

多药耐药转运蛋白

Multidrug Resistance Transporters

张成省译 (CAAS14F1)

英文作者: 大卫·古德赛尔

发表刊物: 分子月报

发表日期: 2007 年 11 月

文章链接: http://dx.doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2007_11

关键词: **关键词: P-糖蛋白, 多药耐药性, 运输, 多药耐药外排泵活性**

简介

自从发现了青霉素, 人们远离了内心对传染病的恐惧。自那以后的几十年里, 化学家们开发出了各种各样的天然及合成药物用于抗菌治疗。然而, 细菌是动态进化的, 他们发展出了直接降解抗菌药物的途径, 比如一些细菌产生 β -内酰胺酶来分解青霉素。细菌还可以改变自己的分子结构, 使其对要不再敏感。如耐甲氧西林金黄色葡萄菌产生抗性酶来保护他们的细胞壁。如果这些方法都不奏效, 细菌还有一个更普遍的方法, 在抗生素发挥作用之前即通过专门的泵把不同的抗生素排出细胞之外。

药泵

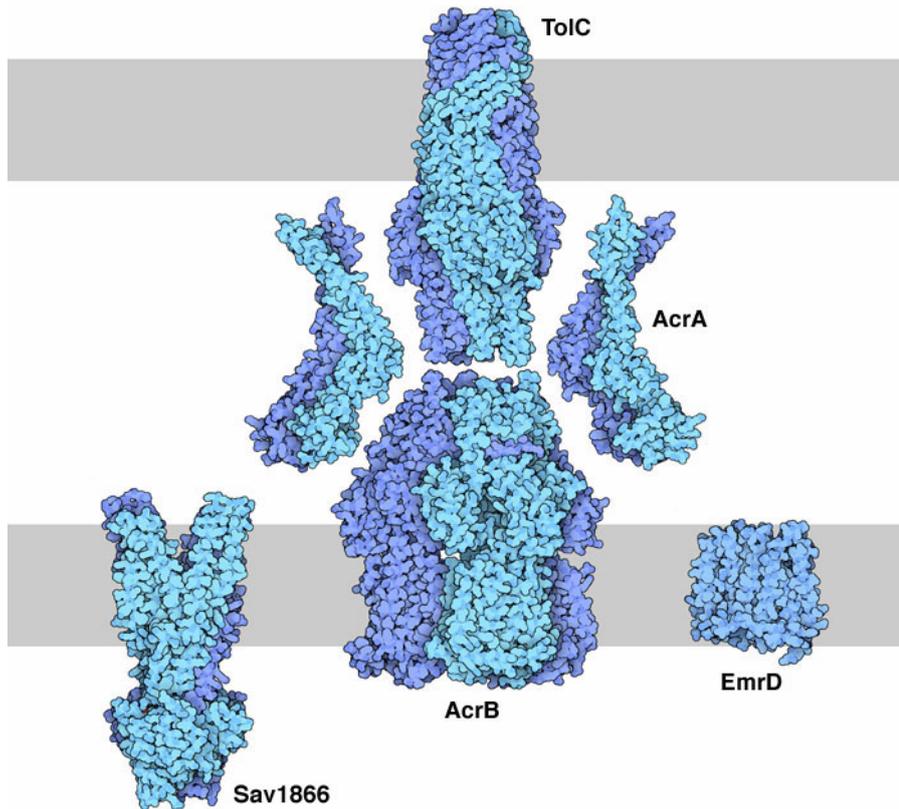
耐多药转运体发现药物试图通过细胞膜进入细胞时, 就会将这些药物排出胞外。图中所示, 从 PDB 条目 2onj SAV1866, 是金黄色葡萄菌。该蛋白质有 2 个相同亚基组成, 亚基之间有一个通道。药物进入通道, 然后 ATP 大量裂解, 导致一个剪切运动, 在外侧打开通道, 然后释放药物。这个结构显示的是该蛋白正准备向胞外释放药物。

保卫细胞

有一个非常类似的运送药物的分子, 称为糖蛋白。它被发现在细胞表面的消化系统, 它使我们免于食物中毒。并且在脑血管的内表面形成第二道防线, 保护我们的大脑。它类似于葡萄球菌转运蛋白, 但它是由于一个长蛋白链而不是两个相同的亚基。它传输的各种药物, 如环孢素 A, 氢化可的松和类固醇一样, 用于治疗 HIV 感染的蛋白酶抑制剂。它也能运输很多抗癌药物, 对癌症患者带来治疗难题。癌细胞和细菌一样, 也常处于不断变化和变异种, 如果他们也过量表达这种转运蛋白, 就可以抵抗化疗。

各种形状和大小的转运蛋白

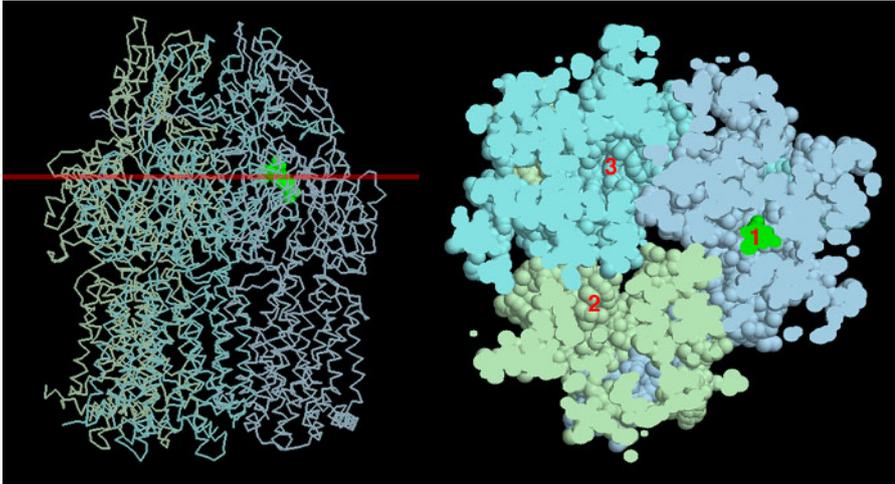
细菌已经开发了许多不同类型的多药耐药转运蛋白来保护自己。一些细菌使用 ATP 驱动的剪切运动, 如 SAV1866, 这类似于其他分子的跨膜转运, 如脂质、维生素。一些细菌的转运蛋白比较简单, 如大肠杆菌 emrd (PDB 条目 2gfp) 形成一个小的膜泵, 他主要由氢离子流来驱动。还有一些细菌转运系统非常复杂, ACRB 转运蛋白 (PDB 条目 1iwg) 将药物从大肠杆菌膜内泵出, 然后通过一个由 TOLC (PDB 条目 1ek9) 形成的孔道将所有的药物通过细胞膜排出细胞外。蛋白 AcrA (PDB entry 2f1m) 则被认为形成了一个连接 acrB 和 TOLC 的环, 通过环的连接形成一个封闭的孔道。



探索结构

ACRB 转运蛋白被认为通过一种特殊的循环机制将药物泵出细胞。该蛋白质由三个相同的亚基组成，最近的分析表明，三亚基的晶体结构稍微有差异。本图所示结构为 PDB 条目 2drd，一个亚基上具有抗生素米诺环素结合部位。左边的图片显示了整个蛋白质骨架图，绿色部分是药物。如果你沿着红线去掉蛋白底部的一半，然后再来看留下的部分，那就是右图所示部分。它显示了所有三个结合位点。第一个位点是药物结合位点（标志 1），用绿色表示。第二个位点（标志 2）移动成了一个新结构，在复合物的中部有通往孔道的开放路径。第三个位点（标志 3）存在于与细胞膜连接的第 3 个构造（本图中未有显示），能够结合新的药物分子。通过这 3 个构造的循环往复，该转运蛋白将药物泵出膜外，并排出体外。

你还可以看一看一些早期的 ACRB 结构（如 PDB 条目 1oy8 或 1oyd）都在不同的部位结合药物，三个亚基形成一中心孔。这些结构可能会显示药物带出胞质然后泵出膜外的不同的机制。



对多药耐药转运蛋白的更多信息

1. C. F. Higgins (2007) Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters. *Nature* 446, 749-757.
2. M. Hennessy and J. P. Spiers (2007) A primer on the mechanics of P-glycoprotein the multidrug transporter. *Pharmacological Research* 55, 1-15.
3. M. N. Alekshun and S. B. Levy (2007) Molecular mechanisms of antibacterial drug resistance. *Cell* 128, 1037-1050.