

TAP 的研究进展

刘 彬 彬

(上海市免疫研究所 200025)

TAP(Transporter associated with antigen processing)的结构、功能、多态性及其与某些免疫性疾病可能存在的关联引起了人们的广泛兴趣,它是90年代免疫学研究的热点之一。本文拟就上述几方面的研究进展作一综述。

跨膜功能区可能在内质网膜上共同组成一个孔洞样的结构以利于底物通过,并可能决定TAP的底物特异性(见图1)^[1,2]。

TAP基因定位于MHC II类区域,位于DP与DQ座位之间,其所包括的TAP1、TAP2基因均为多态性基因^[3]。近来对TAP

一、TAP 的结构、基因定位及多态性

TAP是ABC转运物超家族(ATP-binding cassette superfamily)中的一员。这一家族包括70多个成员,广泛分布于原核细胞与真核细胞之中,负责转运离子、糖、氨基酸、多肽及蛋白质等物质。TAP在内质网(ER)膜上以异二聚体的形式存在,它的两个亚单位分别由TAP1、TAP2基因编码。每个亚单位包括一个氨基端疏水的跨膜功能区和一个羧基端疏水的胞浆功能区(ATP结合区)。其跨膜功能区的肽链穿越内质网膜6—8次,在膜外侧及胞浆侧形成套索状的结构。TAP1、TAP2的

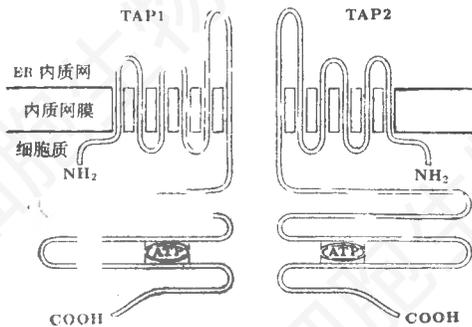
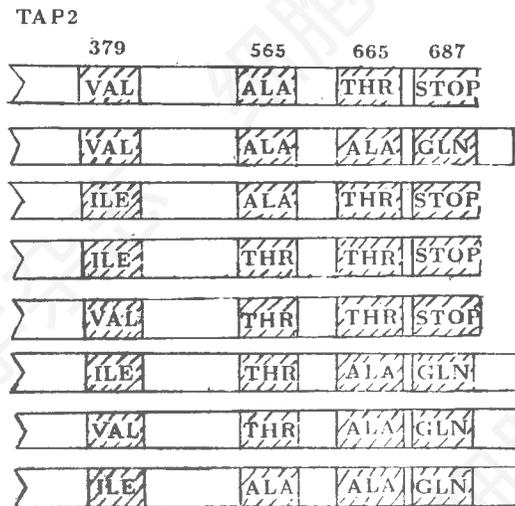
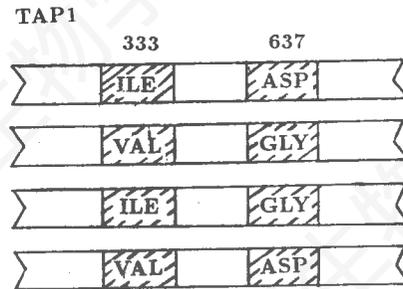


图1 TAP 分子结构模式图

图2 TAP 的等位基因

王福庆先生对本文提出宝贵意见,特表谢意。

基因多态性的研究十分活跃,采用 SSCP、ARMS-PCR、DNA 测序等方法已在一些纯合细胞株中发现了该两个基因的数个多态性位点。这些多态性位点上核苷酸的替代可以导致蛋白产物中相应位置上氨基酸的改变。其中 TAP 1 有两个多态性位点,即 cDNA 上的 1069 位和 1982 位。TAP 2 有 5 个多态性位点,即 cDNA 上的 1231、2089、2155、1693 及 2187 位。这些位点的不同组合可以组成 12 种可能的等位基因,根据 Powis 等的研究,现已观察到的等位基因有 8 种(见图 2)^[3,4]。

根据 WHO 命名委员会的建议,TAP 1、TAP 2 等位基因的命名采用与 MHC-I 类、II 类基因相同的方法,如 TAP 1*0101、TAP 1*0102 等。对 TAP 2 来讲,编码短的转录产物的等位基因以 01 命名,如 TAP 2*0101(Val-379, Thr-665, Stop-687)。TAP 2*0102(Ile-379, Thr-665, Stop-687)等。编码长的转录产物的等位基因以 02 命名,如 TAP 2*0201(Val-379, Ala-665, Gln-687 等)^[5]。

二、TAP 的功能

由于 TAP 本身结构的特点及其基因在 MHC 中的定位,人们在发现 TAP 的早期即推测 TAP 可能负责将由细胞浆内的内源性抗原分解成的肽段转运至内质网腔,使之与 MHC-I 类分子相结合^[6]。但迄今为止仅有一些间接证据支持这一观点。这些证据包括:(1)在某些不能表达 TAP 的缺陷细胞株中,如大鼠的 RMA-S,人的 .134, .174, T 2 和 BM 36.1,细胞膜的表面不能有效地表达 MHC-I 类分子,但在这些细胞的内质网内却可分离到 MHC-I 类分子;同时这些细胞丧失递呈内源性抗原的能力,而外加的合适大小的肽段却可以被递呈。(2)在小鼠的缺陷细胞株中转入 TAP 基因后,MHC-I 类分子在细胞表面的表达和内源性抗原的递呈等能力均可恢复。(3) Powis 等在大鼠中发现,TAP 的多态性可以决定什么肽段与 RT₁^a I 类分子结

合^[1]。

TAP 转运抗原肽的具体机制现在尚不清楚,推测抗原肽首先与前述孔洞结构胞浆侧的结合点相结合,然后水解 ATP 使 TAP 二聚体的构象发生改变,内质网内侧面的肽段结合点暴露并随后使肽段释放到内质网腔^[1]。有些实验资料显示某些肽的转运是非 TAP 及 ATP 依赖的,其中有些肽本身含有信号肽序列,另一些可能与内质网对不同蛋白质的处理能力不同及温度等的影响有关。但是总的来说这种非 TAP 及 ATP 依赖的肽转运只能是一个次要的途径^[7,8]。

前面提到 Powis 等发现大鼠的 TAP 2 可以选择与 RT₁^a 结合的肽段。这种选择能力是否是 TAP 的一种重要功能一直是人们非常感兴趣的一个问题。Frank 等人最近提出一种新的研究 TAP 转运功能的实验方法。他们用链球菌溶血素 O 使细胞膜的通透性增加(这种毒素不影响内质网膜),然后将细胞与含有放射性标记的 Tyr 的肽段共同保温。这些肽段同时含有一个可糖基化的共同顺序(Asn-Ala-Thr),由于肽的糖基化过程只能发生在内质网中而不能发生在胞浆中,所以如果能在内质网内分离到糖基化的上述含放射性标记的肽段,就可以成功地推测肽链被转移到了内质网。通过这种方法, Frank 等人得出了下面一些重要结论:(1)他们发现肽段的 C 端氨基酸对于肽的转运是非常重要的,TAP 的结构可以决定优先转运拥有某一种 C 端氨基酸残基的肽。(2)不同种属的 TAP 对肽的选择是适应不同种属的 MHC-I 类分子需要的。(3) TAP 对进入内质网的肽的长度可以进行选择,最小的肽约由 6 个氨基酸组成,最长的约含 14—15 个氨基酸,这与 I 类分子结合的肽段长度(8—11 个氨基酸)也是相适应的。Frank 等人认为 TAP 对肽的种类及长度的选择可以避免过多的与 MHC-I 类分子亲和力低的肽进入内质网腔,由此保证对某些重要肽段的递呈。而且这种选择能力的特性提示,TAP 与 MHC-I 类分子具有进化上的同步性(co-evolve)^[1]。