

# 胆汁酸盐输出泵转录调控及细胞内运输的分子机制

刘彬彬, 孔 静, 吴硕东, 王 玉

## ■背景资料

胆小管内胆汁分泌的输出泵主要是胆汁酸盐输出泵, 其对维持胆汁酸盐的肝肠循环等生理功能具有重要作用。这种蛋白表达异常是临床上多种胆汁淤积性疾病的根本原因。同时, 胆汁酸盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)是*Lith 1*最可能的候选基因, 是可能诱发胆石病重要因素。目前对BSEP的表达的调节机制已成为一项重要的课题。

刘彬彬, 孔静, 吴硕东, 王玉, 中国医科大学附属盛京医院胆道血管外科 辽宁省沈阳市 110000

刘彬彬, 硕士, 主要从事胆石成因的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81100313

辽宁省博士启动基金资助项目, No. 201111105

作者贡献分布: 本文由刘彬彬与王玉完成; 孔静与吴硕东审核。

通讯作者: 孔静, 副教授, 110000, 辽宁省沈阳市和平区三好街, 中国医科大学附属盛京医院胆道血管外科。

kongjing1998@163.com

收稿日期: 2013-10-11 修回日期: 2014-01-05

接受日期: 2014-01-10 在线出版日期: 2014-02-28

## Bile acid salt export pump: Molecular mechanisms of transcription and intracellular regulation

Bin-Bin Liu, Jing Kong, Shuo-Dong Wu, Yu Wang

Bin-Bin Liu, Jing Kong, Shuo-Dong Wu, Yu Wang, Department of Biliary Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81100313; Dr Foundation-Funded Project in Liaoning Province, No. 20111105

Correspondence to: Jing Kong, Associate Professor, Department of Biliary Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. kongjing1998@163.com

Received: 2013-10-11 Revised: 2014-01-05

Accepted: 2014-01-10 Published online: 2014-02-28

## Abstract

Bile salt export pump (BSEP), a member of ATP binding cassette (ABC), is responsible for transporting bile salt and is located on cholangiole lateral membrane. In humans, BSEP defects can lead to different types of cholestatic diseases, including hereditary or acquired liver diseases. In addition, BSEP is the most likely candidate gene for *Lith1* stone. The bile salt plays an important role in many physiological and pathophysiological processes, and the scientific community has attached great importance to the research on the regulatory mechanism of the expression of BSEP. This paper summarizes the research related to transcriptional regulation of BSEP, and expression or functional changes of BSEP on cholangiole lateral membrane caused by in-

tracellular transport changes, including intracellular endoplasmic reticulum and cell membrane ubiquitination-protease mediated protein degradation, short-term phosphorylation of BSEP, glycosylation, ubiquitination, and the regulatory effect of cholangiole lateral membrane-associated proteins.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Bile salt export pump; Farnesoid X receptor; Caveolin-1; HAX-1; Intracellular regulation

Liu BB, Kong J, Wu SD, Wang Y. Bile acid salt export pump: Molecular mechanisms of transcription and intracellular regulation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(6): 788-794 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/788.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i6.788>

## 摘要

胆汁酸盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)是ATP结合盒超家族蛋白(ATP binding cassette, ABC)的一员, 负责转运胆汁酸盐, 并定位于肝细胞胆小管侧膜。在人类, BSEP缺陷可导致多种不同的胆汁淤积性疾病, 包括遗传性肝病或获得性肝病。同时, BSEP也是*Lith1*致石基因的最可能的候选基因。由于胆汁酸盐在许多生理及病理生理过程中均有重要作用, 科学界对BSEP表达的调节机制的研究非常重视。本文对BSEP的转录调节及细胞内运输改变所致BSEP在胆小管侧膜的表达功能改变, 包括细胞内内质网以及细胞膜泛素化-蛋白酶介导的蛋白降解, BSEP的短期磷酸化、糖基化、泛素化及胆小管侧膜相关蛋白对BSEP的调节等相关研究进行综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆汁酸盐输出泵; 法尼酯衍生物X受体; 小窝蛋白; HAX-1; 细胞内调控

核心提示: 胆汁酸盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)储存于肝细胞内高尔基体后的内含体即细胞内的循环池中, 其从高尔基体向胆小管侧膜之

## ■同行评议者

巩鹏, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外科

间存在一个转运过程,但相关的调节因素及机制仍有待于我们一步研究,本文章结合既往的研究,对可能参与该调控机制的相关因素(糖基化、磷酸化、泛素化、小窝蛋白及HAX-1)进行综述,阐述BSEP在细胞及膜水平可能出现调节机制,为进一步研究提供方向.

刘彬彬, 孔静, 吴硕东, 王玉. 胆汁酸盐输出泵转录调控及细胞内运输的分子机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(6): 788-794  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/788.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i6.788>

## 0 引言

肝脏最重要的功能是产生及分泌胆汁,胆汁是肠道消化和吸收脂类必不可少的重要分泌物,是循环清除和分泌毒素、致癌物、药物、内源性化合物及代谢产物的重要途径<sup>[1]</sup>.负责胆小管胆汁分泌的输出泵主要是胆汁酸盐输出泵(bile salt export pump, BSEP),他属于ATP结合盒超家族蛋白(ATP binding cassette, ABC),是组成人类基因中最大的转运蛋白家族,其对维持胆汁酸盐的肝肠循环等生理功能具有重要作用<sup>[2]</sup>.这种蛋白表达异常是临床上多种胆汁淤积性疾病的根本原因<sup>[3]</sup>.王召华等在大鼠缺血/再灌注性胆汁淤积的实验中证实,BSEP表达降低直接影响了胆汁酸的转运与分泌,改变胆汁流,导致胆汁淤积性肝病的发生<sup>[4,5]</sup>.同时,在1995年,Khanuja等报道了第1个小鼠致石基因*Lith1*,定位于小鼠2号染色体,遗传标记D2Mit44, LOD(Log odds score)值为4.6.在该基因区域和胆石病有关的可能候选基因包括Megalin(Gp330)和BSEP,由于Gp330在肝细胞不表达,无法直接参与肝脏脂质代谢调节,因此BSEP是*Lith1*最可能的候选基因<sup>[6,7]</sup>.目前BSEP的表达的调节已成为一项重要的课题.本文通过对BSEP在细胞内质网及细胞膜的泛素化-蛋白酶介导的蛋白降解,短期磷酸化、糖基化及胆小管侧膜相关蛋白对其运输调节等方面研究进行总结,进而阐述了BSEP转录及可能参与细胞内调节的分子机制,为进一步揭示相关疾病病因,改善临床治疗方法提供依据.

## 1 BSEP的发现、结构及功能

1995年Childs及其同事用多耐药基因的一个探针序列从猪的cDNA库中克隆了部分基因,为糖蛋白姐妹蛋白(sister P-glycoprotein, SPGP),其同源蛋白也称为BSEP<sup>[6]</sup>.BSEP具有底物特异

性,体外转染实验证明,BSEP具有转运胆汁酸盐的功能.用小鼠或大鼠BSEP基因转染到SF9昆虫细胞后<sup>[6]</sup>,SF9细胞介导牛磺酸转运较未转染细胞升高,且与鼠胆小管侧膜ATP依赖性的跨膜转运具有相似性<sup>[8,9]</sup>.韩天权等<sup>[7]</sup>在研究PFIC2患者时,定位并克隆人类BSEP的基因序列,其mRNA在肝细胞胆小管侧膜特异性表达.BSEP基因,也称*ABCB11*基因,位于人类第2条染色体长臂上2q24-31,其编码的蛋白叫ABCB11蛋白,也称BSEP<sup>[6]</sup>.BSEP是ABC转运蛋白超家族B族的成员之一,BSEP包含1321个氨基酸,分子量是160 kDa<sup>[10-12]</sup>.拓扑学显示其是串联复式结构,分子的一半含有6个预测的跨膜区域(transmembrane domain, TMD),一个大的胞质核苷酸结合域(nucleotide binding domain, NBD)<sup>[13]</sup>,按TMD-NBD-TMD-NBD的形式排列.第一个细胞外环是N-糖基化环<sup>[14]</sup>,有利于BSEP的稳定、运输及膜表达.连结域包括75个氨基酸,连接分为两部分存在的同源性启动蛋白(肌球蛋白II)以及细胞骨架相关蛋白(HAX-1),他们在BSEP分泌及胞吞途径中起作用<sup>[14,15]</sup>.BSEP介导一价结合胆汁酸分泌,顺序为牛磺鹅脱氧胆酸>牛磺胆酸>牛磺熊脱氧胆酸>甘氨酸胆酸<sup>[6]</sup>.结合型胆汁酸盐不仅仅作为BSEP转运的底物,并且可以激活其ATP活性.ATP活性区域的底物修饰对于ABC转运泵具有特异性.另外,为了调节BSEP的内在ATP活性,胆汁酸盐即可作为核受体的配体诱导BSEP mRNA的表达,也可作为胆汁酸受体的信号分子介导BSEP在肝细胞定位的动态调节<sup>[16-18]</sup>.

## 2 BSEP的转录调节

BSEP基因表达调节是由多因素参与,其中包括核受体、维生素A及转录因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2)等因素,但主要是通过核受体调节,既往研究表明在人类及啮齿类动物中核受体为法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR),是核受体超家族成员之一,为配体依赖的转录因子.核受体需要与相应配体结合后才能活化或抑制靶基因的表达.近年来发现他是内源性胆汁酸的感应器,生理浓度的鹅脱氧胆酸、石胆酸、脱氧胆酸均能激活FXR,其中鹅脱氧胆酸为最有力的激活体,故又称为胆汁酸受体<sup>[19-26]</sup>.FXR的生理功能是通过靶基因的调控来实现的,其功能为:(1)在胆汁酸的激活下,阻遏编码胆固醇7 $\alpha$ 羟化酶(cholesterol 7 $\alpha$  hydroxylase, CYP7A1)的基因转录,而CYP7A1是

## ■ 研发前沿

BSEP在细胞内及膜表达调控机制是由多种因素参与,初步研究表明,糖基化、磷酸化及泛素化等蛋白可能参与BSEP翻译后在细胞内调控及转运,并与小窝蛋白及HAX-1共同参与其在胆小管侧膜表达的调节.

## ■相关报道

Kipp等学者的相关研究提出了, BSEP在肝细胞内表达后存在一个储存及转运的过程, 但相关的调节因素及机制仍有待于我们进一步研究, 本文结合既往的研究, 对可能参与该调控机制的相关因素进行综述, 阐述相关疾病的在细胞及膜水平可能出现病理调节机制, 提供研究方向, 为相关疾病治疗提供新的靶点.

合成胆汁酸的限速酶, 结果使胆汁酸生成减少; (2)激活编码回肠胆汁酸结合蛋白(ideal bile acid binding protein, I-BABP)的基因, 胆汁酸结合蛋白在回肠结合胆酸, 从而抑制胆汁酸在回肠的重吸收; (3)促进有机阴离子转运多肽8(organic anion transporting polypeptide, *OATP8*)基因的表达, 增加非结合型胆盐和有机阴离子在肝窦基侧膜的摄入<sup>[27-33]</sup>. 克隆人的*BSEP*基因发现, 其启动子区含有反转重复顺序IR-1(FXR反应元件), 它具有FXR的结合位点. 许多研究证实在胆酸的激活下, 通过FXR/RXR异二聚体与*BSEP*启动子区的IR-1结合来调节基因的转录<sup>[34-36]</sup>. 用虫荧光素酶受体基因分析发现, FXR/RXR、胆盐都以浓度依赖的方式调节*BSEP*基因启动子. 这也同时说明胆汁酸即是FXR的受体, 也可以通过其自身负反馈调节来调控*BSEP*的转录. 不论是应用内源性FXR激动剂还是外源性FXR激动剂, 均可以诱导细胞系及动物模型中*BSEP*的mRNA及蛋白表达. 而在FXR<sup>-/-</sup>鼠中, *BSEP*的基础表达水平显著下降, 并且不能被胆汁酸诱导<sup>[37]</sup>. 随着相关研究不断深入, 核受体对*BSEP*调节有望成为治疗胆汁淤积、胆囊结石及高胆固醇血症等疾病靶点, 为相关疾病治疗提供了新的方向.

## 3 BSEP在细胞内调控分子机制

随着BSEP在细胞内及膜表达调控机制研究不断深入, 证明其调控机制是由多种因素参与, 但具体机制仍有待于进一步研究, 本文则对最有可能参与调控因素进行综述. 在脉冲追踪实验显示, BSEP直接从高尔基体, 向胆小管侧膜移动, 这个过程需要数小时. 在这段时间内, BSEP存在于高尔基体后的内含体即细胞内的循环池中. 当需要时, 胞质内BSEP池中的BSEP可以很快的向胆小管侧膜运输, 以增加转运能力(例如: 在进餐期间对于胆道分泌胆汁酸盐的需要增加等). 肝细胞内BSEP储存库很大, 据估计是胆小管侧膜6倍<sup>[38]</sup>. 通过这个储藏库与胆小管侧膜顶端的循环, 可以维持肝脏BSEP的代谢半衰期为5 d. 早期关于鼠的肝细胞的免疫电镜术研究也发现BSEP除了定位于胆小管侧膜上, 同时在近顶点的囊泡中亦有表达, 将BSEP用黄色的荧光蛋白标记并转染到WIFB9细胞中, 可以观察到其在胆小管侧膜与Rab11蛋白阳性内含体之间循环<sup>[39,40]</sup>. 初步研究表明, 在快速的循环运输过程中, BSEP可能通过糖基化、磷酸化及泛素化等蛋白翻译后的修饰作用避免被降解, 并与小窝蛋白及HAX-1

共同参与其在细胞内转运及在胆小管侧膜表达的调节.

**3.1 糖基化的作用** 蛋白质糖基化修饰是最重要的蛋白质翻译后修饰之一, 蛋白质功能的实现多与糖基化修饰密切相关. 糖基化对于蛋白质的折叠、运输、定位起着重要作用, 并参与受体激活、信号转导等诸多重要的生物进程<sup>[41]</sup>. 在鼠的BSEP中, 第一个细胞外的环是N-糖基化环<sup>[14]</sup>, 位于4个天冬氨酸残基处. Mochizuki等<sup>[14]</sup>研究显示, 鼠的BSEP需要他的其中两个N-连接的葡聚糖来维持其蛋白的稳定性、细胞内运输以及功能活性. 在人类的BSEP中同样存在相似的天冬氨酸残基, 尽管他们的具体功能还不清楚, 但可以预测, 人的BSEP突变导致糖基化缺陷将产生变异的蛋白, 这种变异的蛋白将自限在内质网中, 并被直接转运进蛋白酶体中降解, 而不是在胆小管侧膜上发挥作用<sup>[42-44]</sup>.

**3.2 磷酸化的作用** 蛋白质磷酸化是最常见、最重要的一种蛋白质翻译后修饰方式, 他参与和调控生物体内的许多生命活动. 蛋白质氨基酸侧链加入带有强负电的磷酸基团, 发生酯化作用, 会改变蛋白质的构型、活性及与其他分子相互作用的能力. 通过蛋白质的磷酸化与去磷酸化, 可以调控信号转导、基因表达、细胞周期等诸多细胞过程<sup>[45,46]</sup>. 既往实验表明, 牛黄脱氧胆酸处理鼠的肝细胞及HepG2细胞后, 可活化丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs), 促进BSEP从高尔基体到胆小管侧膜的运输<sup>[47]</sup>. 另外, 在雌二醇17 $\beta$ -D-葡萄糖苷酸(estradiol 17 $\beta$ -D-glucuronide, E217G)诱导的胆汁淤积模型中发现<sup>[48]</sup>, 肝细胞胆小管侧膜BSEP表达减少, BSEP重新分布在胞内近顶点的囊泡中, [3H]牛磺胆酸分泌显著降低, 同时伴随着PKC $\alpha$ 易位到胆小管侧膜, PKC $\alpha$ 抑制剂GÖ6976能消除这种作用. 说明小鼠的BSEP可能在PKC $\alpha$ 作用下发生磷酸化, 从而影响BSEP内在的ATP酶活性. 但PKC激动剂在细胞内的作用靶点还不清楚, 具体调控机制仍有待于进一步研究及证明<sup>[49,50]</sup>.

**3.3 泛素化的作用** 泛素-蛋白酶体途径是调节蛋白质降解与功能的重要系统, 参与来自真核细胞的内质网、细胞表面的受体、通道、以及转运泵的降解<sup>[51,52]</sup>. Hayashi等<sup>[53]</sup>研究显示, 短链泛素修饰后的BSEP在MDCK2细胞膜上停留时间缩短. 此外, 他们还发现胆小管侧膜BSEP免疫沉淀与短链泛素化有关. 这些结果表明, 泛素化参



与BSEP膜表达过程中的相关质量控制, 并介导折叠错误或短缩的BSEP蛋白的降解<sup>[54-56]</sup>. 王等研究首次发现, 特异的E3泛素连接酶参与BSEP的降解, E3泛素连接酶过表达导致BSEP发生突变并高度泛素化, 被蛋白酶很快降解, 导致其半衰期与野生型的蛋白相比明显缩短<sup>[44]</sup>, 这项研究显示, 通过抑制关键的E3泛素连接酶来稳定BSEP蛋白, 可能是一种新的治疗途径.

**3.4 细胞骨架相关蛋白** BSEP在胆小管侧膜特定的微环境中表达, 其在内含体与胆小管侧膜间定向运输被高度调节. 尽管控制BSEP回收及靶向作用的分子元件还不清楚, 但网格蛋白介导胞吞的机械装置可能参与其中. 这些网格蛋白相关的元件之一为HAX-1(HS1-associated protein X-1, HS1相关蛋白X-1), *HAX-1*基因位于1q21.3, 是一种由279个氨基酸组成的蛋白质, 分子量35 kDa<sup>[57]</sup>. 肝细胞中HAX-1主要分布于网格蛋白被膜小泡和内质网中, 仅微量出现于高尔基体及溶酶体中. Ortiz等<sup>[15]</sup>研究发现 BSEP可与HAX-1结合, 并在酵母-2-杂交试验中鉴定HAX-1为BSEP的潜在配体. Hax-1对BSEP胞吞的调节可能是通过与肌动蛋白(cortactin)结合相互作用来完成的. 同样的研究显示, MDCK2细胞中Hax-1蛋白减少将导致BSEP在胞膜上的表达增加两倍. 另外, 去除其他关键网格蛋白, 可以通过增强显性抑制结构使顶端膜BSEP表达呈现稳定状态. 这些研究显示, 网格蛋白介导胞吞作用可能参与BSEP的细胞内摄取以及顶端膜的循环中<sup>[15]</sup>.

**3.5 小窝蛋白** 小窝蛋白1(caveolin-1, Cav-1)是细胞膜内陷形成的小窝(caveolae)的重要结构蛋白. Cav-1几乎存在于所有细胞类型中, 但在脂肪细胞、内皮细胞等Caveolae丰富的细胞中有较高表达. Cav-1主要存在于细胞膜, 也存在于线粒体和脂滴等细胞器、细胞质及细胞外基质等. 从功能上看, Cav-1不仅在胞吞、细胞转运、细胞信号转导中起着重要作用, 还在细胞黏附、细胞内胆固醇运输、脂质代谢中发挥作用<sup>[58,59]</sup>. Cav-1在正常肝脏组织中很少, 在肝脏疾病状态下表达有所改变, 提示Cav-1的表达及功能变化与肝脏疾病的发生发展有一定的联系<sup>[60,61]</sup>. 最近的研究显示在鼠的肝脏胆小管侧膜中BSEP存在富含CAV-1的微域内, 但是Cav-1及Caveolae在BSEP运输及信号传导方面的作用还不十分清楚. 但相关研究发现, Cav-1有助于稳定膜蛋白, 避免胆汁酸盐对膜蛋白的侵蚀. 同时, BSEP的转

运功能依赖于小管膜的胆固醇水平, 因此Cav-1可能通过改变细胞膜的稳定性及脂质环境影响BSEP的功能<sup>[62,63]</sup>. Moren等在Cav-1对肝细胞胆小管侧膜BSEP转运功能影响的实验中发现, 将重组人Cav-1的腺病毒转染大鼠后, 大鼠肝细胞胆小管侧膜Cav-1蛋白表达增加, BSEP转运牛磺胆酸的速度明显增快, 胆汁酸分泌及其驱动的胆汁流显著增加. Cav-1缺乏可能使小管膜稳定性下降及周围脂质环境的改变, 导致BSEP作用下降, 进而造成胆汁淤积, 诱发相关疾病<sup>[62]</sup>. 以上5种调节因素的具体调控机制有待于进一步研究, 但其对BSEP翻译表达后细胞内运输及胆小管侧膜表达调节, 可为我们阐述相关疾病的在细胞及膜水平可能出现病理机制, 提供研究方向, 为相关疾病治疗提供新的靶点.

## 4 结论

从1995年开始发现BSEP是肝细胞胆小管侧膜胆汁酸盐输出泵以来, 其参与胆汁淤积性肝病及胆结石形成过程中的关键作用已经有了很多研究及发现, 逐渐打开了与其相关疾病的病理机制, 为了临床治疗及改善疾病的愈后提供帮助, 但仍需进一步研究和阐明BSEP在胆小管侧膜的表达及调节的生理机制及其在胆汁淤积疾病中的相关作用. 通过进行BSEP在自然环境中的细胞内运输对比研究, 越来越多的证据表明转运蛋白与胆小管侧膜结构之间是相互影响, 可以相互改变其的活性. 我们也理解了BSEP在转录后, 移动到细胞膜或从细胞膜离开行程中是需要元件的参与, 其元件参与的调节分子机制, 已逐渐清楚, 其运输机制的改变, 导致胆小管侧膜表面的转运泵减少, 是胆汁淤积疾病的共性. 但与其相关的分子机制还不是十分清楚, 还仍需要我们进一步研究和探讨.

## 5 参考文献

- 1 王火平, 舒明. BSEP蛋白表达及调控与胆汁淤积的关系. 医学综述 2012; 18: 967-969
- 2 Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res* 2001; 11: 1156-1166 [PMID: 11435397]
- 3 Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 2461-2483 [PMID: 18488143 DOI: 10.1007/s00018-008-7568-6]
- 4 王召华, 钱叶本. 大鼠肝脏缺血再灌注损伤后胆汁酸转运体BSEP与MRP2的表达及意义. 肝胆外科杂志 2011; 19: 136-140
- 5 王安红, 刘路, 周昆. 胆汁淤积与胆汁酸转运蛋白关系的研究进展. 医学综述 2013; 19: 16-18
- 6 冯俊, 夏先明, 李波. ABCB11基因在肝胆疾病中的研

## ■创新盘点

BSEP储存于肝细胞内高尔基体后的内含体即细胞内的循环池中, 其从高尔基体向胆小管侧膜之间存在一个转运过程, 在该过程中, 可能通过糖基化, 磷酸化及泛素化等蛋白翻译后的修饰作用避免被降解, 并与小窝蛋白及HAX-1共同参与其在细胞内转运及在胆小管侧膜表达的调节.

## ■应用要点

BSEP储存于肝细胞内高尔基体后的内含体即细胞内的循环池中,其从高尔基体向胆小管侧膜之间存在一个转运过程,但相关的调节因素及机制仍有待于我们进一步研究,本文章结合既往的研究,对可能参与该调控机制的相关因素(糖基化、磷酸化、泛素化、小窝蛋白及HAX-1)进行综述,阐述BSEP在细胞及膜水平可能出现调节机制,为进一步研究提供方向。

- 7 韩天权, 姜翀弋, 蒋兆彦, 张圣道. 对胆固醇结石病LITH基因的探索. 中国现代普通外科进展 2007; 10: 101-103
- 8 Hagenbuch B, Adler ID, Schmid TE. Molecular cloning and functional characterization of the mouse organic-anion-transporting polypeptide 1 (Oatp1) and mapping of the gene to chromosome X. *Biochem J* 2000; 345 Pt 1: 115-120 [PMID: 10600646 DOI: 10.1042/0264-6021]
- 9 Alonso M, Reyes G, Galera MJ, Allende L. [Hemoperitoneum caused by spontaneous rupture of hepatocarcinoma. Apropos of 8 cases]. *J Chir (Paris)* 1991; 128: 130-132 [PMID: 1647401]
- 10 Stieger B, Meier Y, Meier PJ. The bile salt export pump. *Pflugers Arch* 2007; 453: 611-620 [PMID: 17051391 DOI: 10.1007/s00424-006-0152-8]
- 11 Oude Elferink RP, Paulusma CC. Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein). *Pflugers Arch* 2007; 453: 601-610 [PMID: 16622704 DOI: 10.1007/s00424-006-0062-9]
- 12 van Kuijk MA, Kool M, Merks GF, Geurts van Kessel A, Bindels RJ, Deen PM, van Os CH. Assignment of the canalicular multispecific organic anion transporter gene (CMOAT) to human chromosome 10q24 and mouse chromosome 19D2 by fluorescent in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1997; 77: 285-287 [PMID: 9284939 DOI: 10.1159/000134599]
- 13 Chan W, Calderon G, Swift AL, Moseley J, Li S, Hosoya H, Arias IM, Ortiz DF. Myosin II regulatory light chain is required for trafficking of bile salt export protein to the apical membrane in Madin-Darby canine kidney cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 23741-23747 [PMID: 15826951 DOI: 10.1074/jbc.M502767200]
- 14 Mochizuki K, Kagawa T, Numari A, Harris MJ, Itoh J, Watanabe N, Mine T, Arias IM. Two N-linked glycans are required to maintain the transport activity of the bile salt export pump (ABCB11) in MDCK II cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G818-G828 [PMID: 17082223 DOI: 10.1152/ajpgi.00415.2006]
- 15 Ortiz DF, Moseley J, Calderon G, Swift AL, Li S, Arias IM. Identification of HAX-1 as a protein that binds bile salt export protein and regulates its abundance in the apical membrane of Madin-Darby canine kidney cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 32761-32770 [PMID: 15159385 DOI: 10.1074/jbc.M404337200]
- 16 Noé J, Stieger B, Meier PJ. Functional expression of the canalicular bile salt export pump of human liver. *Gastroenterology* 2002; 123: 1659-1666 [PMID: 12404240 DOI: 10.1053/gast.2002.36587]
- 17 Byrne JA, Strautnieks SS, Mieli-Vergani G, Higgins CF, Linton KJ, Thompson RJ. The human bile salt export pump: characterization of substrate specificity and identification of inhibitors. *Gastroenterology* 2002; 123: 1649-1658 [PMID: 12404239 DOI: 10.1053/gast.2002.36591]
- 18 Green RM, Hoda F, Ward KL. Molecular cloning and characterization of the murine bile salt export pump. *Gene* 2000; 241: 117-123 [PMID: 10607905 DOI: 10.1016/S0378-1119(99)00460-6]
- 19 Crawley ML. Farnesoid X receptor modulators: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2010; 20: 1047-1057 [PMID: 20569093 DOI: 10.1517/13543776.2010.496777]
- 20 Kuipers F, Stroeve JH, Caron S, Staels B. Bile acids, farnesoid X receptor, atherosclerosis and metabolic control. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 289-297 [PMID: 17495603 DOI: 10.1097/MOL.0b013e3281338d08]
- 21 Martin IV, Schmitt J, Minkenberg A, Mertens JC, Stieger B, Mullaht B, Geier A. Bile acid retention and activation of endogenous hepatic farnesoid-X-receptor in the pathogenesis of fatty liver disease in ob/ob-mice. *Biol Chem* 2010; 391: 1441-1449 [PMID: 20868235 DOI: 10.1515/bc.2010.141]
- 22 Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009; 89: 147-191 [PMID: 19126757 DOI: 10.1152/physrev.00010.2008]
- 23 Zheng ZH, Lv GP, Si SY, Dong YS, Zhao BH, Zhang H, He JG. A cell-based high-throughput screening assay for Farnesoid X receptor agonists. *Biomed Environ Sci* 2007; 20: 465-469 [PMID: 18348404]
- 24 Kovacs P, Kress R, Rocha J, Kurtz U, Miquel JF, Nervi F, Méndez-Sánchez N, Uribe M, Bock HH, Schirin-Sokhan R, Stumvoll M, Mössner J, Lammert F, Wittenburg H. Variation of the gene encoding the nuclear bile salt receptor FXR and gallstone susceptibility in mice and humans. *J Hepatol* 2008; 48: 116-124 [PMID: 17931734 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.07.027]
- 25 Murakami T, Walczak R, Caron S, Duhem C, Vidal V, Dartel R, Staels B. The farnesoid X receptor induces fetuin-B gene expression in human hepatocytes. *Biochem J* 2007; 407: 461-469 [PMID: 17655523 DOI: 10.1042/BJ20070658]
- 26 Chen F, Ellis E, Strom SC, Shneider BL. ATPase Class I Type 8B Member 1 and protein kinase C zeta induce the expression of the canalicular bile salt export pump in human hepatocytes. *Pediatr Res* 2010; 67: 183-187 [PMID: 19809379 DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181c2df16]
- 27 Wang YD, Chen WD, Huang W. FXR, a target for different diseases. *Histol Histopathol* 2008; 23: 621-627 [PMID: 18283647]
- 28 Fiorucci S, Rizzo G, Donini A, Distrutti E, Santucci L. Targeting farnesoid X receptor for liver and metabolic disorders. *Trends Mol Med* 2007; 13: 298-309 [PMID: 17588816 DOI: 10.1016/j.molmed.2007.06.001]
- 29 Lou G, Li Y, Chen B, Chen M, Chen J, Liao R, Zhang Y, Wang Y, Zhou D. Functional analysis on the 5'-flanking region of human FXR gene in HepG2 cells. *Gene* 2007; 396: 358-368 [PMID: 17507182 DOI: 10.1016/j.gene.2007.04.011]
- 30 Claudel T, Staels B, Kuipers F. The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2020-2030 [PMID: 16037564 DOI: 10.1161/01.ATV.0000178994.21828.a7]
- 31 Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KD, Davit-Spraul A, Vincent I, Heubi JE, Bernard O, Jacquemin E. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 2009; 137: 1310-1320. e1-e3 [PMID: 19622360 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.043]
- 32 Fischler B, Bodin K, Stjernman H, Olin M, Hansson M, Sjövall J, Björkhem I. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J Intern Med* 2007; 262: 254-262 [PMID: 17645593 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01814.x]
- 33 Mencarelli A, Renga B, Distrutti E, Fiorucci S. Antiatherosclerotic effect of farnesoid X receptor. *Am*

- J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H272-H281 [PMID: 19028791 DOI: 10.1152/ajpheart.01075.2008]
- 34 Ananthanarayanan M, Balasubramanian N, Makishima M, Mangelsdorf DJ, Suchy FJ. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. *J Biol Chem* 2001; 276: 28857-28865 [PMID: 11387316 DOI: 10.1074/jbc.M011610200]
  - 35 Kast HR, Goodwin B, Tarr PT, Jones SA, Anisfeld AM, Stoltz CM, Tontonoz P, Kliewer S, Willson TM, Edwards PA. Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor. *J Biol Chem* 2002; 277: 2908-2915 [PMID: 11706036 DOI: 10.1074/jbc.M109326200]
  - 36 Huang L, Zhao A, Lew JL, Zhang T, Hrywna Y, Thompson JR, de Pedro N, Royo I, Blevins RA, Peláez F, Wright SD, Cui J. Farnesoid X receptor activates transcription of the phospholipid pump MDR3. *J Biol Chem* 2003; 278: 51085-51090 [PMID: 14527955 DOI: 10.1074/jbc.M308321200]
  - 37 Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000; 102: 731-744 [PMID: 11030617]
  - 38 Kipp H, Arias IM. Newly synthesized canalicular ABC transporters are directly targeted from the Golgi to the hepatocyte apical domain in rat liver. *J Biol Chem* 2000; 275: 15917-15925 [PMID: 10748167 DOI: 10.1074/jbc.M909875199]
  - 39 Kipp H, Pichetshote N, Arias IM. Transporters on demand: intrahepatic pools of canalicular ATP binding cassette transporters in rat liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7218-7224 [PMID: 11113123 DOI: 10.1074/jbc.M007794200]
  - 40 Wakabayashi Y, Lippincott-Schwartz J, Arias IM. Intracellular trafficking of bile salt export pump (ABCB11) in polarized hepatic cells: constitutive cycling between the canalicular membrane and rab11-positive endosomes. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 3485-3496 [PMID: 15121884 DOI: 10.1091/mbc.E03-10-0737]
  - 41 Ohtsubo K, Marth JD. Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease. *Cell* 2006; 126: 855-867 [PMID: 16959566 DOI: 10.1016/j.cell.2006.08.019]
  - 42 Paulson JC. Glycoproteins: what are the sugar chains for? *Trends Biochem Sci* 1989; 14: 272-276 [PMID: 2672447 DOI: 10.1016/0968-0004(89)90062-5]
  - 43 Varki A. Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiology* 1993; 3: 97-130 [PMID: 8490246 DOI: 10.1093/glycob/3.2.97]
  - 44 Wang L, Dong H, Soroka CJ, Wei N, Boyer JL, Hochstrasser M. Degradation of the bile salt export pump at endoplasmic reticulum in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. *Hepatology* 2008; 48: 1558-1569 [PMID: 18798335 DOI: 10.1002/hep.22499]
  - 45 Hunter T. Signaling--2000 and beyond. *Cell* 2000; 100: 113-127 [PMID: 10647936 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81688-8]
  - 46 Kim JH, Lee J, Oh B, Kimm K, Koh I. Prediction of phosphorylation sites using SVMs. *Bioinformatics* 2004; 20: 3179-3184 [PMID: 15231530 DOI: 10.1093/bioinformatics/bth382]
  - 47 Kubitz R, Sütfels G, Köhlkamp T, Kölling R, Häussinger D. Trafficking of the bile salt export pump from the Golgi to the canalicular membrane is regulated by the p38 MAP kinase. *Gastroenterology* 2004; 126: 541-553 [PMID: 14762791 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.003]
  - 48 Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ, Ruiz ML, Zucchetti AE, Roma MG, Mottino AD, Vore M. Ca(2+)-dependent protein kinase C isoforms are critical to estradiol 17beta-D-glucuronide-induced cholestasis in the rat. *Hepatology* 2008; 48: 1885-1895 [PMID: 18972403 DOI: 10.1002/hep.22532]
  - 49 Sachs CW, Chambers TC, Fine RL. Differential phosphorylation of sites in the linker region of P-glycoprotein by protein kinase C isozymes alpha, betaI, betaII, gamma, delta, epsilon, eta, and zeta. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 1587-1592 [PMID: 10535749]
  - 50 Ahmed M, Borsch CM, Taylor SS, Vázquez-Laslop N, Neyfakh AA. A protein that activates expression of a multidrug efflux transporter upon binding the transporter substrates. *J Biol Chem* 1994; 269: 28506-28513 [PMID: 7961792]
  - 51 Melino G. Discovery of the ubiquitin proteasome system and its involvement in apoptosis. *Cell Death Differ* 2005; 12: 1155-1157 [PMID: 16094390 DOI: 10.1038/sj.cdd.4401740]
  - 52 Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1807-1819 [PMID: 16738015 DOI: 10.1681/ASN.2006010083]
  - 53 Hayashi H, Sugiyama Y. Short-chain ubiquitination is associated with the degradation rate of a cell-surface-resident bile salt export pump (BSEP/ABCB11). *Mol Pharmacol* 2009; 75: 143-150 [PMID: 18829893 DOI: 10.1124/mol.108.049288]
  - 54 Ward CL, Omura S, Kopito RR. Degradation of CFTR by the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell* 1995; 83: 121-127 [PMID: 7553863]
  - 55 Hicke L, Dunn R. Regulation of membrane protein transport by ubiquitin and ubiquitin-binding proteins. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2003; 19: 141-172 [PMID: 14570567 DOI: 10.1146/annurev.cell-bio.19.110701.154617]
  - 56 Dupré S, Urban-Grimal D, Haguénauer-Tsapis R. Ubiquitin and endocytic internalization in yeast and animal cells. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1695: 89-111 [PMID: 15571811 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2004.09.024]
  - 57 翟志芳, 郝飞, 刘志君. 小鼠HAX-1基因重组腺病毒载体的构建表达和鉴定. *免疫学杂志* 2006; 22: 694-697
  - 58 Dolganiuc A. Role of lipid rafts in liver health and disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2520-2535 [PMID: 21633657 DOI: 10.3748/wjg.v17.i20.2520]
  - 59 Fernández MA, Albor C, Ingelmo-Torres M, Nixon SJ, Ferguson C, Kurzchalia T, Tebar F, Enrich C, Parton RG, Pol A. Caveolin-1 is essential for liver regeneration. *Science* 2006; 313: 1628-1632 [PMID: 16973879 DOI: 10.1126/science.1130773]
  - 60 Lam P, Soroka CJ, Boyer JL. The bile salt export pump: clinical and experimental aspects of genetic and acquired cholestatic liver disease. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 125-133 [PMID: 20422495 DOI: 10.1055/s-0030-1253222]
  - 61 Tse EY, Ko FC, Tung EK, Chan LK, Lee TK, Ngan ES, Man K, Wong AS, Ng IO, Yam JW. Caveolin-1 overexpression is associated with hepatocellular carcinoma tumourigenesis and metastasis. *J Pathol*

## 同行评价

本文结合既往的研究, 对可能参与BSEP在细胞内及膜表达调控机制的相关因素(糖基化, 磷酸化, 泛素化, 小窝蛋白及HAX-1)进行综述, 阐述BSEP在细胞及膜水平可能出现调节机制, 为进一步的研究提供方向。

- 2012; 226: 645-653 [PMID: 22072235 DOI: 10.1002/path.3957]
- 62 Moreno M, Molina H, Amigo L, Zanlungo S, Arrese M, Rigotti A, Miquel JF. Hepatic overexpression of caveolins increases bile salt secretion in mice. *Hepatology* 2003; 38: 1477-1488 [PMID: 14647059]
- 63 Paulusma CC, de Waart DR, Kunne C, Mok KS, Elferink RP. Activity of the bile salt export pump (ABCB11) is critically dependent on canalicular membrane cholesterol content. *J Biol Chem* 2009; 284: 9947-9954 [PMID: 19228692 DOI: 10.1074/jbc.M808667200]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。