

酵母细胞中 ABC 转运蛋白的分类和功能

王继红^{1#} 李西川^{2#} 蒋伶活^{1,2*}

(¹天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072; ²天津医科大学, 天津市基础医学研究中心, 天津 300070)

摘要 介绍了酵母 ABC 转运蛋白的分类和特征, 并对酵母 ABC 转运蛋白在多向耐药和脂类转运方面的功能进行了论述。酵母 ABC 转运蛋白研究的最新发现可能对 ABC 转运蛋白在真菌致病过程中的功能研究起到重要的理论指导意义。

关键词 酿酒酵母菌; 白念珠菌; ABC 转运蛋白; 多向耐药性

ABC 转运蛋白(ATP-binding cassette transporters, ATP 结合盒转运蛋白)是在生物界广泛存在的、能够催化 ATP 水解并利用水解所产生的能量促使底物实现跨膜转运的一类膜整合蛋白^[1]。ABC 转运蛋白最早作为高亲和性营养转运子在细菌中被发现^[2], 随后因参与癌细胞的多药耐药性(multidrug resistance, MDR)引起人们关注^[3]。

典型的 ABC 转运蛋白一般包括 4 个核心结构域: 两个具有多个 α 螺旋跨膜片段(α -helical transmembrane spanning segment, TMS)的疏水性跨膜结构域(transmembrane domain, TMD)^[4], 和两个嵌于细胞膜但突出于细胞质中的、可以催化 ATP 水解的亲水核苷酸结合域(nucleotide-binding domain, NBD)^[5]。ABC 转运蛋白的 NBD 高度保守, 由 200 个氨基酸残基组成, 包含两个主要的基序(motif): “Walker A” ([AG]-x(4)-G-K-[ST])和“Walker B” (D-E-x(5)-D), 及其之间的 ABC 标签基序(LSGGQ)^[6,7]。对 ABC 转运蛋白的 X 射线晶体结构分析结果表明, 两个 NBD 头尾相接, 其中一个 NBD 的“Walker A”形成的 P 环和另一个 NBD 中的标签基序(LSGGQ)在界面处形成一个结合并水解 ATP 的间隙, TMD 中的 α 折叠会和 NBD 中亚结构域边缘的沟结合, 实现 ATP 水解产生的能量从 NBD 到 TMD 的传递^[1]。还有些 ABC 转运蛋白则由几个结构域以不同的组合方式组合在一起, 形成具有整个转运蛋白分子体积一半的半转运蛋白, 半转运蛋白复制或组合形成完整的转运蛋白, 最有代表性的这类 ABC 转运蛋白是(TMS₍₄₋₆₎-NBD)₂ 和 (NBD-TMS₍₄₋₆₎)₂^[8,9](图 1)。

最近的临床医学研究表明, 随着致病真菌深度感染的增加和抗真菌药物的大量使用, 越来越多的抗真菌药物治疗效果明显下降, 根本原因在于真菌产生了多药耐药性, 而编码 ABC 转运蛋白基因的过度表达是

致病真菌获得多药耐药性的主要原因之一^[10-12]。过度表达的 ABC 转运蛋白把进入真菌细胞内的抗真菌药物高效泵出胞外, 减少了药物在细胞内的浓度, 使致病真菌在病人体内得以存活, 导致真菌的耐药^[13]。因此, 对真菌 ABC 转运蛋白的研究将有助于人们对致病真菌耐药机制的了解, 为临床用药提供理论指导。本文以真核模式生物酿酒酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae*)和致病酵母菌白念珠菌(*Candida albicans*)为例, 对酵母细胞中 ABC 转运蛋白的研究进展做一简要概述。

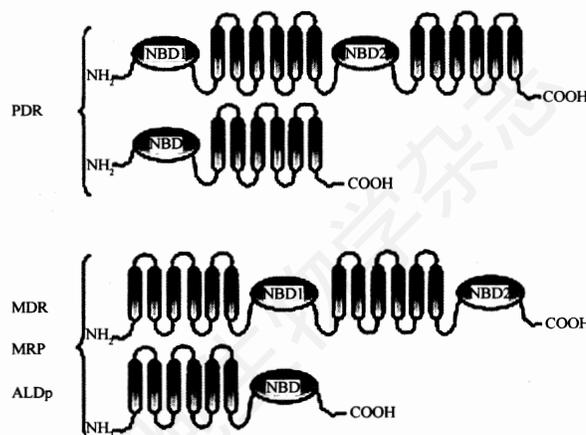


Fig.1 Membrane topology of different ABC transporters in *C. albicans* ^[14]

Predicted transmembrane domains are represented by cylinders. Nucleotide-binding domain (NBD) are shown as ovals.

收稿日期: 2009-02-12 接受日期: 2009-05-19

国家高技术研究发展计划(863 计划)(No.2007AA02Z187)和国家自然科学基金(No.30870107)资助项目

* 共同第一作者

* 通讯作者。Tel: 022-27402527, Fax: 022-27401248, E-mail:

linghuojiang@yahoo.com.cn

1 酵母菌细胞中ABC转运蛋白的分类和结构特征

根据ABC转运蛋白所属的ABC超家族蛋白的结构特征,人们通过TBLASTN搜寻酿酒酵母和白念珠菌基因组数据库并结合结构域分析,发现酿酒酵母有31个基因编码的蛋白质属于ABC超家族,而白念珠菌有28个基因编码的蛋白质属于ABC超家族。根据蛋白质结构域的顺序和进化树分析,人们发现酿酒酵母和白念珠菌的这些ABC超家族成员可以分为6个亚族,分别是:多向耐药性蛋白(pleiotropic drug resistance, PDR),多药耐药性蛋白(multi-drug resistance, MDR),多药耐药性相关蛋白(multi-drug resistance-associated protein, MRP),肾上腺脑白质营养不良蛋白(adrenoleukodystrophy protein, ALDp),延

伸因子3(elongation factor-3, EF-3)和RNase L抑制子(RNase L inhibitor, RLI)^[14,15]。上述6个亚族中,EF-3和RLI亚族的成员只有NBD没有TMD,所以不具有底物转运功能;而PDR、MDR、MRP和ALDp四个亚族的成员同时具有TMD和NBD,所以具有底物转运功能,属于ABC转运蛋白(表1)。下面就这4个ABC转运蛋白亚族的结构特征进行阐述。

1.1 PDR亚族

PDR亚族是最大的亚族,几乎所有成员的TMS在NBD的C端(图1)。这个家族的成员包括具有(NBD-TMS₆)₂的完整转运蛋白和具有(NBD-TMS₆)的半转运蛋白(表1)。白念珠菌Cdr1p、Cdr2p、Cdr3p、Cdr4p类似于酿酒酵母中的Pdr5p^[16],Cdr1p和Cdr2p是多药转运蛋白,而Cdr3p和Cdr4p与白念珠菌的抗药性没有联系。

Table 1 List of ABC transporters in *C. albicans* and *S. cerevisiae*^[14,15]

ABC transporter Subfamily	ABC transporters in <i>C. albicans</i>	ABC transporter in <i>S. cerevisiae</i>	ABC transporter Topology
PDR	<i>CDR99</i>	Pdr5p*	NBD-TMS ₆
	CaO19.919	Pdr5p**	NBD-TMS ₆
	CaO19.5759	Snq2p	(NBD-TMS ₆) ₂
	<i>CDR2</i>	Pdr5p	(NBD-TMS ₆) ₂
	<i>CDR1</i>	Pdr5p	(NBD-TMS ₆) ₂
	<i>CDR4</i>		(NBD-TMS ₆) ₂
	<i>CDR3</i>		(NBD-TMS ₆) ₂
	CaO19.4531	YOL075c	(NBD-TMS ₆) ₂
	CaO19.3120		NBD-TMS ₆
	CaO19.459	Adp1p	TMS ₁ -NBD-TMS ₇
		Pdr10p	(NBD-TMS ₆) ₂
		Pdr11p	(NBD-TMS ₆) ₂
		Pdr12p	(NBD-TMS ₆) ₂
		Pdr15p	(NBD-TMS ₆) ₂
MDR	<i>MDL1</i>	YNR070w	(NBD-TMS ₆) ₂
	CaO19.13043	Mdl1p	TMS ₆ -NBD
	<i>HST6</i>	Mdl2p	TMS ₆ -NBD
	CaO19.1077	Ste6p	(TMS ₆ -NBD) ₂
	CaO19.6478	Atm1p	TMS ₆ -NBD
		Ycf1p	(TMS ₆ -NBD) ₂
MRP	<i>MLT1</i>	Bpt1p	(TMS ₆ -NBD) ₂
	CaO19.6382	Bpt1p	(TMS ₆ -NBD) ₂
	CaO19.1783	Yor1p*	TMS ₆ -NBD*
	CaO19.1784	Yor1p**	TMS ₆ -NBD*
		Bat1p	(TMS ₆ -NBD) ₂
ALDp		Vmr1p	(TMS ₆ -NBD) ₂
	CaO19.7500	Nft1p	TMS ₆ -NBD-TMS ₆
		Pxa1	TMS ₆ -NBD
	CaO19.5255	Pxa2	TMS ₆ -NBD

Annotation: the putative protein encoded by *C. albicans* ORF is homologous with the *S. cerevisiae* protein in the same line. "*" represent N-terminal of the protein homologous with the putative *C. albicans* protein encoded by the ORF listed in the same line. "**" represent the C-terminal of the protein homologous with the putative *C. albicans* protein encoded by the ORF listed in the same line. Letter "a" represent the Yor1p protein in *S. cerevisiae* is (TMS₆-NBD)₂ transporter.

1.2 MDR 亚族

所有的 MDR 亚族成员都具有正向膜拓扑结构 $(TMS_6-NBD)_2$ 和 (TMS_6-NBD) (图 1 和表 1)。除了 Hst6p 及其同源物 Ste6p 之外, 其他 3 个 MDR 亚族成员都是分布于线粒体中的半转运蛋白^[17,18]。

1.3 MRP 亚族

酿酒酵母中 MRP 亚族成员都是具有 $(TMS_6-NBD)_2$ 组成的完整转运蛋白, 白念珠菌 MRP 亚族成员是具有 $(TMS_6-NBD)_2$ 和 TMS_6-NBD 结构的转运蛋白 (表 1)。白念珠菌中只有液泡 ABC 转运蛋白 Mlt1p 与它的毒力有关^[19]。

1.4 ALDp 亚族

ALDp 亚族的成员都是具有 TMS_6-NBD 膜结构组成的半转运蛋白 (表 1), 包括 Pxa1 (也称为 Ssh2, Pal1, 或者 Pta2p) 和 Pxa2 (也称为 YKL741 或者 Pat1p) 这两个过氧化物酶体蛋白, 它们以同源二聚体或杂和二聚体的形式调控极长链脂肪酸的转运^[20]。Pxa1 和 Pxa2 高度同源, 它们与人类过氧化物酶体半转运子 Aldp 和 Aldrp 存在一定程度同源性^[21]。

2 酵母中 ABC 转运蛋白的功能

由于酿酒酵母菌和致病酵母菌白念珠菌中 ABC 超家族各个亚族的成员高度同源, 也为了阐述方便, 在对这些 ABC 转运蛋白的功能进行阐述时只提及既定基因的名字, 对它的种属来源不再提及。下边就 ABC 转运蛋白在细胞防御和细胞内甾体转运方面的功能进行论述。

2.1 ABC 转运蛋白在细胞防御方面的功能

酵母细胞通过有效的解毒系统能够很快地克服有毒环境带来的不良影响, 多向耐药性机制 (PDR) 是细胞中的解毒系统之一, 主要由 MFS (major facilitator superfamily) 成员和 ABC 转运蛋白 (图 2) 参与, 是由细胞质膜上排出泵和液泡膜上转运蛋白的过量表达造成的^[22,12]。对化学结构互不相关的多种药物的抗性 (MDR) 主要是细胞质膜上的转运蛋白造成的, ABC 转运蛋白只是细胞质膜转运蛋白的一类^[23]。

细胞质膜上的 ABC 转运蛋白有 Pdr5p、Snq2p、Yor1p、Pdr10p、Pdr15p、Pdr12p、Ste6p、Pdr11p、Aus1p、Cdr1p 和 Cdr2p, 它们构成细胞防御的第一道防线 (图 2)。Pdr5p、Snq2p、Cdr1p 和 Cdr2p 是研究得最清楚的 ABC 转运蛋白, Pdr5p、Cdr1p 和 Cdr2p 能够把多种抗真菌药物排出细胞, 降低细胞内药物浓度, 提高细胞对它们的抗性, Snq2p

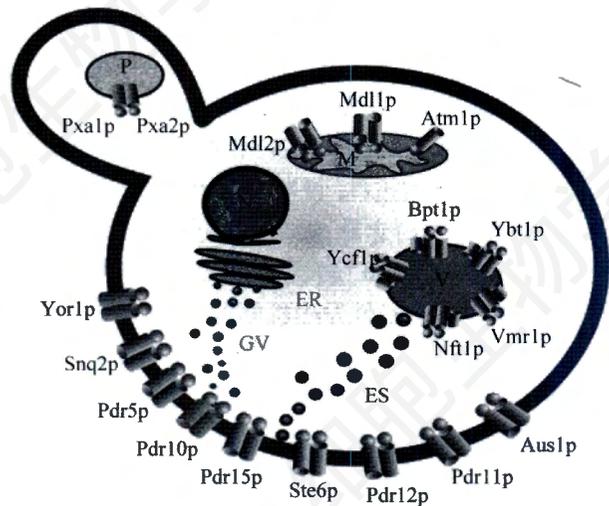


Fig.2 Localization of yeast ABC transporters^[24]

Membrane ABC transporters are localized at the cell surface, in the vacuole, in the mitochondrion and in the peroxisome. N: nucleus; V: vacuole; ER: endoplasmic reticulum; GV: Golgi vesicles; ES: endosomes; M: mitochondrion; P: peroxisome.

能够把酵母细胞内多种盐离子转运到细胞外, 提高酵母对 Na^+ 、 Li^+ 、 Mn^{2+} 等的抗性^[10,25,26]。Pdr12p 和 Snq2p 高度同源, Pdr12p 不转运疏水性药物, 但对弱有机酸有抗性, 通过主动运输方式把水溶性羧酸盐负离子排出细胞。Pdr11p 和 Aus1p 参与内源甾体合成受阻条件下甾体的吸收, 可以部分逆转由唑类药物抑制麦角固醇合成途径造成的膜脂组装失败^[27]。渗透酶 Yor1p 过量表达导致酵母细胞对寡霉素和 Reveromycin (一种由放线菌产生的治疗骨质疏松的药) 产生抗性^[28]。

液泡膜上的 ABC 转运蛋白主要是 MRP 亚族成员, 其主要功能是参与转运一系列有毒物质到液泡, 实现液泡对它们的螯合, 从而起到对细胞的解毒作用。例如, Ycf1p 把镉离子等重金属离子、谷胱甘肽-硫螯合物和色素转运到液泡中^[29]。Ycf1p 的同源蛋白 Bpt1p, 除了具有 Ycf1p 的功能外, 还催化游离型谷胱甘肽和螯合型谷胱甘肽转运到液泡的反应^[30~32]。Vmr1p 参与液泡的多药耐药性, 也参与细胞对镉离子和高渗条件的抗性。Nft1p 也可能参与液泡对多种药物的耐药性^[24]。液泡中另一个 ABC 转运蛋白, 酵母胆色素蛋白 Ybt1p (也称为 Bat1p), 通过主动运输方式把胆汁酸转运至液泡, 保护细胞器质膜不被破坏^[33]。

第二军医大学药学院姜远英研究组前期研究发现, 在临床分离的白念珠菌耐药菌株中, 多个基因的 mRNA 水平明显上升, 其中包括 *CDR1*、*CDR2* 和

CaO19.4531 等多个编码 ABC 转运蛋白的基因^[34]。在蒋伶俐和姜远英研究小组的合作研究工作中,通过“URA-BLASTER”方法敲除了白念珠菌 *CaO19.4531* 基因,发现该基因的缺失造成白念珠菌细胞对酮康唑等多种唑类药物的抗性,说明 *CaO19.4531* 基因编码的蛋白质参与了白念珠菌细胞的耐药性(结果未发表)。对白念珠菌 ABC 转运蛋白功能的研究有利于提高人们对真菌耐药性发生机制的理解,具有非常重要的意义,仍是今后我们研究组工作的重点。

2.2 ABC 转运蛋白参与细胞内脂类分子的转运

越来越多的证据表明真核细胞中 ABC 转运蛋白参与细胞膜脂类分子的转运^[35],而 ABC 转运蛋白对甾体在酵母细胞内的转运同样有着重要的意义。甾体分子是酵母细胞细胞膜的重要成分,细胞内甾体分子的水平受严格的调控。不同细胞器内甾体浓度是不一样的,甾体浓度的这种差别对许多细胞活动非常重要。为了维持细胞内不同细胞器之间甾体浓度的差别,甾体可以通过分拣进入或排出转运囊泡,也可以通过非囊泡系统在细胞内进行转运。位于细胞质膜上的酵母 ABC 转运蛋白 Aus1p 和 Pdr11p 可以把培养基中的外源甾体转运到细胞膜内(图 3),细胞膜内的甾体通过非囊泡系统转运到内质网^[36],其转运速度的快慢又受细胞膜上的脂筏(lipid-raft)调控^[37]。ABC 转运蛋白如何和脂筏以及脂转运蛋白协作,参与甾体在

细胞内各个细胞器之间的转运,其具体机制还不清楚^[37,38]。

研究发现酵母 ABC 转运蛋白 Pdr5p、Yor1p 和 Pdr10p 可以结合细胞膜磷脂分子和鞘氨醇长链碱(sphingosine long chain bases, LCBs),促进它们在细胞中的转运^[36]。酵母的细胞膜活性因子激活转录调控因子 Pdr3p 和 Pdr1p,后者激活 *PDR5*、*YOR1*、*PDR10* 和 *PDR11* 等基因的表达。这些基因的表达不仅能够激活细胞多向耐药性系统,也可以激活细胞膜某些脂类成分的合成和转运,从而参与细胞膜脂类组分的自稳态、细胞膜的渗透性以及磷脂脂双层的分布^[39]。

以上介绍了酵母菌中 ABC 转运蛋白的分类及其在多向耐药性和甾体转运方面的功能。然而,酵母菌中还有许多功能未知的 ABC 转运蛋白,对它们在正常生理条件下的功能的研究将会加深人们对细胞生理调控机制的认识。我们相信通过比较基因组学和蛋白质组学等技术在这方面的应用,将大大加快人们对 ABC 转运蛋白功能的认识。白念珠菌 ABC 转运蛋白功能的阐明,将加深人们对致病真菌耐药机制的了解,为新药研究及临床用药提供理论指导。此外,目前对 ABC 转运蛋白参与甾体转运的研究进展很慢,这方面的进一步研究将会对人类 ABC 转运蛋白的研究提供重要线索,并起到很大促进作用^[40]。

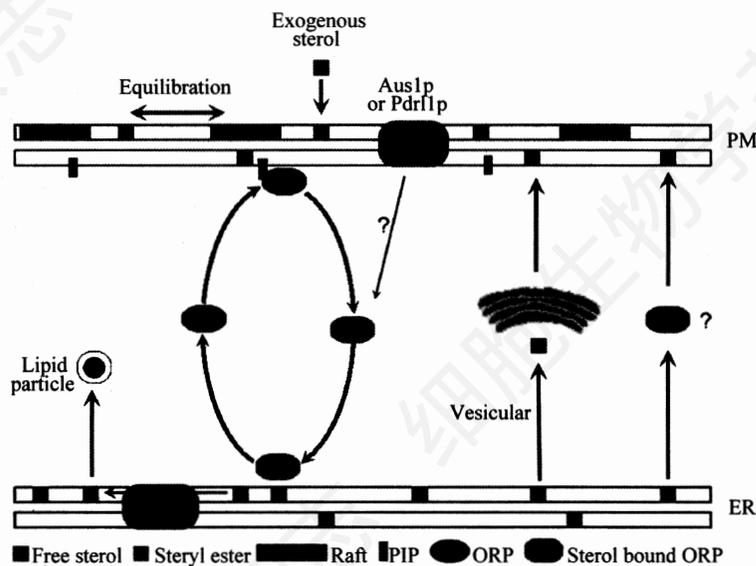


Fig.3 Transfer of exogenous sterol from non-vesicular PM to ER in yeast^[37]

After exogenous sterol enters the PM, a fraction becomes raft-associated. Non-raft-associated sterol is available for extraction by ORPs. ABC transporters Aus1p and Pdr11p facilitate sterol extraction by an unknown mechanism. The ORPs deliver the sterol to the ER where it can be esterified by Are1p or Are2p. ER sterol may also return to the PM by vesicular transport, ORPs, or other lipid-transfer proteins.

参考文献(References)

- [1] Locher KP. Structure and mechanism of ATP-binding cassette transporters, *Philos Trans R Soc Land B Biol Sci*, 2009, 364 (1514): 239-245
- [2] Dassa E, Hofnung M, Paulsen IT, et al. The *Escherichia coli* ABC transporters: an update, *Mol Microbiol*, 1999, 32(4): 887-889
- [3] 王彦, 刁亚英, 姜远英. ABC 转运蛋白与肿瘤多药耐药, *药事实践杂志*, 2003, 21(1): 9-12
- [4] Higgins CF. ABC transporters: physiology, structure and mechanism—an overview, *Res Microbiol*, 2001, 152(3-4): 205-210
- [5] Schneider E, Hunke S. ATP-binding-cassette (ABC) transport systems: functional and structural aspects of the ATP-hydrolyzing subunit/domain, *FEMS Microbiol Rev*, 1998, 22(1): 1-20
- [6] Schmees G, Stein A, Hunke S, et al. Functional consequences of mutations in the conserved 'signature sequence' of the ATP-binding-cassette protein MalK, *Eur J Biochem*, 1999, 266(2): 420-430
- [7] Walker JE, Saraste M, Runswick MJ, et al. Distantly related sequences in the alpha- and beta subunits of ATP synthase, myosin, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold, *EMBO J*, 1982, 1(8): 945-951
- [8] Saier MH Jr. Computer-aided analyses of transport protein sequences: gleaned evidence concerning function, structure, biogenesis, and evolution, *Microbiol Rev*, 1994, 58(1): 71-93
- [9] Saurin W, Hofnung M, Dassa E. Getting in or out: early segregation between importers and exporters in the evolution of ATP-binding cassette (ABC) transporters, *J Mol Evol*, 1999, 48(1): 22-41
- [10] Pinjon E, Jackson CJ, Kelly SL, et al. Reduced azole susceptibility in genotype 3 *Candida dubliniensis* isolates associated with increased CdCDR1 and CdCDR2 expression, *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(4): 1312-1318
- [11] Wada S, Tanabe K, Yamazaki A, et al. Phosphorylation of *Candida glabrata* ATP-binding cassette transporter Cdr1p regulates drug efflux activity and ATPase stability, *J Biol Chem*, 2005, 280(1): 94-103
- [12] Prasad R, Panwar SL, Smriti. Drug resistance in yeasts: an emerging scenario, *Adv Microb Physiol*, 2002, 46: 155-201
- [13] Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences, *Lancet Infect Dis*, 2002, 2(2): 73-85
- [14] Gaur M, Choudhury D, Prasad R. Complete inventory of ABC proteins in human pathogenic yeast, *Candida albicans*, *J Mol Microbiol Biotechnol*, 2005, 9(1): 3-15
- [15] Bauer BE, Wolfger H, Kuchler K. Inventory and function of yeast ABC proteins: about sex, stress, pleiotropic drug and heavy metal resistance, *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1461(2): 217-236
- [16] Balzi E, Wang M, Leterme S, et al. PDR5, a novel yeast multidrug resistance conferring transporter controlled by the transcription regulator PDR1, *J Biol Chem*, 1994, 269(3): 2206-2214
- [17] Leighton J, Schatz G. An ABC transporter in the mitochondrial inner membrane is required for normal growth of yeast, *EMBO J*, 1995, 14(1): 188-195
- [18] Dean M, Allikmets R, Gerrard B, et al. Mapping and sequencing of two yeast genes belonging to the ATP-binding cassette superfamily, *Yeast*, 1994, 10(3): 377-383
- [19] Theiss S, Kretschmar M, Nichterlein T, et al. Functional analysis of a vacuolar ABC transporter in wildtype *Candida albicans* reveals its involvement in virulence, *Mol Microbiol*, 2002, 43 (3): 571-584
- [20] Hettema EH, Distel B, Tabak HF. Import of proteins into peroxisomes, *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1451(1): 17-34
- [21] Kemp S, Pujol A, Waterham HR, et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations, *Hum Mutat*, 2001, 18(6): 499-515
- [22] Nelissen B, De Wachter R, Goffeau A. Classification of all putative permeases and other membrane plurispansers of the major facilitator superfamily encoded by the complete genome of *Saccharomyces cerevisiae*, *FEMS Microbiol Rev*, 1997, 21(2): 113-134
- [23] Higgins CF. Multiple molecular mechanisms for multidrug resistance transporters, *Nature*, 2007, 446 (7137): 749-757
- [24] Jungwirth H, Kuchler K. Yeast ABC transporters-A tale of sex, stress, drugs and aging, *FEBS Lett*, 2006, 580(4): 1131-1138
- [25] Servos J, Haase E, Brendel M. Gene *SNQ2* of *Saccharomyces cerevisiae*, which confers resistance to 4-nitroquinoline-N-oxide and other chemicals, encodes a 169 kDa protein homologous to ATP-dependent permeases, *Mol Gen Genet*, 1993, 236(2-3): 214-218
- [26] Nakamura K, Niimi M, Niimi K, et al. Functional expression of *Candida albicans* drug efflux pump Cdr1p in a *Saccharomyces cerevisiae* strain deficient in membrane transporters, *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(12): 3366-3374
- [27] Barker KS, Pearson MM, Rogers PD. Identification of genes differentially expressed in association with reduced azole susceptibility in *Saccharomyces cerevisiae*, *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(5): 1131-1140
- [28] Katzmans DJ, Epping EA, Moye-Rowley WS. Mutational disruption of plasma membrane trafficking of *Saccharomyces cerevisiae* Yor1p, a homologue of mammalian multidrug resistance protein, *Mol Cell Biol*, 1999, 19(4): 2998-3009
- [29] Jungwirth H, Wendler F, Platzer B, et al. Diazaborine resistance in yeast involves the efflux pumps Ycf1p and Flr1p and is enhanced by gain-of function allele of gene *YAP1*, *Eur J Biochem*, 2000, 267(15): 4809-4816
- [30] Sharma KG, Kaur R, Bachhawat AK. The glutathione-mediated detoxification pathway in yeast: an analysis using the red pigment that accumulates in certain adenine biosynthetic mutants of yeasts reveals the involvement of novel genes, *Arch Microbiol*, 2003, 180(2): 108-117
- [31] Klein M, Mamnun YM, Eggmann T, et al. The ATP-binding cassette (ABC) transporter Bpt1p mediates vacuolar sequestration of glutathione conjugates in yeast, *FEBS Lett*, 2002, 520(1-3): 63-67
- [32] Sharma KG, Mason DL, Liu G, et al. Localization, regulation, and substrate transport properties of Bpt1p, a *Saccharomyces cerevisiae* MRP-type ABC transporter, *Eukaryot Cell*, 2002, 1 (3): 391-400
- [33] Ortiz DF, St Pierre MV, Abdulmessih A, et al. A yeast ATP-binding cassette-type protein mediating ATP dependent bile acid transport, *J Biol Chem*, 1997, 272(24): 15358-15365

- [34] Xu Z, Zhang LX, Zhang JD, *et al.* cDNA microarray analysis of differential gene expression and regulation in clinically drug-resistant isolates of *Candida albicans* from bone marrow transplanted patients, *Int J Med Microbiol*, 2006, 296(6): 421-434
- [35] Pohl A, Devaux PF, Herrmann A. Function of prokaryotic and eukaryotic ABC proteins in lipid transport, *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1733(1): 29-52
- [36] Li Y, Prinz WA. ATP-binding cassette (ABC) transporters mediate nonvesicular, raft-modulated sterol movement from the plasma membrane to the endoplasmic reticulum, *J Biol Chem*, 2004, 279(43): 45226-45234
- [37] Raychaudhuri S, Prinz WA. Uptake and trafficking of exogenous sterols in *Saccharomyces cerevisiae*, *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(Pt3): 359-362
- [38] Im YJ, Raychaudhuri S, Prinz WA, *et al.* Structural mechanism for sterol sensing and transport by OSBP-related protein, *Nature*, 2005, 437(7055): 154-158
- [39] Schüller C, Mamnun YM, Wolfger H, *et al.* Membrane-active compounds activate the transcription factors Pdr1 and Pdr3 connecting pleiotropic drug resistance and membrane lipid homeostasis in *Saccharomyces cerevisiae*, *Mol Biol Cell*, 2007, 18(12): 4932-4944
- [40] Aittoniemi J, Fotinou C, Craig TJ, *et al.* SUR1: a unique ATP-binding cassette protein that functions as an ion channel regulator, *Philos Trans R Soc Land B Biol Sci*, 2009, 364(1514): 257-267

Classification and Functions of ABC Transporters in Yeast

Ji-Hong Wang^{1#}, Xi-Chuan Li^{2#}, Ling-Huo Jiang^{1,2*}

(¹School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; ²Tianjin Research Center of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract The classification and characteristics of ATP-binding cassette transporters (ABC transporters) in yeast are introduced, and recent progresses of functional studies on these ABC transporters in pleiotropic drug resistance and lipids trafficking are reviewed. Elucidation of functions of these ABC transporters might help us understand the mechanisms by which drug resistance occurs in pathogenic yeasts including *Candida albicans*.

Key words *Saccharomyces cerevisiae*; *Candida albicans*; ABC transporters; pleiotropic-drug-resistance

Received: February 12, 2009 Accepted: May 19, 2009

This work was supported by the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No. 2007AA02Z187) and the National Natural Science Foundation of China (No.30870107)

*These authors contribute equally to this work

*Corresponding authors. Tel: 86-22-27402527, Fax: 86-22-27401248, E-mail: linghuojiang@yahoo.com.cn