzogennymi. Z tego powodu, defekt transportera glikoproteiny P (oznaczony jako odmiana ABCB1-1Delta) u psów rasy Collie, skutkuje wyraźnym obniżeniem progu toksyczności wielu leków stosowanych przez lekarzy weterynarii [56]. Natomiast u ludzi, transportery ABC (szczególnie te odpowiadające za zjawisko MDR) są opisywane jako elementy współtworzące fizjologiczne bariery w ludzkim organizmie, takie jak bariera krew-mózg [23, 39] oraz krew-jądro [61]. Jako element bariery krew--mózg, transportery ABC (konkretnie glikoproteina P oraz BCRP) uczestniczą w usuwaniu toksycznego dla neuronów białka Aβ. Białko to, będące produktem degradacji białka APP, kumulując się w neuronach i naczyniach krwionośnych mikrokrążenia mózgowego, powoduje zmiany będące patomorfologicznymi wykładnikami choroby Alzheimera. Z tego też względu, zwrócono uwagę na mechanizmy pozwalające usuwać to wadliwe białko z obszaru ośrodkowego układu nerwowego, właśnie poprzez barierę krew-mózg. Transportery ABC są

w stanie bezpośrednio usuwać białko Aβ w poprzek bariery krew-mózg do strumienia krwi. Badania wykazały, że zwiększenie ekspresji glikoproteiny P u myszy specjalnie predysponowanych do zachorowania na chorobę Alzheimera (szczep Tg2576) za pomocą pochodnej pregnenolonu, powoduje spadek zawartości białka Aβ w ich mózgach [31]. Udowodniono również korelację między obecnością transportera ABCG2 (czyli BCRP) a zawartością białka Aβ w tkance mózgowej. Poziom transportera BCRP był zwiększony zarówno u podatnych myszy, jak i u ludzi cierpiących na chorobę Alzheimera, w związku z czym, sugeruje się, że wzrost ekspresji tego transportera jest skutkiem zmian patogenetycznych prowadzących do rozwoju choroby Alzheimera (BCRP miałby więc dodatkowo wzmacniać barierę krew-mózg i opóźniać rozwój choroby) [92]. Bariera krew- mózg jest ważna nie tylko ze względu na toksyny endogenne, ale również egzogenne. Wykazano nawet, że niektóre zewnętrzne toksyny zwiększają poziom ekspresji transporterów ABC, powodując „uszczelnienie" bariery [90]. Proces ten zachodzi dzięki aktywacji szlaku AhR. Mówiąc o toksynach, przed którymi transportery ABC chronią ośrodkowy układ nerwowy, należy jednak wspomnieć o tym, że dla tych transporterów potencjalnymi toksynami są także leki stosowane w neurologii i psychiatrii [21]. To działanie transporterów ABC, współtworzących barierę krew-mózg jest niekorzystne z klinicznego punktu widzenia. A właśnie to działanie ujawnia się, gdy pacjent cierpiący na depresję lub chorobę psychotyczną okazuje się oporny na leczenie, albowiem zastosowane leki są wypompowywane przez transportery ABC (szczególnie glikoproteinę P) z powrotem do strumienia krwi. Podobnie, gdy leki stosowane w terapii antyretrowirusowej u pacjenta zakażonego wirusem HIV nie są w stanie przedostać się przez barierę krew-mózg i nie mogą wyeliminować wirionów HIV zlokalizowanych w mózgu [78]. Podobny mechanizm oporności na leki, potwierdzony jedynie częściowo (w badaniach PET na szczurzych mózgach oraz w badaniach *in vitro*), rozważa się u pacjenta chorego na epilepsję [26, 98, 99]. Ponieważ aktywność danego transportera zależy od jego budowy, a ta może zależeć od odmiany polimorficznej, dokonano próby korelacji danej odmiany polimorficznej z opornością na terapię. Przykładowe badania wykonane na populacji koreańskiej wykazały, że odmiana SNP transportera MRP1 (ABCC1) wykazuje wyraźną korelację z odpowiedzią na terapię citalopramem [46].

Istnieją podstawy by sądzić, że bariera krew-mózg ulega z wiekiem stopniowemu "rozszczelnieniu". Tę hipotezę potwierdzają badania biodystrybucji werapamilu (znakowanego wykorzystywanym w badaniach PET izotopem węgla C-11). Objętość dystrybucji znakowanego werapamilu była wyższa u starszych pacjentów [8]. Jednak transportery ABC (glikoproteina P, MRP1 i BCRP) tworzą jeszcze jedną, bardzo istotną z biologicznego punktu widzenia barierę, a mianowicie barierę łożyskową, oddzielającą organizm matczyny od rozwijającego się w macicy organizmu potomnego [42]. Bariera ta jest szczególnie istotna w embrionalnej fazie rozwoju ludzkiego organizmu, kiedy nie są jeszcze

wykształcone mechanizmy neutralizacji ksenobiotyków. W tej fazie ważne jest, aby toksyczna substancja została usunięta przez transporter na błonie zewnętrznej syncytiotrofoblastu z powrotem do matczynego krwioobiegu i w ogóle nie dostała się w obręb krążenia zarodkowego.

REGULACJA HOMEOSTAZY LIPIDOWEJ

Transportery ABC regulujące homeostazę lipidową należą do rodziny ABCA, ABCG oraz ABCB (jeden transporter – ABCB4). Ich wspólną funkcją jest transport lipidów w poprzek błony komórkowej, natomiast rodzaj lipidu i komórki jest cechą charakterystyczną odpowiedniego transportera. Dla organizmu istotne jest pozbywanie się nadmiaru cholesterolu z tkanek obwodowych, co przeciwdziała zmianom miażdżycowym. Za ten „wsteczny" transport cholesterolu odpowiadają lipoproteiny frakcji HDL. Powstają one w oparciu o rdzeń białkowy ApoA-1. W pierwszej części procesu, z komórek obwodowych (szczególnie makrofagów), zostają „przeniesione" na ApoA-1 cząsteczki cholesterolu i fosfolipidów. W ten sposób tworzy się lipoproteina pre-β-HDL. W drugim etapie, lecytyno cholesterolowe acylotransferazy (LCAT) dokonują estryfikacji cholesterolu w komórkach obwodowych, co powoduje jego przeniesienie do wnętrza lipoproteiny, a to z kolei umożliwia przeniesienie na tę lipoproteinę kolejnych porcji cholesterolu. W ten sposób powstaje w pełni dojrzała frakcja HDL, transportująca cholesterol do wątroby. Transportery ABC, a szczególnie ABCA1 i ABCG1 działają na pierwszym etapie procesu tworzenia lipoprotein HDL [68]. Wykazano, że w funkcji transportu cholesterolu przez błonę komórkową makrofagów transporter ABCA1 wspiera transporter ABCA7 [59]. Jak bardzo istotna jest ta funkcja, w kontekście ryzyka rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych i jej powikłań, mogą świadczyć sytuacje, w których aktywność ABCA1 zostaje zaburzona. Defekt ABCA1 stanowi jedną z przyczyn choroby tangierskiej, cechującej się niskim poziomem frakcji HDL przy wysokim stężeniu lipoprotein VLDL i zwiększonym ryzyku miażdżycy naczyń wieńcowych [51, 74]. Podobnie, odmiany polimorficzne transportera ABCA1 (pierwotnie występujące w populacji Indian), których skutkiem jest osłabienie funkcji tego transportera, rzutują na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego u współczesnych mieszkańców Meksyku [1]. Warto dodać, że ABCA1 znajduje się najprawdopodobniej pod kontrolą czynnika transkrypcyjnego LXRα [93].

Występujący w makrofagach transporter ABCG1, poza transportem cholesterolu, bierze również udział w usuwaniu z tej komórki utlenionych fosfolipidów, związków o działaniu proapoptotycznym, powstających na skutek działania ROS. Dlatego też defekt tego transportera prowadzi do zwiększonej podatności makrofagów na apoptozę towarzyszącą eferocytozie (czyli fagocytozie tzw. „ciałek apoptotycznych") [97]. Kolejne transportery pełnią podobne funkcje, ale jak wcześniej podkreślono, różnią się substratem i miejscem występowania.

I tak dla przykładu transporter ABCB4, transportując fosfolipidy z hepatocytów do światła kanalików żółciowych, bierze udział w tworzeniu i regulacji krążenia żółci. Skutkiem dziedziczonego autosomalnie recesywnie defektu transportera ABCB4 jest progresywna rodzinna cholestaza wątrobowa typu 3 (PFIC type 3), która cechuje się nasiloną kamicą żółciową, prowadzącą do niewydolności wątroby z koniecznością jej transplantacji [19]. Ponadto, prowadzone w trzech włoskich centrach referencyjnych badania potwierdziły, że transporter ABCB4 jest jednym (choć nie jedynym) z czynników rozwoju choroby zwanej cholestazą wątrobową w ciąży [25].

INNE FUNKCJE TRANSPORTERÓW ABC

Transportery ABC pełnią również inne funkcje w organizmie człowieka. Funkcje te, w zależności od danego transportera opisano w zarysie w tabeli 1. Niemniej jednak pojawiają się sugestie, że transportery ABC biorą również udział w innych procesach biologicznych, np. w dojrzewaniu komórek dendrytycznych [45]. Spadek ekspresji glikoproteiny P powoduje spadek wydzielania takich cytokin jak IL-12 w toku dojrzewania komórek dendrytycznych. Ponadto, coraz częściej bada się udział m.in. glikoproteiny P w regulacji przekaźnictwa błonowego z udziałem innych białek błonowych [96]. Warto także zwrócić uwagę na to, że niektóre „klasyczne" funkcje transporterów ABC próbuje się wykorzystać w nowatorski sposób. Jako przykład może posłużyć zabieg transplantacji szpiku kostnego. Sugeruje się, że krwiotwórcze komórki macierzyste dawcy zawierające sztucznie wprowadzony gen transportera (np. glikoproteiny P), wykazywałyby większą oporność na chemioterapeutyki, co potencjalnie ułatwiłoby zastosowanie agresywnej chemioterapii po przeszczepie szpiku [62].

PODSUMOWANIE

Warto zwrócić uwagę, że różne transportery ABC działają wspólnie w pełnieniu różnych funkcji – szczególnie w ochronie komórek przed ksenobiotykami [28, 41]. Z tego też powodu poszukuje się substancji zdolnych hamować różne białka MDR (np. substancja o nazwie „JAI-51") [10]. Chociaż z początku transportery ABC kojarzone były wyłącznie ze zjawiskiem MDR, dziś już znana jest mnogość ich funkcji. W ostatnich latach coraz częściej mówi się o udziale niektórych transporterów, szczególnie glikoproteiny P, w modulacji szlaków komórkowych. Koncepcja ta otwiera fascynujący obszar nowych poszukiwań w dziedzinie biologii molekularnej komórek nowotworowych. Równolegle prowadzone są obiecujące badania, które mają na celu jeszcze dokładniejsze zbadanie struktury transporterów celem odkrycia ich doskonalszych

i bardziej selektywnych inhibitorów umożliwiających zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na działanie chemioterapeutyków [63]. Zatem transportery ABC w dalszym ciągu pozostają obiektem intensywnych badań i zapewne kryją jeszcze przed nami wiele interesujących tajemnic.

LITERATURA

[1] ACUNA-ALONZO V, FLORES-DORANTES T, KRUIT JK, VILLARREAL-MOLINA T, ARELLANO-CAMPOS O, HUNEMEIER T, MORENO-ESTRADA A, ORTIZ-LOPEZ MG, VILLAMIL-RAMIREZ H, LEON-MIMILA P, VILLALOBOS-COMPARAN M, JACOBO-ALBAVERA L, RAMIREZ-JIMENEZ S, SIKORA M, ZHANG LH, PAPE TD, GRANADOS-SILVESTRE MDE A, MONTUFAR-ROBLES I, TITO-ALVAREZ AM, ZURITA-SALINAS C, BUSTOS-ARRIAGA J, CEDILLO-BARRON L, GOMEZ-TREJO C, BARQUERA-LOZANO R, VIEIRA-FILHO JP, GRANADOS J, ROMERO-HIDALGO S, HUERTAS-VAZQUEZ A, GONZALEZ-MARTIN A, GOROSTIZA A, BONATTO SL, RODRIGUEZ-CRUZ M, WANG L, TUSIE-LUNA T, AGUILAR-SALINAS CA, LISKER R, MOISES RS, MENJIVAR M, SALZANO FM, KNOWLER WC, BORTOLINI MC, HAYDEN MR, BAIER LJ, CANIZALES-QUINTEROS S. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. Hum Mol Genet 2010; 19: 2877-85.

[2] AITTONIEMI J, FOTINOU C, CRAIG TJ, DE WET H, PROKS P, ASHCROFT FM. Review. SUR1: a unique ATP-binding cassette protein that functions as an ion channel regulator. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009; 364: 257-67.

[3] AKIYAMA M. The roles of ABCA12 in keratinocyte differentiation and lipid barrier formation in the epidermis. Dermatoendocrinol 2011; 3: 107-12.

[4] ANNILO T, CHEN ZQ, SHULENIN S, COSTANTINO J, THOMAS L, LOU H, STEFANOV S, DEAN M. Evolution of the vertebrate ABC gene family: analysis of gene birth and death. Genomics 2006; 88: 1-11.

[5] BAARINE M, RAGOT K, ATHIAS A, NURY T, KATTAN Z, GENIN EC, ANDREOLETTI P, MENETRIER F, RIEDINGER JM, BARDOU M, LIZARD G. Incidence of Abcd1 level on the induction of cell death and organelle dysfunctions triggered by very long chain fatty acids and TNF-alpha on oligodendrocytes and astrocytes. Neurotoxicology 2012; 33: 212-28.

[6] BAKOS E, HOMOLYA L. Portrait of multifaceted transporter, the multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1/ABCC1). Pflugers Arch 2007; 453: 621-41.

[7] BAO L, HADJIOLOVA K, COETZEE WA, RINDLER MJ. Endosomal KATP channels as a reservoir after myocardial ischemia: a role for SUR2 subunits. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011; 300: H262-70.

[8] BAUER M, KARCH R, NEUMANN F, ABRAHIM A, WAGNER CC, KLETTER K, MULLER M, ZEITLINGER M, LANGER O. Age dependency of cerebral P-gp function measured with (R)-[11C]verapamil and PET. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 941-6.

[9] BAUMERT C, HILGEROTH A. Recent advances in the development of P-gp inhibitors. Anticancer Agents Med Chem 2009; 9: 415-36.

[10] BOUMENDJEL A, MCLEER-FLORIN A, CHAMPELOVIER P, ALLEGRO D, MUHAMMAD D, SOUARD F, DEROUAZI M, PEYROT V, TOUSSAINT B, BOUTONNAT J. A novel chalcone derivative which acts as a microtubule depolymerising agent and an inhibitor of P-gp and BCRP in in-vitro and in-vivo glioblastoma models. BMC Cancer 2009; 9: 242.

[11] BROZEK J, BRYL E, PLOSZYNSKA A, BALCERSKA A, WITKOWSKI JM. P-glycoprotein activity predicts outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31: 493-9.

[12] BURKE MA, ARDEHALI H. Mitochondrial ATP-binding cassette proteins. Transl Res 2007; 150: 73-80.

[13] CAI ZW, LIU J, LI HY, SHEPPARD DN. Targeting F508del-CFTR to develop rational new therapies for cystic fibrosis. Acta Pharmacol Sin 2011; 32: 693-701.

[14] CHEN KG, SZAKACS G, ANNEREAU JP, ROUZAUD F, LIANG XJ, VALENCIA JC, NAGINENI CN, HOOKS JJ, HEARING VJ, GOTTESMAN MM. Principal expression of two mRNA isoforms (ABCB 5alpha and

ABCB 5beta) of the ATP-binding cassette transporter gene ABCB 5 in melanoma cells and melanocytes. Pigment Cell Res 2005; 18: 102-12.
[15] CHEN W, DAILEY HA, PAW BH. Ferrochelatase forms an oligomeric complex with mitoferrin-1 and Abcb10 for erythroid heme biosynthesis. Blood 2010; 116: 628-30.
[16] CHO S, LU M, HE X, EE PL, BHAT U, SCHNEIDER E, MIELE L, BECK WT. Notch1 regulates the expression of the multidrug resistance gene ABCC1/MRP1 in cultured cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108: 20778-83.
[17] CONLEY SM, CAI X, MAKKIA R, WU Y, SPARROW JR, NAASH MI. Increased cone sensitivity to ABCA4 deficiency provides insight into macular vision loss in Stargardt's dystrophy. Biochim Biophys Acta 2011.
[18] DAVIS W, JR. The ATP-binding cassette transporter-2 (ABCA2) increases endogenous amyloid precursor protein expression and Abeta fragment generation. Curr Alzheimer Res 2010; 7: 566-77.
[19] DAVIT-SPRAUL A, GONZALES E, BAUSSAN C, JACQUEMIN E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. Semin Liver Dis 2010; 30: 134-46.
[20] DE FARIA GP, DE OLIVEIRA JA, DE OLIVEIRA JG, ROMANO SDE O, NETO VM, MAIA RC. Differences in the expression pattern of P-glycoprotein and MRP1 in low-grade and high-grade gliomas. Cancer Invest 2008; 26: 883-9.
[21] DE KLERK OL, BOSKER FJ, LUURTSEMA G, NOLTE IM, DIERCKX R, DEN BOER JA, POTSCHKA H. The role of p-glycoprotein in psychiatric disorders: a reliable guard of the brain? Cent Nerv Syst Agents Med Chem 2011; 11: 197-209.
[22] ELLIOTT AM, AL-HAJJ MA. ABCB8 mediates doxorubicin resistance in melanoma cells by protecting the mitochondrial genome. Mol Cancer Res 2009; 7: 79-87.
[23] ERICKSON MA, DOHI K, BANKS WA. Neuroinflammation: a common pathway in CNS diseases as mediated at the blood-brain barrier. Neuroimmunomodulation 2012; 19: 121-30.
[24] FLAMEIN F, RIFFAULT L, MUSELET-CHARLIER C, PERNELLE J, FELDMANN D, JONARD L, DURAND-SCHNEIDER AM, COULOMB A, MAURICE M, NOGEE LM, INAGAKI N, AMSELEM S, DUBUS JC, RIGOURD V, BREMONT F, MARGUET C, BROUARD J, DE BLIC J, CLEMENT A, EPAUD R, GUILLOT L. Molecular and cellular characteristics of ABCA3 mutations associated with diffuse parenchymal lung diseases in children. Hum Mol Genet 2012; 21: 765-75.
[25] FLOREANI A, CARDERI I, PATERNOSTER D, SOARDO G, AZZAROLI F, ESPOSITO W, MONTAGNANI M, MARCHESONI D, VARIOLA A, ROSA RIZZOTTO E, BRAGHIN C, MAZZELLA G. Hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4, MDR3 gene variants in a large cohort of Italian women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Dig Liver Dis 2008; 40: 366-70.
[26] FROKLAGE FE, SYVANEN S, HENDRIKSE NH, HUISMAN MC, MOLTHOFF CF, TAGAWA Y, REIJNEVELD JC, HEIMANS JJ, LAMMERTSMA AA, ERIKSSON J, DE LANGE EC, VOSKUYL RA. [11C]Flumazenil brain uptake is influenced by the blood-brain barrier efflux transporter P-glycoprotein. EJNMMI Res 2012; 2: 12.
[27] GARCIA-BARRIO M, DONG J, UFANO S, HINNEBUSCH AG. Association of GCN1-GCN20 regulatory complex with the N-terminus of eIF2alpha kinase GCN2 is required for GCN2 activation. EMBO J 2000; 19: 1887-99.
[28] GINGUENE C, CHAMPIER J, MAALLEM S, STRAZIELLE N, JOUVET A, FEVRE-MONTANGE M, GHERSI-EGEA JF. P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) localize in the microvessels forming the blood-tumor barrier in ependymomas. Brain Pathol 2010; 20: 926-35.
[29] GREEN BR, BAIN LJ. Mrp2 is involved in the efflux and disposition of fosinopril. J Appl Toxicol 2011.
[30] GYIMESI G, RAMACHANDRAN S, KOTA P, DOKHOLYAN NV, SARKADI B, HEGEDUS T. ATP hydrolysis at one of the two sites in ABC transporters initiates transport related conformational transitions. Biochim Biophys Acta 2011; 1808: 2954-64.
[31] HARTZ AM, MILLER DS, BAUER B. Restoring blood-brain barrier P-glycoprotein reduces brain amyloid-beta in a mouse model of Alzheimer's disease. Mol Pharmacol 2010; 77: 715-23.
[32] HIGGINS CF, LINTON KJ. The ATP switch model for ABC transporters. Nat Struct Mol Biol 2004; 11: 918-26.
[33] HUANG B, GAO Y, TIAN D, ZHENG M. A small interfering ABCE1-targeting RNA inhibits the proliferation and invasiveness of small cell lung cancer. Int J Mol Med 2010; 25: 687-93.

[34] JONES PM, GEORGE AM. Mechanism of ABC transporters: a molecular dynamics simulation of a well characterized nucleotide-binding subunit. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 12639-44.
[35] KAMIYAMA E, NAKAI D, MIKKAICHI T, OKUDAIRA N, OKAZAKI O. Interaction of angiotensin II type 1 receptor blockers with P-gp substrates in Caco-2 cells and hMDR1-expressing membranes. Life Sci 2010; 86: 52-8.
[36] KIM HG, HIEN TT, HAN EH, HWANG YP, CHOI JH, KANG KW, KWON KI, KIM BH, KIM SK, SONG GY, JEONG TC, JEONG HG. Metformin inhibits P-glycoprotein expression via the NF-kappaB pathway and CRE transcriptional activity through AMPK activation. Br J Pharmacol 2011; 162: 1096-108.
[37] KIRK KL, WANG W. A unified view of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gating: combining the allosterism of a ligand-gated channel with the enzymatic activity of an ATP-binding cassette (ABC) transporter. J Biol Chem 2011; 286: 12813-9.
[38] KITAMURA Y, KUSUHARA H, SUGIYAMA Y. Basolateral efflux mediated by multidrug resistance-associated protein 3 (Mrp3/Abcc3) facilitates intestinal absorption of folates in mouse. Pharm Res 2010; 27: 665-72.
[39] KODAIRA H, KUSUHARA H, FUJITA T, USHIKI J, FUSE E, SUGIYAMA Y. Quantitative evaluation of the impact of active efflux by p-glycoprotein and breast cancer resistance protein at the blood-brain barrier on the predictability of the unbound concentrations of drugs in the brain using cerebrospinal fluid concentration as a surrogate. J Pharmacol Exp Ther 2011; 339: 935-44.
[40] KOLITZ JE, GEORGE SL, DODGE RK, HURD DD, POWELL BL, ALLEN SL, VELEZ-GARCIA E, MOORE JO, SHEA TC, HOKE E, CALIGIURI MA, VARDIMAN JW, BLOOMFIELD CD, LARSON RA. Dose escalation studies of cytarabine, daunorubicin, and etoposide with and without multidrug resistance modulation with PSC-833 in untreated adults with acute myeloid leukemia younger than 60 years: final induction results of Cancer and Leukemia Group B Study 9621. J Clin Oncol 2004; 22: 4290-301.
[41] KONIECZNA A, ERDOSOVA B, LICHNOVSKA R, JANDL M, CIZKOVA K, EHRMANN J. Differential expression of ABC transporters (MDR1, MRP1, BCRP) in developing human embryos. J Mol Histol 2011; 42: 567-74.
[42] KOZLOWSKA-RUP D, CZEKAJ P. [Barrier role of ABC family of proteins in human placenta]. Ginekol Pol 2011; 82: 56-63.
[43] KUANG YH, SHEN T, CHEN X, SODANI K, HOPPER-BORGE E, TIWARI AK, LEE JW, FU LW, CHEN ZS. Lapatinib and erlotinib are potent reversal agents for MRP7 (ABCC10)-mediated multidrug resistance. Biochem Pharmacol 2010; 79: 154-61.
[44] LARKIN A, O'DRISCOLL L, KENNEDY S, PURCELL R, MORAN E, CROWN J, PARKINSON M, CLYNES M. Investigation of MRP-1 protein and MDR-1 P-glycoprotein expression in invasive breast cancer: a prognostic study. Int J Cancer 2004; 112: 286-94.
[45] LEE JS, JUNG ID, LEE CM, NOH KT, PARK JW, SON KH, HEO DR, SHIN YK, KIM D, PARK YM. Venlafaxine inhibits the development and differentiation of dendritic cells through the regulation of P-glycoprotein. Int Immunopharmacol 2011; 11: 1348-57.
[46] LEE SH, LEE MS, LEE JH, KIM SW, KANG RH, CHOI MJ, PARK SJ, KIM SJ, LEE JM, COLE SP, LEE MG. MRP1 polymorphisms associated with citalopram response in patients with major depression. J Clin Psychopharmacol 2010; 30: 116-25.
[47] LEITH CP, KOPECKY KJ, GODWIN J, MCCONNELL T, SLOVAK ML, CHEN IM, HEAD DR, APPELBAUM FR, WILLMAN CL. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. Blood 1997; 89: 3323-9.
[48] LI J, LI ZN, YU LC, BAO QL, WU JR, SHI SB, LI XQ. Association of expression of MRP1, BCRP, LRP and ERCC1 with outcome of patients with locally advanced non-small cell lung cancer who received neoadjuvant chemotherapy. Lung Cancer 2010; 69: 116-22.
[49] LIESA M, LUPTAK I, QIN F, HYDE BB, SAHIN E, SIWIK DA, ZHU Z, PIMENTEL DR, XU XJ, RUDERMAN NB, HUFFMAN KD, DOCTROW SR, RICHEY L, COLUCCI WS, SHIRIHAI OS. Mitochondrial transporter ATP binding cassette mitochondrial erythroid is a novel gene required for cardiac recovery after ischemia/reperfusion. Circulation 2011; 124: 806-13.
[50] LINTON KJ, HIGGINS CF. Structure and function of ABC transporters: the ATP switch provides flexible control. Pflugers Arch 2007; 453: 555-67.

[51] LIU M, CHUNG S, SHELNESS GS, PARKS JS. Hepatic ABCA1 and VLDL triglyceride production. Biochim Biophys Acta 2012; 1821: 770-7.
[52] LOCHER KP. Review. Structure and mechanism of ATP-binding cassette transporters. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009; 364: 239-45.
[53] LOPEZ-ALBAITERO A, MAILLIARD R, HACKMAN T, ANDRADE FILHO PA, WANG X, GOODING W, FERRONE S, KALINSKI P, FERRIS RL. Maturation pathways of dendritic cells determine TAP1 and TAP2 levels and cross-presenting function. J Immunother 2009; 32: 465-73.
[54] MATSUKAWA T, ASHEUER M, TAKAHASHI Y, GOTO J, SUZUKI Y, SHIMOZAWA N, TAKANO H, ONODERA O, NISHIZAWA M, AUBOURG P, TSUJI S. Identification of novel SNPs of ABCD1, ABCD2, ABCD3, and ABCD4 genes in patients with X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) based on comprehensive resequencing and association studies with ALD phenotypes. Neurogenetics 2011; 12: 41-50.
[55] MATSUO H, TAKADA T, ICHIDA K, NAKAMURA T, NAKAYAMA A, SUZUKI H, HOSOYA T, SHINOMIYA N. ABCG2/BCRP dysfunction as a major cause of gout. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2011; 30: 1117-28.
[56] MEALEY KL, MEURS KM. Breed distribution of the ABCB1-1Delta (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. J Am Vet Med Assoc 2008; 233: 921-4.
[57] MEISSNER K, KESSLER W, MEYER ZU SCHWABEDISSEN HE, SCHUSTER K, SAALFELD K, GRUBE M, BUCK A, JEDLITSCHKY G, MAIER S, TRAEGER T, MOSTERTZ J, HOMUTH G, HEIDECKE CD, LEHMANN C, KROEMER HK. Sepsis affects cardiac expression of multidrug resistance protein 5 (MRP5, ABCC5), an ABC-type CGMP export pump. Shock 2007; 28: 564-9.
[58] MENEZ C, MSELLI-LAKHAL L, FOUCAUD-VIGNAULT M, BALAGUER P, ALVINERIE M, LESPINE A. Ivermectin induces P-glycoprotein expression and function through mRNA stabilization in murine hepatocyte cell line. Biochem Pharmacol 2012; 83: 269-78.
[59] MEURS I, CALPE-BERDIEL L, HABETS KL, ZHAO Y, KORPORAAL SJ, MOMMAAS AM, JOSSELIN E, HILDEBRAND RB, YE D, OUT R, KUIPER J, VAN BERKEL TJ, CHIMINI G, VAN ECK M. Effects of Deletion of Macrophage ABCA7 on Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis in the Presence and Absence of ABCA1. PLoS One 2012; 7: e30984.
[60] MOITRA K, DEAN M. Evolution of ABC transporters by gene duplication and their role in human disease. Biol Chem 2011; 392: 29-37.
[61] MRUK DD, SU L, CHENG CY. Emerging role for drug transporters at the blood-testis barrier. Trends Pharmacol Sci 2011; 32: 99-106.
[62] NOBILI S, LANDINI I, GIGLIONI B, MINI E. Pharmacological strategies for overcoming multidrug resistance. Curr Drug Targets 2006; 7: 861-79.
[63] NOBILI S, LANDINI I, MAZZEI T, MINI E. Overcoming tumor multidrug resistance using drugs able to evade P-glycoprotein or to exploit its expression. Med Res Rev 2011.
[64] OLIVEIRA AS, BAPTISTA AM, SOARES CM. Insights into the molecular mechanism of an ABC transporter: conformational changes in the NBD dimer of MJ0796. J Phys Chem B 2010; 114: 5486-96.
[65] OTTO M, GOTZ F. ABC transporters of staphylococci. Res Microbiol 2001; 152: 351-6.
[66] PIEHLER A, KAMINSKI WE, WENZEL JJ, LANGMANN T, SCHMITZ G. Molecular structure of a novel cholesterol-responsive A subclass ABC transporter, ABCA9. Biochem Biophys Res Commun 2002; 295: 408-16.
[67] PISAREV AV, SKABKIN MA, PISAREVA VP, SKABKINA OV, RAKOTONDRAFARA AM, HENTZE MW, HELLEN CU, PESTOVA TV. The role of ABCE1 in eukaryotic posttermination ribosomal recycling. Mol Cell 2010; 37: 196-210.
[68] REDONDO S, MARTINEZ-GONZALEZ J, URRACA C, TEJERINA T. Emerging therapeutic strategies to enhance HDL function. Lipids Health Dis 2011; 10: 175.
[69] RICCIONI R, DUPUIS ML, BERNABEI M, PETRUCCI E, PASQUINI L, MARIANI G, CIANFRIGLIA M, TESTA U. The cancer stem cell selective inhibitor salinomycin is a p-glycoprotein inhibitor. Blood Cells Mol Dis 2010; 45: 86-92.
[70] ROGERS B, DECOTTIGNIES A, KOLACZKOWSKI M, CARVAJAL E, BALZI E, GOFFEAU A. The pleitropic drug ABC transporters from Saccharomyces cerevisiae. J Mol Microbiol Biotechnol 2001; 3: 207-14.

[71] RONALDSON PT, ASHRAF T, BENDAYAN R. Regulation of multidrug resistance protein 1 by tumor necrosis factor alpha in cultured glial cells: involvement of nuclear factor-kappaB and c-Jun N-terminal kinase signaling pathways. Mol Pharmacol 2010; 77: 644-59.
[72] SABEVA NS, LIU J, GRAF GA. The ABCG5 ABCG8 sterol transporter and phytosterols: implications for cardiometabolic disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009; 16: 172-7.
[73] SACHRAJDA I, RATAJEWSKI M. Mithramycin A suppresses expression of the human melanoma-associated gene ABCB8. Mol Genet Genomics 2011; 285: 57-65.
[74] SAMPIETRO T, PUNTONI M, BIGAZZI F, PENNATO B, SBRANA F, DAL PINO B, AZZARA A, MAGAGNINI E, PEROSSINI P, CEI G, BACCI G. Images in cardiovascular medicine. Tangier disease in severely progressive coronary and peripheral artery disease. Circulation 2009; 119: 2741-2.
[75] SARKADI B, HOMOLYA L, SZAKACS G, VARADI A. Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoimmunity defense system. Physiol Rev 2006; 86: 1179-236.
[76] SASAKI T, HIROTA T, RYOKAI Y, KOBAYASHI D, KIMURA M, IRIE S, HIGUCHI S, IEIRI I. Systematic screening of human ABCC3 polymorphisms and their effects on MRP3 expression and function. Drug Metab Pharmacokinet 2011; 26: 374-86.
[77] SASSI Y, ABI-GERGES A, FAUCONNIER J, MOUGENOT N, REIKEN S, HAGHIGHI K, KRANIAS EG, MARKS AR, LACAMPAGNE A, ENGELHARDT S, HATEM SN, LOMPRE AM, HULOT JS. Regulation of cAMP homeostasis by the efflux protein MRP4 in cardiac myocytes. FASEB J 2012; 26: 1009-17.
[78] SHAIK N, GIRI N, PAN G, ELMQUIST WF. P-glycoprotein-mediated active efflux of the anti-HIV1 nucleoside abacavir limits cellular accumulation and brain distribution. Drug Metab Dispos 2007; 35: 2076-85.
[79] SMIRNOVA EV, COLLINGWOOD TS, BISBAL C, TSYGANKOVA OM, BOGUSH M, MEINKOTH JL, HENDERSON EE, ANNAN RS, TSYGANKOV AY. TULA proteins bind to ABCE-1, a host factor of HIV-1 assembly, and inhibit HIV-1 biogenesis in a UBA-dependent fashion. Virology 2008; 372: 10-23.
[80] STIEGER B. Recent insights into the function and regulation of the bile salt export pump (ABCB11). Curr Opin Lipidol 2009; 20: 176-81.
[81] SUTTANA W, MANKHETKORN S, POOMPIMON W, PALAGANI A, ZHOKHOV S, GERLO S, HAEGEMAN G, BERGHE WV. Differential chemosensitization of P-glycoprotein overexpressing K562/Adr cells by withaferin A and Siamois polyphenols. Mol Cancer 2010; 9: 99.
[82] TAKARA K, SAKAEDA T, OKUMURA K. An update on overcoming MDR1-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy. Curr Pharm Des 2006; 12: 273-86.
[83] TAKETANI S, KAKIMOTO K, UETA H, MASAKI R, FURUKAWA T. Involvement of ABC7 in the biosynthesis of heme in erythroid cells: interaction of ABC7 with ferrochelatase. Blood 2003; 101: 3274-80.
[84] TAN KP, WANG B, YANG M, BOUTROS PC, MACAULAY J, XU H, CHUANG AI, KOSUGE K, YAMAMOTO M, TAKAHASHI S, WU AM, ROSS DD, HARPER PA, ITO S. Aryl hydrocarbon receptor is a transcriptional activator of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). Mol Pharmacol 2010; 78: 175-85.
[85] TAPANINEN T, BACKMAN JT, KURKINEN KJ, NEUVONEN PJ, NIEMI M. Itraconazole, a P-glycoprotein and CYP3A4 inhibitor, markedly raises the plasma concentrations and enhances the renin-inhibiting effect of aliskiren. J Clin Pharmacol 2011; 51: 359-67.
[86] TARR PT, EDWARDS PA. ABCG1 and ABCG4 are coexpressed in neurons and astrocytes of the CNS and regulate cholesterol homeostasis through SREBP-2. J Lipid Res 2008; 49: 169-82.
[87] TSURUOKA S, ISHIBASHI K, YAMAMOTO H, WAKAUMI M, SUZUKI M, SCHWARTZ GJ, IMAI M, FUJIMURA A. Functional analysis of ABCA8, a new drug transporter. Biochem Biophys Res Commun 2002; 298: 41-5.
[88] VARADI A, SZABO Z, POMOZI V, DE BOUSSAC H, FULOP K, ARANYI T. ABCC6 as a target in pseudoxanthoma elasticum. Curr Drug Targets 2011; 12: 671-82.
[89] VIALE M, CORDAZZO C, DE TOTERO D, BUDRIESI R, ROSANO C, LEONI A, IOAN P, AIELLO C, CROCE M, ANDREANI A, RAMBALDI M, RUSSO P, CHIARINI A, SPINELLI D. Inhibition of MDR1 activity and induction of apoptosis by analogues of nifedipine and diltiazem: an in vitro analysis. Invest New Drugs 2011; 29: 98-109.
[90] WANG X, HAWKINS BT, MILLER DS. Aryl hydrocarbon receptor-mediated up-regulation of ATP-driven xenobiotic efflux transporters at the blood-brain barrier. FASEB J 2011; 25: 644-52.

[91] WENZEL JJ, KAMINSKI WE, PIEHLER A, HEIMERL S, LANGMANN T, SCHMITZ G. ABCA10, a novel cholesterol-regulated ABCA6-like ABC transporter. Biochem Biophys Res Commun 2003; 306: 1089-98.
[92] XIONG H, CALLAGHAN D, JONES A, BAI J, RASQUINHA I, SMITH C, PEI K, WALKER D, LUE LF, STANIMIROVIC D, ZHANG W. ABCG2 is upregulated in Alzheimer's brain with cerebral amyloid angiopathy and may act as a gatekeeper at the blood-brain barrier for Abeta(1-40) peptides. J Neurosci 2009; 29: 5463-75.
[93] XU Y, LAI F, WU Y, LIU Q, LI N, WEI Y, FENG T, ZHENG Z, JIANG W, YU L, HONG B, SI S. Mycophenolic acid induces ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) expression through the PPARgamma-LXRalpha-ABCA1 pathway. Biochem Biophys Res Commun 2011; 414: 779-82.
[94] YANG HY, ZHAO L, YANG Z, ZHAO Q, QIANG L, HA J, LI ZY, YOU QD, GUO QL. Oroxylin A reverses multi-drug resistance of human hepatoma BEL7402/5-FU cells via downregulation of P-glycoprotein expression by inhibiting NF-kappaB signaling pathway. Mol Carcinog 2012; 51: 185-95.
[95] YE D, MEURS I, OHIGASHI M, CALPE-BERDIEL L, HABETS KL, ZHAO Y, KUBO Y, YAMAGUCHI A, VAN BERKEL TJ, NISHI T, VAN ECK M. Macrophage ABCA5 deficiency influences cellular cholesterol efflux and increases susceptibility to atherosclerosis in female LDLr knockout mice. Biochem Biophys Res Commun 2010; 395: 387-94.
[96] YOUNG G, REUSS L, ALTENBERG GA. Altered intracellular pH regulation in cells with high levels of P-glycoprotein expression. Int J Biochem Mol Biol 2011; 2: 219-27.
[97] YVAN-CHARVET L, PAGLER TA, SEIMON TA, THORP E, WELCH CL, WITZTUM JL, TABAS I, TALL AR. ABCA1 and ABCG1 protect against oxidative stress-induced macrophage apoptosis during efferocytosis. Circ Res 2010; 106: 1861-9.
[98] ZHANG C, KWAN P, ZUO Z, BAUM L. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. Adv Drug Deliv Rev 2011.
[99] ZHANG C, ZUO Z, KWAN P, BAUM L. In vitro transport profile of carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate, and their active metabolites by human P-glycoprotein. Epilepsia 2011; 52: 1894-904.
[100] ZHAO C, HAASE W, TAMPE R, ABELE R. Peptide specificity and lipid activation of the lysosomal transport complex ABCB9 (TAPL). J Biol Chem 2008; 283: 17083-91.
[101] ZOCHBAUER-MULLER S, FILIPITS M, RUDAS M, BRUNNER R, KRAJNIK G, SUCHOMEL R, SCHMID K, PIRKER R. P-glycoprotein and MRP1 expression in axillary lymph node metastases of breast cancer patients. Anticancer Res 2001; 21: 119-24.

Redaktor prowadzący – M. Nowicki

Otrzymano: 05.01.2012
Przyjęto: 15.04.2012
Michał Kowara
Zakład Immunologii, Centrum Biostruktury
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: +4822 599 21 99
fax: +4822 599 21 94
e-mail: michal.kowara@op.pl