

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.09.12

# 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2 与高尿酸血症

黄雅君,王松姣,曾嵘,王宇学,刘湘(湖北中医药大学检验学院,武汉 430070)

**摘要:**三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2(adenosine triphosphate binding box transporter G2, ABCG2)在肠道和肾脏转运尿酸,介导尿酸外排。ABCG2 基因单核苷酸多态性与高尿酸血症的发生密切相关,其中 Q141K 突变发挥着重要作用。雌激素可调控 ABCG2 基因的表达,可能与临床高尿酸血症的风险增加相关。目前,越来越多的研究利用不同方法检测了高尿酸血症患者 ABCG2 基因 Q141K 突变。该文概述了 ABCG2 基因 Q141K 突变及雌激素调控等因素对高尿酸血症的影响,同时比较了不同 ABCG2 基因 Q141K 突变检测方法的优缺点,以期对 ABCG2 基因的临床应用及 Q141K 突变检测提供依据。

**关键词:**三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2;高尿酸血症;尿酸;单核苷酸多态性;雌激素

中图分类号:R446

文献标志码:A

尿酸是人类嘌呤代谢的终产物,主要来源于膳食摄取和体内核苷酸的分解代谢,通过肾脏和肾外途径(主要是肠道)排出体外。当机体内尿酸平衡状态被打破后,会形成高尿酸血症。高尿酸血症会引起人体内代谢紊乱,诱发代谢综合征相关疾病,最终造成多器官不可逆损伤<sup>[1]</sup>。三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2(adenosine triphosphate binding box transporter G2, ABCG2)是 ATP 结合式转运蛋白超家族的成员之一,最早发现其与乳腺癌细胞耐药有关。目前,越来越多的研究表明,高尿酸血症的发生与 ABCG2 密切相关<sup>[2]</sup>。因此,本文从 ABCG2 基因 Q141K 突变、雌激素对 ABCG2 蛋白的调控等方面阐述了高尿酸血症相关的影响因素,同时探讨目前临床上关于 ABCG2 基因 Q141K 突变检测方法的优缺点,以期对 ABCG2 基因的临床应用和检测提供相关依据。

## 1 ABCG2 的基本特征

ABCG2 基因位于 4 号染色体 1 区 2 带,其表达蛋白质属于 ABC 超家族亚族 G 中的第 2 个成员,由 655 个氨基酸组成<sup>[3,4]</sup>。肾脏中的 ABCG2 转运复合体对维持体内尿酸含量的平衡起着重要作用,当肾脏过度负荷或肾脏尿酸排泄受阻时,肠道 ABCG2 转运复合体占主导地位<sup>[5]</sup>。肝脏中的 ABCG2 蛋白具有清除药物和毒素的作用,也可以通过胆汁排泄尿酸,但是清除能力极微<sup>[6]</sup>。血脑屏障中的 ABCG2 蛋白可保护大脑免受毒素积累的损伤,也可帮助维持脑脊液中适当的尿酸浓度,对大脑功能与健康有深远的影响<sup>[7]</sup>。另外,胎盘合体滋养细胞中的 ABCG2 蛋白可通过运输雌激素来保护胎儿免受毒素侵害<sup>[8]</sup>。妊娠和哺乳期的乳腺上皮细胞中 ABCG2 蛋白增加,可能导致母乳中毒素积累,威胁到婴儿的健康<sup>[9]</sup>。

## 2 ABCG2 基因 Q141K 突变诱发高尿酸血症

人体内血尿酸水平的遗传性可高达 40%~70%,一项全基因组关联研究发现,至少有 28 个基因位点与高尿酸血症相关,其中 ABCG2 基因 Q141K 位点突变尤为突出,该突变在中国、美国、日本、冰岛和高加索等多个地区人群中均可被检测到,且与人体内血尿酸的含量增加有关<sup>[10]</sup>。

**2.1 Q141K 突变对 ABCG2 的影响** Q141K 突变又称为

rs2231142 或 C421A,是发生于 ABCG2 基因的常见突变,该突变导致 ABCG2 基因第 5 个外显子的 421 位点碱基发生替换(腺嘌呤替代胞嘧啶),导致其编码的多肽 141 位谷氨酰胺变为赖氨酸。

Q141K 突变会降低 ABCG2 蛋白的结构稳定性,从而激活内质网相关降解途径,使泛素介导的蛋白酶体降解 ABCG2 蛋白,最终造成细胞表面 ABCG2 蛋白的表达量下降<sup>[11]</sup>。同时,ABCG2 转运复合体需要 ATP 水解提供能量以维持转运尿酸的功能,而 Q141K 突变也可干扰 ATP 水解过程,继而导致转运尿酸发生障碍。研究发现,与野生型 ABCG2 蛋白相比, Q141K 突变型 ABCG2 蛋白尿酸分泌功能仅为野生型蛋白的 54%<sup>[12]</sup>。此外, Q141K 突变也可能调控 ABCG2 mRNA 3'端非编码区(3'-UTR),影响微小 RNA 与 3'-UTR 之间的交互作用,以调控 ABCG2 mRNA 降解和蛋白质翻译过程<sup>[13]</sup>。

**2.2 ABCG2 基因 Q141K 突变对高尿酸血症的影响** 一项细胞学实验显示,在非洲爪蟾卵母细胞表面,表达 Q141K 突变的卵母细胞相比于野生型 ABCG2 卵母细胞,其细胞内尿酸含量明显增加<sup>[14]</sup>。另有临床研究也发现,不同人群 3 种基因型(CC 型、CA 型和 AA 型)中含有 A 等位基因的人群血清尿酸含量更高(相对于 CC 型,CA 型和 AA 型的 OR 值分别为 2.405 和 1.133)<sup>[15]</sup>;张冰清等<sup>[16]</sup>通过分析 308 例高尿酸血症患者 rs2231142(C>A)与高尿酸血症的关系,发现 A 等位基因携带者发生高尿酸血症的相对风险(OR)为 2.89(95%CI: 1.94~4.37)。Chen 等<sup>[17]</sup>发现与基因型 CC 相比,基因型 CA 发生高尿酸血症的 OR 为 1.84(95%CI: 1.45~2.34),而基因型 AA 增加至 3.37(95%CI: 2.43~4.68)。以上研究均表明 ABCG2 基因 Q141K 突变会影响人体内血液尿酸含量, A 等位基因增加了高尿酸血症的风险,是其独立危险因素,等位基因 C 是男性高尿酸血症的保护因子,且与尿酸排泄过多的高尿酸血症有关。分析原因可能由于 Q141K 突变严重影响 ABCG2 蛋白的表达与功能,导致 ABCG2 转运复合体转运尿酸的能力减弱,肠道和肾脏内尿酸排泄发生障碍,最终导致高尿酸血症的产生。

## 3 雌激素通过调控 ABCG2 降低高尿酸血症的发生

**3.1 雌激素对 ABCG2 的调控** 在生理条件下,ABCG2 蛋白

作者简介:黄雅君,1994 年生,女,硕士研究生,从事分子生物学研究。

通信作者:刘湘,教授, E-mail:2813408598@qq.com。

的表达受到雌激素的调控。当雌激素与雌激素受体  $\alpha$  或  $\beta$  结合后,一方面通过与 ABCG2 启动子区域中雌激素反应元件的结合,在转录前调控 ABCG2 蛋白的表达,另一方面也可能通过激活 PTEN/PI3K/Akt/GSK3 信号通路及泛素化等途径降解 ABCG2,在转录后进行负调控,从而降低 ABCG2 蛋白的表达<sup>[18]</sup>。

有学者研究了雌三醇、人胎盘催乳素、人催乳素、人绒毛膜促性腺激素对人胎盘 BeWo 细胞系中 ABCG2 表达水平的影响,结果发现在生理浓度下,雌三醇、人胎盘催乳素和人胎盘催乳素使细胞中 ABCG2 蛋白和 mRNA 的表达量显著升高了 2~3 倍,而人绒毛膜促性腺激素对 ABCG2 的表达无影响<sup>[19]</sup>。表明不同种类雌激素可调控 ABCG2 蛋白的表达,其调控作用存在差异。

**3.2 雌激素含量下降促进高尿酸血症的发生** 由于雌激素参与对 ABCG2 蛋白表达的调控,而 ABCG2 蛋白与尿酸的转运密切相关,故而雌激素含量变化也可能影响体内尿酸含量。有研究显示,绝经后,女性体内雌激素含量发生较大变化,更易患高尿酸血症;且与绝经前相比,绝经早期、中期和

晚期高尿酸血症的 OR 分别为 1.19 (95% CI: 0.80~1.77), 2.13 (95% CI: 1.35~3.36) 和 1.65 (95% CI: 1.33~2.04)<sup>[20]</sup>。另有学者发现,痛风患者雌二醇水平 $[(45\pm 6)\mu\text{mol/L}]$ 较健康人群 $[(100\pm 8)\mu\text{mol/L}]$ 明显降低,雌二醇与尿酸水平呈负相关( $r=-0.615$ ),且雌二醇可上调人肾小管上皮细胞 ABCG2 蛋白的表达<sup>[21]</sup>。以上研究均说明雌激素含量下降促进了高尿酸血症的发生,可能与雌激素对 ABCG2 的调控有关。

**4 ABCG2 基因 Q141K 突变检测技术的进展**

目前检测高尿酸血症患者外周血 ABCG2 基因 Q141K 突变的方法众多,主要涉及测序、PCR 和质谱 3 大类技术平台。其中,由 PCR 技术衍生出来的各类突变检测方法在临床上的应用最为广泛,而测序技术作为 DNA 序列检测“金标准”,也越来越多地应用于 ABCG2 基因 Q141K 突变检测中。近年来,随着质谱技术的发展,质谱法也出现在基因突变的检测中。现将相关文献中不同检测方法的优缺点进行比较,具体见表 1。

表 1 常见高尿酸血症患者 ABCG2 基因 Q141K 突变检测方法的比较

方法	文献	优点	缺点
TaqMan 探针实时荧光定量 PCR	[22]	1.特异性强,灵敏度高 2.准确性高,重复性好,线性范围宽 3.全程闭管操作,避免污染 4.操作简便,结果直观,耗时较短	1.PCR 反应与 TaqMan 探针酶切是同步进行的,随着反应的进行,非特异性信号会增强,影响结果的准确性 2.淬灭基团本身产生荧光,荧光本底较高 3.探针仅有 1 个碱基的差异
TaqMan-MGB 探针实时荧光定量 PCR 法	[23]	1.采用非荧光淬灭基团,本身不产生荧光,荧光本底弱,该技术有更高的敏感性和特异性 2.因为探针上有 MGB 修饰基团, Tm 值升高,因此探针长度设计更短,不仅可减少荧光报告基团和淬灭基团间的距离,加强淬灭效果,而且可以减少合成成本 3.耗时短,检测效率高	1.费用较高 2.探针较复杂,设计有一定难度
测序法	[24]	1.特异性强,灵敏度高 2.准确性好,重复性高 3.所需样品量少,自动化程度高	1.费用较高 2.操作复杂,耗时较长
高分辨率熔解曲线技术	[25]	1.特异性强,灵敏度高 2.不需序列特异性探针,成本低 3.闭管操作,避免污染 4.高通量,操作简单,分析时间短	1.碱基变异鉴别能力较弱 2.只能检测小片段扩增产物 3.无法区分熔解曲线相近的变异 4.对仪器的灵敏度和分辨率要求较高
等位基因特异性 PCR	[26]	1.高通量,操作简单 2.成本低	该技术利用引物 3'端碱基与正常或异常 SNP 位点的碱基互补,电泳观察是否出现对应扩增产物以判断是否存在异常 SNP,但是特异性引物仅末端碱基不同,可能出现错误扩增,因此特异性较差
SequenomMass AR-RAY® SNP 技术	[27]	1.特异性强,灵敏度高 2.准确度高,重复性好 3.高通量	1.质谱仪对样品的纯度要求非常高 2.费用较高

**5 小结及展望**

ABCG2 与高尿酸血症的发生密切相关。ABCG2 在肠道和肾脏依赖 ATP 水解功能转运尿酸,介导尿酸外排,维持体内平衡状态。当 ABCG2 基因 Q141K 突变发生时,细胞表面 ABCG2 蛋白的表达量下降,ATP 水解过程也受到干扰,导致 ABCG2 转运复合体外排尿酸减少,从而诱发高尿酸血症。雌激素与其相关受体结合后,通过转录和转录后的调控影响 ABCG2 的表达,可能促进高尿酸血症的发生。目前,检测高尿酸血症患者 ABCG2 基因 Q141K 突变的方法主要包括 Taq-

Man 探针实时荧光定量 PCR、TaqMan-MGB 探针实时荧光定量 PCR 法、测序法、高分辨率熔解曲线技术、等位基因特异性 PCR 和 Sequenom Mass ARRAY® SNP 技术等,临床上可根据不同检测技术的优缺点和各自实验室的条件选择合适的检测方法。

综上所述,伴随着高尿酸血症发病率的不断攀升,针对高尿酸血症的病因、发病机制、治疗药物研发方面的研究也越来越多,但是关于基因方面的研究在国内外仍处于初级阶段,另外关于雌激素对高尿酸血症的影响也需要进一步的体

内和体外实验证实。应注意的是,随着各类基因突变检测技术的快速发展,Q141K 突变作为高尿酸血症的易感性危险基因位点,加快其在临床中的检测应用将会为高尿酸血症的早期干预、诊断和新型药物的研发提供参考。

## 6 参考文献

- [1] Chen YY, Kao TW, Yang HF, *et al.* The association of uric acid with the risk of metabolic syndrome, arterial hypertension or diabetes in young subjects-An observational study[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 478: 68-73.
- [2] Wrigley R, Phipps-Green AJ, Topless RK, *et al.* Pleiotropic effect of the *ABCG2* gene in gout; involvement in serum urate levels and progression from hyperuricemia to gout[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 1-10.
- [3] Khunweeraphong N, Szöllosi D, Stockner T, *et al.* The *ABCG2* multidrug transporter is a pump gated by a valve and an extracellular lid[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1-14.
- [4] Eckenstaler R, Benndorf RA. 3D structure of the transporter *ABCG2*—What's new? [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(7): 1485.
- [5] Wang Y, Lin Z, Zhang B, *et al.* *Cichorium intybus* L. promotes intestinal uric acid excretion by modulating *ABCG2* in experimental hyperuricemia[J]. *Nutr Metab*, 2017, 14(1): 38.
- [6] Ristic B, Sikder MOF, Bhutia YD, *et al.* Pharmacologic inducers of the uric acid exporter *ABCG2* as potential drugs for treatment of gouty arthritis[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(2): 173-180.
- [7] Heyes N, Kapoor P, Kerr ID. Polymorphisms of the multidrug pump *ABCG2*: a systematic review of their effect on protein expression, function, and drug pharmacokinetics[J]. *Drug Metab Dispos*, 2018, 46(12): 1886-1899.
- [8] Han LW, Gao C, Mao Q. An update on expression and function of P-gp/*ABCB1* and *BCRP/ABCG2* in the placenta and fetus[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(8): 817-829.
- [9] Malfarú BN, de Lima Benzi JR, de Oliveira Filgueira GC, *et al.* *ABCG2* c. 421C> A polymorphism alters nifedipine transport to breast milk in hypertensive breastfeeding women [J]. *Reprod Toxicol*, 2019, 85: 1-5.
- [10] Son CN, Bang SY, Kim SH, *et al.* *ABCG2* polymorphism is associated with hyperuricemia in a study of a community-based Korean cohort[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(9): 1451-1459.
- [11] Merriman T. Genomic influences on hyperuricemia and gout [J]. *Rheum Dis Clin N Am*, 2017, 43(3): 389-399.
- [12] Zhang W, Sun S, Zhang W, *et al.* Polymorphisms of *ABCG2* and its impact on clinical relevance [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 408-413.
- [13] Ripperger A, Benndorf RA. The C421A (Q141K) polymorphism enhances the 3'-untranslated region (3'-UTR)-dependent regulation of ATP-binding cassette transporter *ABCG2* [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 104: 139-147.
- [14] Cleophas MC, Joosten LA, Stamp LK, *et al.* *ABCG2* polymorphisms in gout: insights into disease susceptibility and treatment approaches [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2017, 10: 129.
- [15] Yang X, Xiao Y, Liu K, *et al.* Prevalence of hyperuricemia among the Chinese population of the southeast coastal region and association with single nucleotide polymorphisms in urateanion exchanger genes: *SLC22A12*, *ABCG2* and *SLC2A9* [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 3050-3058.
- [16] 张冰清, 方卫纲, 张响, 等. ATP 结合盒家族 G 蛋白亚家族 2 单核苷酸多态性与高尿酸血症的关系 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(11): 833-838.
- [17] Chen CJ, Tseng CC, Yen JH, *et al.* *ABCG2* contributes to the development of gout and hyperuricemia in a genome-wide association study [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1-9.
- [18] Chang FW, Fan HC, Liu JM, *et al.* Estrogen enhances the expression of the multidrug transporter gene *ABCG2*—Increasing drug resistance of breast cancer cells through estrogen receptors [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1): 163.
- [19] Wang H, Unadkat JD, Mao Q. Hormonal regulation of *BCRP* expression in human placental BeWo cells [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(2): 444-452.
- [20] 赵凯霞, 刘磊, 赵天仪, 等. 雌二醇通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 通路调控人肾小管上皮细胞 ABC 转运蛋白 2 表达的研究 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(4): 220-224.
- [21] Cho SK, Winkler CA, Lee SJ, *et al.* The Prevalence of Hyperuricemia Sharply Increases from the Late Menopausal Transition Stage in Middle-Aged Women [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(3): 296.
- [22] Nakashima A, Ichida K, Ohkido I, *et al.* Dysfunctional *ABCG2* gene polymorphisms are associated with serum uric acid levels and all-cause mortality in hemodialysis patients [J]. *Hum Cell*, 2020: 1-10.
- [23] 蒋红, 贾艾敏, 王丽恒, 等. rs2231142 位点多态性与川东北地区人群原发性痛风的关系 [J]. *川北医学院学报*, 2018, 33(3): 392-394.
- [24] Stiburkova B, Pavelcova K, Zavada J, *et al.* Functional non-synonymous variants of *ABCG2* and gout risk [J]. *Rheumatology*, 2017, 56(11): 1982-1992.
- [25] 罗艺, 张洪德, 陈思祖, 等. 华南地区汉族人群 *ABCG2* 基因多态性与原发性痛风的相关性 [J]. *实验与检验医学*, 2018, 36(4): 502-505, 556.
- [26] Banstola SR, Koirala N. Association of rs2231142 with serum uric acid among the nepalese patient visiting the tertiary care hospital [J]. *Int J BiochemPhysiol*, 2017, 2(1): 000113.
- [27] 王婷婷, 朱佳, 雍娴婷, 等. 新疆维吾尔族人群高尿酸血症易感性与 *ABCG2* 基因多态性的研究 [J]. *环境与职业医学*, 2018, 35(11): 1002-1006, 1011.

(收稿日期:2020-05-13)

(本文编辑:许晓蒙)