

第 10 个溶质转运蛋白家族(SLC10)的细胞功能

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 天津市基础医学研究中心, 天津医科大学, 天津 300070)

摘要 溶质转运蛋白(solute carrier, SLC)是细胞内最大的一类转运蛋白, 目前被分为 55 个家族, 包括至少 362 个成员。这里介绍了第 10 个溶质转运蛋白家族(SLC10)各成员的鉴定、表达和功能方面的研究进展, 并对该家族成员顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)和 Na⁺/牛磺胆酸共转运多肽(Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)的底物特异性及其抑制剂在药物开发方面的研究做了简要介绍。对 SLC10 的功能研究可以为治疗高胆固醇血症新药的开发提供理论指导, 也可以为人类一些与 SLC10 突变相关的其他疾病的诊断和治疗开辟新的途径。

关键词 溶质转运蛋白; 第 10 个溶质转运蛋白家族; Na⁺/牛磺胆酸共转运多肽; 顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白; 胆汁酸转运

转运蛋白是定位在细胞质膜和细胞器膜上的、能转运糖、氨基酸、无机盐离子和药物等重要成分进出细胞的跨膜蛋白的总称。转运蛋白可以分为被动转运蛋白(passive transporter)和主动转运蛋白(active transporter)两种。被动转运蛋白协助糖、氨基酸等分子顺着底物浓度梯度方向穿越细胞膜, 而主动转运蛋白依靠能量偶联机制协助离子及其他化合物等逆着浓度梯度方向穿越细胞膜。根据是否与细胞 ATP 水解直接偶联, 主动转运蛋白又可被分为一级主动转运蛋白(primary-active transporter)和二级主动转运蛋白(secondary-active transporter)。一级主动转运蛋白包括 ABC 转运蛋白家族成员和离子泵(ATPases), 离子泵催化 ATP 水解并把 Na⁺、K⁺、H⁺、Ca²⁺、Cu²⁺ 等离子泵出细胞外或泵入细胞器, 同时产生跨膜电化学离子梯度^[1]。二级主动转运蛋白利用一级主动转运蛋白造成的这种跨膜电化学梯度驱动营养物质由低浓度到高浓度的跨膜运输。另外, 溶质分子或离子可以通过细胞膜上的通道顺着它们的电化学梯度运动, 而穿过通道的离子或溶质数目则受控于通道的开启机制和通道的单一导电量^[2]。

细胞中主要的转运蛋白有离子通道(ion channel)、ABC 转运蛋白、水通道(aquaporin)、钠/钾离子泵、溶质转运蛋白(solute carrier, SLC)等^[3]。溶质转运蛋白超家族包括被动转运蛋白、偶联离子的转运蛋白(ion-coupled transporter)和交换器(exchanger)三种(图 1)。溶质转运蛋白是细胞内最大的一类转运蛋白, 也是细胞膜上仅次于 G 蛋白偶合受体(G-protein coupled

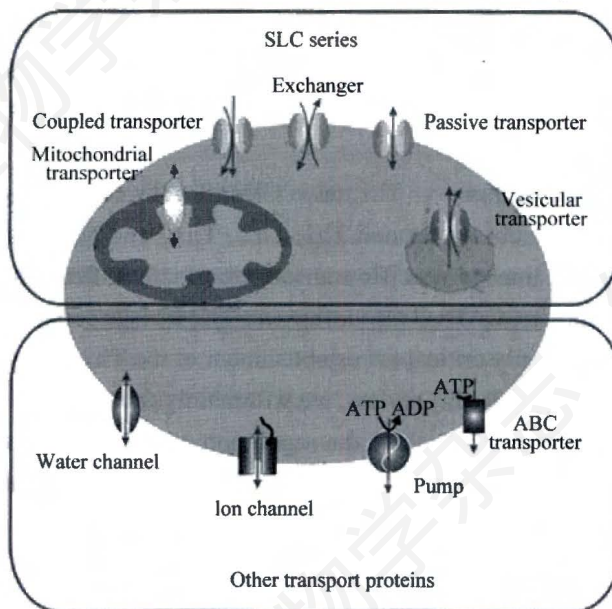


Fig.1 Solute carrier (SLC)- and non-SLC-transporters expressed in the plasma membrane or in intracellular compartment membranes

The non-SLC transporters can also be expressed in intracellular compartments^[4].

receptor, GPCR)超家族的第二大类细胞膜蛋白。2008 年为止鉴定出的溶质转运蛋白超家族有 48 个家族, 共

收稿日期: 2009-03-10 接受日期: 2009-09-23

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

* 通讯作者。Tel: 022-27402527, Fax: 022-27401248, E-mail: linghuojiang@yahoo.com.cn

384 个成员^[3-5]。He 等^[6]认为 SLC 超家族应该分为 55 个家族, 包含至少 362 个成员。SLC 家族的命名规则是: “SLC” + “一个代表家族的数字” + “一个英文字母” + “一个代表该成员在家族中的编号的数字”, 比如 SLC3A1 就表明该溶质转运蛋白是 SLC 超家族第 3 个家族的第 1 个成员^[4]。

SLC 转运蛋白成员的基因缺陷可以造成人类的不同疾病, 如 SLC12A1 基因发生突变可以导致高血压、SLC26A4 基因发生突变可以导致耳聋、SLC7A7 基因突变可以导致病人对精氨酸不耐受、SLC37A4 基因突变可以导致糖原沉积病(glycogen storage disease)、SLC40A1 基因突变可以导致血色素沉着病(hemochromatosis)等^[4]。因此, SLC 转运蛋白的研究对疾病临床诊断和药物开发有重要意义。本文就 SLC10 家族成员的表达、功能、底物特异性方面的研究进展做一个简要介绍。

1 SLC10 家族蛋白的表达和功能

人类 SLC10 家族包括 7 个成员, 它们分别是 SLC10A1、SLC10A2、SLC10A3、SLC10A4、SLC10A5、SLC10A6 和 SLC10A7^[3]。哺乳动物细胞中这些成员的来源、大小和表达专一性见表 1。SLC10A1 和 SLC10A2 属于细胞膜上的偶联钠离子共转运

蛋白(sodium-coupled cotransporter), SLC10A1 被称为 Na⁺/牛磺胆酸共转运多肽(Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)^[7], 而 SLC10A2 被称为顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT) 或回肠 Na⁺/胆汁酸共转运蛋白(ileal Na⁺/bile acid cotransporter, ISBT, IBAT)^[8]。SLC10A6 被称为钠离子依赖性有机阴离子转运蛋白(sodium-dependent organic anion transporter, SOAT)^[9]。

1.1 NTCP 的表达和功能

人类 NTCP 含有 349 个氨基酸残基, 大鼠/小鼠的 NTCP 含有 362 个氨基酸残基, 两者之间的序列同源率为 73%。另外, 小鼠中还存在另外一种由 317 个氨基酸残基组成的 NTCP, 该蛋白质在肝脏中含量很低而且其 C 末端和正常的 NTCP 相比较短, 分析表明是编码该蛋白质的基因在转录过程中通过另一种剪切方式形成的。最初人们认为 NTCP 只在肝细胞基侧膜(basolateral membrane)表达^[10], 但是近来也在大鼠胰腺腺泡(pancreatic acinar)管腔膜检测到了 NTCP 的表达^[11]。人类 NTCP 的表达受抗原激活受体(糖皮质激素受体和维甲酸受体 α)和肝细胞转录因子(肝细胞核因子 HNF1 α 、HNF4 α 、HNF3 β 、微小异源二聚体伙伴蛋白 SHP-1)的共同调控^[12]。

在哺乳动物肝脏中的 NTCP 以 Na⁺/牛磺胆酸 2:1

Table 1 Sources, sizes and expression distribution of SLC10 family members in mammalian cells

Gene	Protein	Species	Size (aa)	Expression distribution
SLC10A1	NTCP	Human	349	Liver, pancreas
		Rat	362	
		Mouse	362	
SLC10A2	ISBT, IBAT, ASBT	Human	348	Ileum, liver, kidney Cholangiocytes
		Rat	348	
		Mouse	348	
SLC10A3	P3	Human	477	Placenta, small intestine, pancreas, cervix, kidney, uterus, brain neuroblastoma Pineal gland, ear, female genital tract, mammary gland, thymus, kidney
		Mouse	473	
		Rat	473	
SLC10A4	P4	Human	437	Brain, eye, soft tissues Adrenal gland Vascular system, ganglia, stomach, diencephalon, cortex, brain stem, eyeball, sympathetic ganglion
		Rat	437	
		Mouse	437	
SLC10A5	P5	Human	438	Brain, liver Brain, eye, small intestine Liver, kidney, pancreas, thymus, kidney, liver
		Rat	434	
		Mouse	434	
SLC10A6	SOAT	Human	377	Testis, placenta Pancreas, brain Heart, kidney
		Rat	370	
		Mouse	373	
SLC10A7		Human	340	Liver, testis, placenta Heart, brain, colon, small intestine, lung, liver, adrenal gland Same as above
		Mouse	340	
		Rat	340	

的比例介导 Na^+ 偶联的牛磺胆酸和其他胆汁酸的吸收^[13]。用针对 NTCP 的反义寡核苷酸进行的表达实验表明 NTCP 是肝细胞中最主要的钠依赖性牛磺胆酸吸收系统,也是肝脏中最重要的胆汁酸吸收系统^[14]。肝门静脉血中的胆汁酸和肝脏中胆固醇代谢生成的胆汁酸被肝脏细胞表面的 Ntcp 转运进肝脏细胞,再作为胆汁的主要成分之一被分泌出肝细胞,经肝左右管-肝总管-胆总管,进入十二指肠参加消化;在小肠中胆汁酸可被重吸收(由 ASBT 执行这一功能),经肝门静脉进入肝脏,完成一个肠肝循环(enterohepatic circulation)。这样既保证了胆汁酸的量也增加了胆汁酸的利用率,可见 NTCP 在肠肝循环中发挥重要的作用^[14]。另外,在胆汁淤积(cholestatic)情况下,NTCP 基因表达水平下降,使肝细胞中胆汁酸的积累减少,从而减轻毒害^[12]。正常生理条件下 NTCP 参与清除泄漏到胰腺终端腺泡(terminal acini)的胆汁酸,但是当胰腺终端腺泡细胞受伤或胰腺功能紊乱时胆汁酸也会分泌到胰腺腺泡细胞中去^[11]。

1.2 ASBT 的表达和功能

人类、大鼠、兔子和小鼠的 ASBT 都由 348 个氨基酸残基组成(表 1),它们之间序列同源性大于 80%。ASBT 在末端回肠上皮细胞的顶端刷状缘膜(apical brush border membrane)中高度表达^[15],并且和回肠肠上皮细胞细胞质中的胆汁酸结合蛋白 ILBP (ileal-lipid-binding protein)结合。mRNA 和蛋白质水平的表达检测结果表明,ASBT 也在肾近曲小管(renal proximal convoluted tubule)的顶端膜和肝脏胆管上皮(bile duct epithelium)中的胆管上皮细胞(cholangiocyte)顶端膜中均有表达;人们在胆管上皮细胞基底侧膜还检测到了一种有 154 个氨基酸残基的截短型 ASBT 的表达^[16,17]。ASBT 基因的表达受肝细胞核因子 HNF1 α 的控制,HNF1 α 缺失的小鼠回肠中无论在 mRNA 水平还是在蛋白质水平上都检测不到 Asbt 的表达^[18]。兔子、小鼠和人类中胆汁酸通过负反馈方式调节 Asbt 的表达,胆汁酸能够与核法尼基 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)结合来激活其活性,激活的 FXR 与 ASBT 启动子的肝受体同源物 1 (liver receptor homologue 1, LRH-1)转录结合位点结合,抑制 ASBT 基因的表达^[19,20]。大鼠 Asbt 启动子没有 LRH-1 转录结合位点,不能与 FXR 结合并受其调控,因此大鼠回肠中胆汁酸浓度的变化不能调节 Asbt 的表达^[20]。

ASBT 以 Na^+ 依赖方式转运与该蛋白质高度结合的胆汁酸, Na^+ /胆汁酸的偶联化学计量比为 2:1^[21]。

人类胆汁酸的主动吸收主要通过小肠中的 ASBT 进行,ASBT 基因功能发生缺失突变能够引发胆汁酸吸收不良(primary bile acid malabsorption),造成胆汁酸的肠肝循环中断和血浆低密度脂蛋白胆固醇水平的降低,这一点在 ASBT 缺失株(*Slc10a2*^{-/-})小鼠的实验中得到了进一步的证实^[22]。位于胆管上皮细胞基底侧细胞膜的 t-ASBT 能够转运胆汁酸排出胆管上皮细胞,而胆管上皮细胞顶端膜 ASBT 能够促使胆汁酸吸收进入细胞,这样形成的“肝胆短路机制”能够促发胆汁流,增加的胆汁流可以从胆管内移出胆栓,有助于消除胆汁淤积^[17]。

1.3 SLC10 家族其他成员的表达和功能

SLC10A6 编码的钠离子依赖性有机阴离子转运蛋白(sodium-dependent organic anion transporter, SOAT)由约 370~377 个氨基酸残基组成(表 1),SOAT 没有转运胆汁酸的功能,它协同转运 Na^+ 和硫酸类固醇类分子(steroid sulfate),比如 3-硫酸雌酮(oestrone-3-sulfate)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)和硫化孕烯醇酮(pregnenolone sulfate)^[23]。SOAT 在人类睾丸中表达水平最高,胎盘和胰腺中次之,但其具体生理功能尚不清楚^[23]。SLC10A3 是一个由 477 个氨基酸残基组成的蛋白质,该基因的 cDNA 是从胎盘或畸胎瘤细胞(teratocarcinoma)的 cDNA 文库中分离到的,在人类其他类型细胞中都检测到了 P3 蛋白的表达(表 1)。SLC10A4 的全长 cDNA 序列是从人类神经母细胞瘤、小鼠的交感神经节(sympathetic ganglion)的 cDNA 文库中分别得到的,它们都由 387 个氨基酸残基组成^[5],大鼠的 SLC10A4 由 437 个氨基酸残基组成,主要在神经组织和胎盘中表达(表 1)。

SLC10A4 没有转运胆汁酸的功能,但是否可以作为生理相关性溶 SLC 转运神经递体或其他神经活性分子尚不清楚^[24]。SLC10A5 由 434~438 个氨基酸残基组成,主要在肝脏、肾脏和小肠中高水平表达(表 1)。人类、大鼠和小鼠的 SLC10A7 包括 340~343 个氨基酸残基,在很多组织中都有表达(表 1),氨基酸同源性大于 94%^[25]。SLC10A7 是 SLC10 成员中分布范围最广的蛋白质,不仅存在于脊椎动物中,也存在于非脊椎动物、植物、酵母和细菌中^[25]。SLC10A7 的氨基酸数目在不同物种中不同,在人类和小鼠中还因为不同的 RNA 剪切方式导致不同大小的蛋白质^[25]。目前人们对 SLC10A1、SLC10A2 和 SLC10A6 的细胞功能已经有所了解,但是研究进展仍然较慢,同时对 SLC10A3、SLC10A4、SLC10A5 和 SLC10A7 的

细胞和生物学功能还不清楚, 这些将是今后该领域的研究重点。

2 SLC10家族蛋白结构和功能的关系

生物信息学预测和实验数据表明, NTCP、ASBT 和 SOAT 的 N 端在细胞膜外表面, 有 7 个跨膜 α 螺旋, C 端在细胞质内^[7,23,26-28]。一系列点突变结果表明大鼠 NTCP 的第 5 位、第 11 位的天冬酰胺残基和人类 ASBT 第 10 位的天冬酰胺残基发生了糖基化^[26,29], 证实了这些蛋白质的 N 端在细胞膜的外表面。针对 NTCP C 端的抗体结合实验也证实了该蛋白质的 C 端位于细胞内^[10]。SLC10A7 的 N 端和 C 端都位于细胞质中, 呈顺式方向, 10 个跨膜结构域, 这一特点和该家族其他 6 个成员不同, 但是和非脊椎动物中发现的 SLC10A7 相关蛋白相似^[25]。SLC10 家族各个蛋白质的跨膜结构域 III 中存在高度同源的氨基酸区域, 这些高度同源的氨基酸区域成为 SLC10 的标签基序 (signature motif)^[5]。物种之间的同源 SLC10 的氨基酸序列存在显著同源性, 但是 SLC10 家族的 7 个成员之间的氨基酸序列同源性很低 (图 2)。

实验表明缺失了大鼠 ASBT C 末端的 40 个氨基酸残基几乎可以使其完全丧失了小肠上皮细胞顶端细胞膜中分拣胆汁酸的功能^[30], 进一步的研究表明 ASBT 在顶端细胞膜中的定向表达主要决定于该蛋白质第 335 位丝氨酸残基和第 339 位苏氨酸残基的磷酸化^[31]。因此, ASBT C 末端负责蛋白质定位于顶端细胞膜, 而该蛋白质的正确定位对其分拣胆汁酸的功能

非常重要。大鼠 NTCP 末端第 307 位和第 321 位酪氨酸残基对该蛋白质定位于基底侧细胞膜非常重要, 这两个位点的酪氨酸被丙氨酸替代导致突变的 NTCP 不能定位于基底侧细胞膜而是重新定位于细胞的顶端区域, 不能行使其转运胆汁酸的正常功能, 但是缺失了包括这两个位点的 C 末端并不影响该蛋白质在基底侧细胞膜中的定位和分拣胆汁酸的功能^[30,32]。这些结果表明 NTCP 的定向表达并非某个氨基酸残基所决定, 但单个氨基酸残基的改变可以影响蛋白质的功能。

NTCP、ASBT 转运胆汁酸的过程是致电性 (electrogenic) 的, 每转运一个胆汁酸分子就需要转运两个 Na^+ , 这样就产生了膜内外电化学梯度, 便于物质运输, 也便于转运蛋白继续结合胞外 Na^+ ^[13,21]。根据对其他 Na^+ 偶联的共转运蛋白和交换器的研究推测, 转运蛋白胞外部分带负电的特定氨基酸残基极有可能是带正电的 Na^+ 的结合位点, 于是把大鼠 NTCP 位于胞外的、带负电荷的氨基酸残基 D²⁴、D¹¹⁵ 和 E²⁵⁷ 突变为带正电荷的氨基酸残基 (D24N, D115N, E257Q) 导致 NTCP 失去转运胆汁酸的功能, 表明这些位点上带负电的氨基酸对感应并结合细胞外 Na^+ 有重要作用^[33]。把人类 ASBT 第 282 位的谷氨酸残基分别突变为带正电荷的氨基酸残基和带负电荷的氨基酸残基的结果进一步证实了带正电荷的 Na^+ 能够与转运蛋白胞外部分带负电荷的特定氨基酸残基结合, 从而使转运蛋白能正常行使其转运胆汁酸的功能^[26]。

Geyer^[23]等的研究表明带有巯基基团 (-SH) 的有机试剂可以和大鼠肝细胞 NTCP 中的半胱氨酸残基携带的巯基基团结合形成 S-S 键, 从而影响 NTCP 的正常功能, 表现为阻断大鼠肝细胞 NTCP 转运胆汁酸这一过程; 而带有巯基的化合物如 (二巯苏糖醇) DTT 通过还原 NTCP 和上述有机试剂之间的 S-S 键而使该蛋白质功能恢复正常, 表现为能够逆转这种转运阻断^[34]。兔子回肠中转运胆汁酸的 ASBT 也有这样的特点, 由此可见这两个胆汁酸转运蛋白中的半胱氨酸残基对胆汁酸的结合和转运是非常重要的。人类 NTCP、ASBT 以及小鼠 NTCP、ASBT 中半胱氨酸残基突变为丙氨酸残基的实验也证实了这一点, 并且表明 NTCP 中半胱氨酸残基 C²⁶⁶ 和 ASBT 中半胱氨酸残基 C²⁷⁰ 是巯基试剂抑制胆汁酸转运功能的主要位点^[33,35,36]。从实验结果推断, NTCP 的 C²⁶⁶ 和 ASBT 的 C²⁷⁰ 本身并非胆汁酸转运所必需, 可能它的位置靠近甚至位于转运蛋白结合胆汁酸的口袋里, 因此巯基试

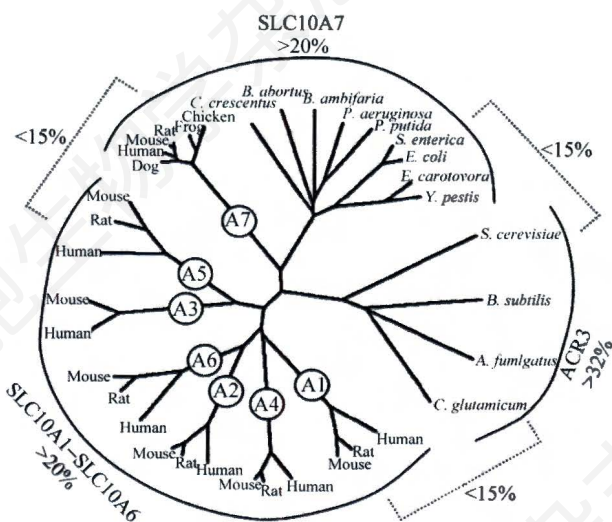


Fig.2 The phylogenetic relationships of SBF (sodium bile acid cotransporter family) superfamily members^[25]

剂的结合阻断了胆汁酸和转运蛋白的结合, 最终表现为转运蛋白功能受阻, 胆汁酸转运失败^[35]。

3 SLC10家族蛋白的底物特异性及药学利用

目前人们对ASBT和NTCP的底物特异性和底物抑制研究得较为清楚, 但是对SLC10家族其他蛋白的底物研究较少。ASBT主要转运胆汁酸, NTCP不仅转运胆汁酸, 还转运硫酸类固醇如3-硫酸雌酮(estrone 3-sulfate)和四溴酚酞磺酸钠(bromosulphophthalein)硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)以及苯丁酸氮芥-牛磺胆酸(chlorambucil-taurocholate)^[5]。基于23个胆汁酸类似物和17个结构不同的Asbt抑制物设计的Asbt三维QSAR药效团模型进行的分析表明, 甾体核的第5个D-环、胆汁酸侧链第21个甲基基团、在12 α 或者7 α 位置的羟基基团、胆汁酸侧链所带的负电荷这四个因素是Asbt识别并结合底物的重要条件^[37]。

肝脏中胆汁酸的合成主要受来自于肠肝再循环的胆汁酸的负反馈调节。在小肠中由ASBT吸收并进入肠肝再循环的胆汁酸水平下降, 会导致胆汁酸合成途径中的限速酶-肝脏胆固醇7 α 羟基化酶(CYP7A1)的表达量上升, 从而促使胆汁酸合成量增加^[19], 胆汁酸提高肝脏中胆固醇的溶解度, 促进其进行分解代谢和分泌, 从而降低血浆中胆固醇水平, 这些具有重要的医学意义。因此基于阻断小肠吸收胆汁酸的ASBT抑制剂的研究给治疗高胆固醇血症(hypercholesterolaemia)和动脉粥样硬化(coronary atherosclerosis)开辟了一条新的途径。

ASBT抑制剂主要有四类(图3)。第一类是由两个胆汁酸类似物通过间隔区相连构成的二聚体, 如S0960, 这类化合物可直接与细胞表面的两个ASBT分子的底物结合位点结合, 并实现对它们的封闭^[37]。第二类是苯并硫杂吡啶(benzothiozepine)衍生物, 如2164U90, 由于2164U90的种属特异性限制, 目前在临床上已经被其衍生物264W94代替, 后者对人类ASBT的抑制常数(K_i)为0.2 $\mu\text{mol/L}$, 对大鼠回肠中胆汁酸吸收抑制效率比2164U90高出500倍^[38]。Benzothiepine衍生物SC-435更有应用潜力, 它对ASBT的半抑制浓度(IC₅₀)为1.5 nmol/L, 而且是非吸收性抑制剂^[19]。第三类是萘酚(naphthol)衍生物, 如S8921, 它以竞争性结合和非竞争性结合两种方式抑制Asbt的活性, IC₅₀为2.5 $\mu\text{mol/L}$ 。S8921在大鼠体内的实验表明, 该药物抑制了Asbt的活性, 阻断了胆

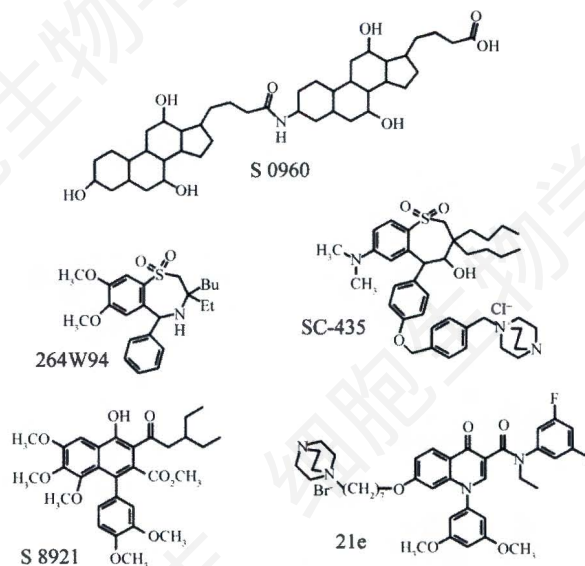


Fig.3 Chemical inhibitors of the ASBT^[5]

汁酸的肠肝再循环, 有效抑制了高胆固醇血症的发生, 并减缓了冠状动脉粥样硬化的严重程度^[39]。第四类是4-氧-1-苯-1,4-二氢喹啉衍生物(如21e), IC₅₀为1 $\mu\text{mol/L}$, 可以降低基础饲料(chowfed)喂养的叙利亚金仓鼠中非高密度脂蛋白胆固醇水平^[40]。总结以上各个药物的研究可以看出这些化学结构不同的ASBT抑制剂有望成为治疗高胆固醇血症的候选药物。

4 展望

SLC10家族也被称为钠离子-胆汁酸共转运蛋白家族(sodium bile acid cotransporter family, SBF), 是由于这些蛋白质具有特征性的SBF结构域^[9]。NTCP(SLC10A1)和ASBT(SLC10A2)的主要功能是调节胆汁酸通过肝脏(NTCP)和小肠(ASBT)中的膜屏障以保持胆汁酸的肠肝循环(enterohepatic circulation), 但是, 实验证明SOAT(SLC10A6)和SLC10A7并没有胆汁酸转运功能, 说明不是所有SLC10家族成员都具有胆汁酸转运功能^[5,25]。最近生物信息学分析发现SBF在细菌和真菌中也普遍存在, 它们属于SLC10A7成员(图2)^[125]。我们研究组发现酿酒酵母细胞中的YMR034c基因及其在白念珠菌中的同源基因都编码SLC10A7成员, 它们的功能研究正在进行中(结果未发表)。SLC10A7在生物界的广泛存在, 特别是存在于真核细胞模式菌酿酒酵母中, 这为它们生物学功能的阐明提供了重要工具和途径。弄清楚这些蛋白质的细胞功能无疑对动物细胞SLC10的功能研究有着重要的促进作用, 而对SLC10的功能研究可能为开发

治疗高胆固醇血症、胆汁淤积症的新药及其疾病的诊断有重要指导意义。

参考文献(References)

- [1] Müller V, Grüber G. ATP synthases: structure, function and evolution of unique energy converters, *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60(3): 474-494
- [2] Catterall WA, Cestèle S, Yarov-Yarovoy V, et al. Voltage-gated ion channels and gating modifier toxins, *Toxicon*, 2007, 49(2): 124-141
- [3] Fredriksson R, Nordström K J, Stephansson O, et al. The solute carrier (SLC) complement of the human genome: phylogenetic classification reveals four major families, *FEBS Lett*, 2008, 582(27): 3811-3816
- [4] Hediger MA, Romero MF, Peng JB, et al. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins, *Pflugers Arch*, 2004, 447(5): 465-468
- [5] Geyer J, Wilke T, Petzinger E. The solute carrier family SLC10: more than a family of bile acid transporters regarding function and phylogenetic relationships, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2006, 372(6): 413-431
- [6] He L, Vasiliou K, Nebert D W. Analysis and update of the human solute carrier(SLC) gene superfamily, *Hum Genomics*, 2009, 3(2): 195-206
- [7] Hagenbuch B, Stieger B, Foguet M, et al. Functional expression cloning and characterization of the hepatocyte Na⁺/bile acid cotransport system, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(23): 10629-10633
- [8] Wong MH, Oelkers P, Craddock AL, et al. Expression cloning and characterization of the hamster ileal sodium-dependent bile acid transporter, *J Biol Chem*, 1994, 269(2): 1340-1347
- [9] Hagenbuch B, Dawson P. The sodium bile salt cotransport family SLC10, *Pflugers Arch*, 2004, 447(5): 566-570
- [10] Ananthanarayanan M, Ng OC, Boyer JL, et al. Characterization of cloned rat liver Na⁺-bile acid⁺ cotransporter using peptide and fusion protein antibodies, *Am J Physiol*, 1994, 267(4 Pt 1): G637-G643
- [11] Kim JY, Kim KH, Lee JA, et al. Transporter-mediated bile acid uptake causes Ca²⁺-dependent cell death in rat pancreatic acinar cells, *Gastroenterology*, 2002, 122(7): 1941-1953
- [12] Wagner M, Trauner M. Transcriptional regulation of hepatobiliary transport systems in health and disease: implications for a rationale approach to the treatment of intrahepatic cholestasis, *Ann Hepatol*, 2005, 4(2): 77-99
- [13] Weinman SA. Electrogenicity of Na⁺-coupled bile acid transporters, *Yale J Biol Med*, 1997, 70(4): 331-340
- [14] Alrefai WA, Gill RK. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications, *Pharm Res*, 2007, 24(10): 1803-1823
- [15] Shneider BL, Dawson PA, Christie DM, et al. Cloning and molecular characterization of the ontogeny of a rat ileal sodium-dependent bile acid transporter, *J Clin Invest*, 1995, 95(2): 745-754
- [16] Christie DM, Dawson PA, Thevananther S, et al. Comparative analysis of the ontogeny of a sodium-dependent bile acid transporter in rat kidney and ileum, *Am J Physiol*, 1996, 271(2 Pt 1): G377-G385
- [17] Lazaridis KN, Tietz P, Wu T, et al. Alternative splicing of the rat sodium/bile acid transporter changes its cellular localization and transport properties, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(20): 11092-11097
- [18] Shih DQ, Bussen M, Sehayek E, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha is an essential regulator of bile acid and plasma cholesterol metabolism, *Nat Genet*, 2001, 27(4): 375-382
- [19] Li H, Xu G, Shang Q, et al. Inhibition of ileal bile acid transport lowers plasma cholesterol levels by inactivating hepatic farnesoid X receptor and stimulating cholesterol 7 α -hydroxylase, *Metabolism*, 2004, 53(7): 927-932
- [20] Chen F, Ma L, Dawson PA, et al. Liver receptor homologue-1 mediates species- and cell line-specific bile acid-dependent negative feedback regulation of the apical sodium-dependent bile acid transporter, *J Biol Chem*, 2003, 278(22): 19909-19916
- [21] Weinman SA, Carruth MW, Dawson PA. Bile acid uptake via the human apical sodium-bile acid cotransporter is electrogenic, *J Biol Chem*, 1998, 273(52): 34691-34695
- [22] Dawson PA, Haywood J, Craddock AL, et al. Targeted deletion of the ileal bile acid transporter eliminates enterohepatic cycling of bile acids in mice, *J Biol Chem*, 2003, 278(36): 33920-33927
- [23] Geyer J, Döring B, Meerkamp K, et al. Cloning and functional characterization of human sodium-dependent organic anion transporter (SLC10A6), *J Biol Chem*, 2007, 282(27): 19728-19741
- [24] Geyer J, Fernandes CF, Döring B, et al. Cloning and molecular characterization of the orphan carrier protein Slc10a4: expression in cholinergic neurons of the rat central nervous system, *Neuroscience*, 2008, 152(4): 990-1005
- [25] Godoy JR, Fernandes C, Döring B, et al. Molecular and phylogenetic characterization of a novel putative membrane transporter (SLC10A7), conserved in vertebrates and bacteria, *Eur J Cell Biol*, 2007, 86(8): 445-460
- [26] Zhang EY, Phelps MA, Banerjee A, et al. Topology scanning and putative three-dimensional structure of the extracellular binding domains of the apical sodium-dependent bile acid transporter (SLC10A2), *Biochemistry*, 2004, 43(36): 11380-11392
- [27] Mareninova O, Shin JM, Vagin O, et al. Topography of the membrane domain of the liver Na⁺-dependent bile acid transporter, *Biochemistry*, 2005, 44(42): 13702-13712
- [28] Banerjee A, Swaan PW. Membrane topology of human ASBT (SLC10A2) determined by dual label epitope insertion scanning mutagenesis. New evidence for seven transmembrane domains, *Biochemistry*, 2006, 45(3): 943-953
- [29] Hagenbuch B. Molecular properties of hepatic uptake systems for bile acids and organic anions, *J Membr Biol*, 1997, 160(1): 1-8
- [30] Sun AQ, Ananthanarayanan M, Soroka CJ, et al. Sorting of rat liver and ileal sodium-dependent bile acid transporters in polarized epithelial cells, *Am J Physiol*, 1998, 275(5 Pt 1): G1045-G1055
- [31] Sun AQ, Salkar R, Sachchidanand, et al. A 14-amino acid sequence with a beta-turn structure is required for apical membrane sorting of the rat ileal bile acid transporter, *J Biol Chem*,

- 2003, 278(6): 4000-4009
- [32] Sun AQ, Arrese MA, Zeng L, *et al.* The rat liver Na⁺/bile acid cotransporter. Importance of the cytoplasmic tail to function and plasma membrane targeting, *J Biol Chem*, 2001, 276(9): 6825-6833
- [33] Zahner D, Eckhardt U, Petzinger E. Transport of taurocholate by mutants of negatively charged amino acids, cysteines, and threonines of the rat liver sodium-dependent taurocholate cotransporting polypeptide Ntcp, *Eur J Biochem*, 2003, 270(6): 1117-1127
- [34] Blumrich M, Petzinger E. Membrane transport of conjugated and unconjugated bile acids into hepatocytes is susceptible to SH-blocking reagents, *Biochim Biophys Acta*, 1990, 1029(1): 1-12
- [35] Banerjee A, Ray A, Chang C, *et al.* Site-directed mutagenesis and use of bile acid-MTS conjugates to probe the role of cysteines in the human apical sodium-dependent bile acid transporter (SLC10A2), *Biochemistry*, 2005, 44(24): 8908-8917
- [36] Saeki T, Kuroda T, Matsumoto M, *et al.* Effects of Cys mutation on taurocholic acid transport by mouse ileal and hepatic sodium-dependent bile acid transporters, *Biosci Biotechnol Biochem*, 2002, 66(2):467-470
- [37] Baringhaus KH, Matter H, Stengelin S, *et al.* Substrate specificity of the ileal and the hepatic Na⁺/bile acid cotransporters of the rabbit. II. A reliable 3D QSAR pharmacophore model for the ileal Na⁺/bile acid cotransporter, *J Lipid Res*, 1999, 40(12): 2158-2168
- [38] Root C, Smith CD, Sundseth SS, *et al.* Ileal bile acid transporter inhibition, CYP7A1 induction, and antilipemic action of 264W94, *J Lipid Res*, 2002, 43(8): 1320 -1330
- [39] Sakamoto S, Kusuvara H, Miyata K, *et al.* Glucuronidation converting methyl 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(3-ethylvaleryl)-4-hydroxy-6,7,8-trimethoxy-2-naphthoate (S-8921) to a potent apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor, resulting in a hypocholesterolemic action, *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(2): 610-618
- [40] Kurata H, Suzuki S, Ohhata Y, *et al.* A novel class of apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitors: the amphiphilic 4-oxo-1-phenyl-1,4-dihydroquinoline derivatives, *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(5): 1183-1186

Cellular Functions of the Solute Carrier Family 10 (SLC10)

Ji-Hong Wang¹, Xi-Chuan Li², 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 solute carrier (SLC) superfamily is the largest class of cellular transporters and could be divided into 55 families with at least 362 members. Here, we reviewed the research progresses in the identification, expression and functions of the solute carrier family 10 (SLC10) members. In addition, the substrate specificity as well as the inhibitors and their potentials as pharmaceutical drugs of apical sodium-dependent bile acid transporter and Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide, two members of the SLC10 family, is briefly discussed. Functional studies on the SLC10 carriers would provide a basis for drug development against human diseases related to the SLC10 family members.

Key words solute carrier; SLC10; Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide; apical sodium-dependent bile acid transporter; bile acid transport

Received: March 10, 2009 Accepted: September 23, 2009

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

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