

DOI: 10.13376/j.cbbs/2014146

文章编号: 1004-0374(2014)10-1018-08

抗原处理相关转运体蛋白的研究进展

杨 杰¹, 董宋鹏¹, 李子彬², 高凤山^{1*}

(1 大连大学生命科学与技术学院, 大连 116622; 2 吉林农业大学生命科学学院, 长春 130118)

摘 要: 抗原处理相关转运体 (transporter associated with antigen processing, TAP) 蛋白在抗原提呈途径中发挥重要作用, 它负责将内源性抗原从胞浆运送到内质网 (endoplasmic reticulum, ER), 以便主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I 结合多肽。TAP 属于 ATP 结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运蛋白超家族 B 族, 是由 TAP1 和 TAP2 两个亚基构成的异二聚体蛋白, 其每个亚基各含有一个亲水的核酸结合区和一个疏水的跨膜结构域, 并具有促进肽段转运的结构域。TAP 参与 MHC I 类分子的组装, 并在人获得性免疫系统中起着至关重要的作用。TAP 基因具有多态性, 因而增加了个体对疾病的易感性。TAP 基因的突变及其调节机制的缺陷都可以导致其活性和表达下调, 从而影响病毒性感染和肿瘤等疾病的发生。

关键词: TAP; 抗原提呈; 多态性; 转运

中图分类号: Q352; R392.11 **文献标志码:** A

Progress on transporter associated with antigen processing protein

YANG Jie¹, DONG Song-Peng¹, LI Zi-Bin², GAO Feng-Shan^{1*}

(1 College of Life Science and Technology, Dalian University, Dalian 116622, China;

2 School of Life Sciences, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

Abstract: Transporter associated with antigen processing (TAP) protein plays a crucial role in antigen presenting pathway by transporting endogenous antigens from the cytoplasm to the endoplasmic reticulum, so that the major histocompatibility complex (MHC) class I molecules can bind the endogenous peptides. TAP is one of the B superfamily members in the ATP-binding cassette (ABC), and it is a heterodimer formed by the association of two half-transporters, TAP1 and TAP2, and each of them consists of a hydrophilic nucleotide binding domain and a hydrophobic transmembrane domain, in which there are specific structural domains in favor of transporting peptides. TAP molecules participate in the assembly of MHC class I molecules, therefore they play vital roles in the acquired immune system. Since the TAP genes are polymorphic, they will increase the susceptibility to disease for individuals. The mutation or defect of TAP genes in regulatory mechanisms can lead to their reduced activity and low expression, and eventually affect the incidence of diseases, such as viral infection and tumor.

Key words: TAP; antigen presentation; polymorphism; transportation

抗原处理相关转运体 (transporter associated with antigen processing, TAP) 蛋白位于细胞内质网膜和高尔基体膜上, 其主要作用是将胞质中加工产生的抗原肽由胞质转运到内质网腔, 在此与内质网中新合成的 MHC I 类分子组装形成抗原肽-MHC I 复合物后转运至细胞表面, 被 CD8⁺ T 淋巴细胞识别, 诱导机体的细胞免疫应答^[1-2]。TAP 的异常将会导致病毒易于感染宿主细胞, 或导致肿瘤逃逸免疫监

视, 从而引起疾病的发生^[3-4]。下面将从 TAP 的发现、结构、多态性、作用及其与疾病的关系几个方面对 TAP 进行综述。

收稿日期: 2014-03-26; 修回日期: 2014-07-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(31172304)

*通信作者: E-mail: gfsh0626@126.com; Tel: 0411-87402337

1 TAP的发现

20世纪40年代发现MHC分子后,人们发现MHC基因某些区域的突变会使MHC分子抗原提呈过程明显受阻,随后研究者利用MHC基因组DNA克隆制备探针,检测其cDNA文库,并成功克隆得到一段cDNA。对其氨基酸序列进行分析,结果显示,该cDNA为一段可编码808个氨基酸长的开放阅读框架。Higgins^[5]通过同源序列分析显示,其属于ABC(ATP binding cassette)转运蛋白超家族B族:C端为具有家族同源性的ATP结合结构域,也称核酸结合结构域,指向胞浆,主要负责糖、无机盐、氨基酸、多肽及蛋白质的特异性转运;N端为跨膜结构域,包括6~10个 α 螺旋。1991年WHO的HLA命名委员会将这一新发现的基因统一命名为TAP基因^[6]。

2 TAP的结构

人类的TAP基因位于6p21.3,介于DQB1与DPA1之间^[7],包括TAP1和TAP2两个基因位点,TAP1和TAP2基因分别为8.6 kb和10.2 kb,cDNA长度分别为2 667 bp和2 553 bp,两个基因座之间相距约70 kb。两个基因分别编码TAP1蛋白和TAP2蛋白,人的TAP1蛋白相对分子质量约 8.1×10^4 ,由748个氨基酸残基组成;TAP2蛋白相对分子质量约 7.5×10^4 ,由686个氨基酸残基组成^[8];TAP1和TAP2两个亚基通过非共价键结合形成具有异二聚体结构的TAP蛋白。在TAP蛋白中,两

个亚基的折叠方式十分相近,每个亚基N-末端都含有疏水的跨膜结构域(transmembrane domain, TMD);C-末端都含有亲水的、高度保守的核酸结合区(nucleotide binding domain, NBD)(图1),该NBD与ATP水解耦合转运抗原肽。在TAP蛋白发挥作用时,其中一个或两个亚基的缺失均会导致细胞表面MHC I类分子表达的急剧下降。

2.1 跨膜结构域(TMD)结构

人的TAP1和TAP2的N-末端TMD分别由488和453个氨基酸残基组成,TAP1的N-末端可能暴露在胞浆中,TAP2的N-末端却指向内质网腔,它们极有可能为MHC-抗原肽载体复合物的装配提供两个独立平台。TMD可分为6+6核心跨膜螺旋(transmembrane, TM)区和额外的N-末端片段区(图2)^[9]。该核心跨膜螺旋,即TAP1的TM5~10和TAP2的TM4~9与其他ABC家族转运体的TM含有相似的序列。Koch等^[9-10]指出人类TAP转运体的最小功能单位是TM,在异二聚体的装配、稳定、肽段结合等过程中发挥重要作用,且可能与病毒抑制抗原肽转运相关。虽然脊椎动物的TAP均具有高度保守性,但是TAP1的前175个氨基酸和TAP2的前140个氨基酸与其他蛋白质之间没有序列同源性。TAP1和TAP2的核心跨膜螺旋组成了跨膜转运通道,肽段经其进入内质网腔,该通道决定了对被转运肽段的选择性。TAP的肽结合区由TM4和TM5之间的胞浆环及TM6后约15个氨基酸残基组成,分布在两个TAP分子上并暴露在胞浆中,且部

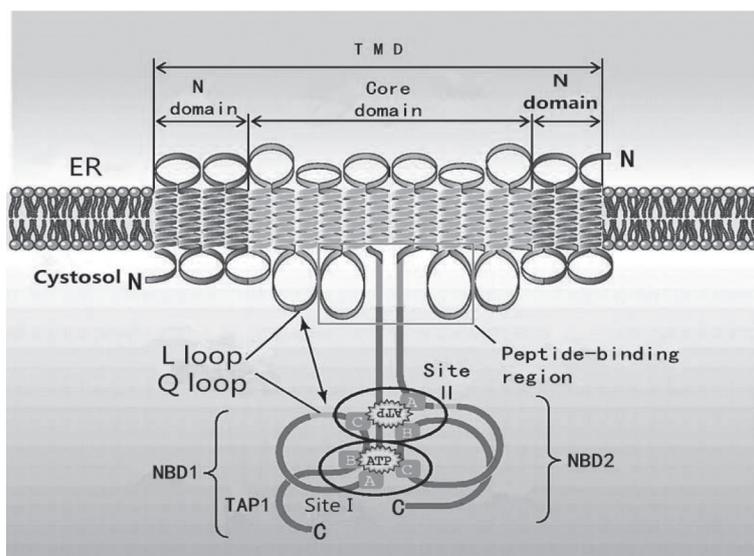


图1 TAP蛋白的结构(修改自^[8])

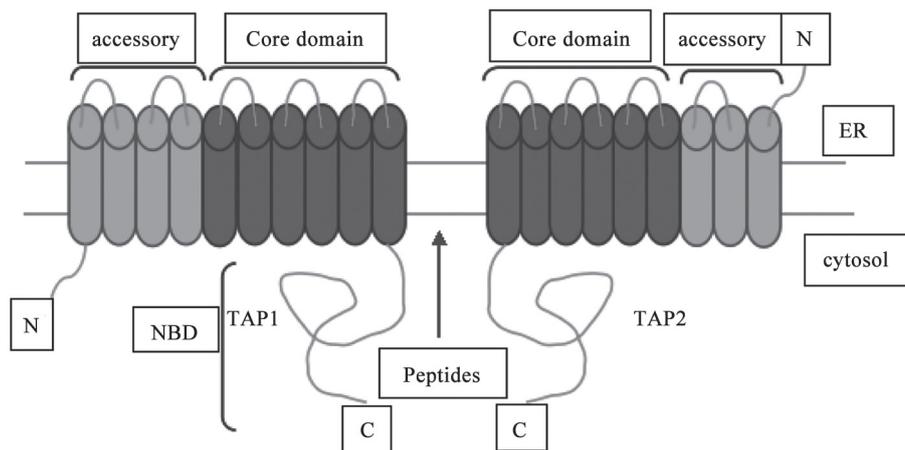


图2 TAP1和TAP2跨膜结构(修改自^[9])

分 TM4~6 也可能参与了与肽段的结合。TAP1 N-末端片段为 1~175 个氨基酸残基, TAP2 为 1~140 个氨基酸残基, 是抗原肽载体复合物的核心组成部分, 可能分别含有 4 和 3 个假想的跨膜螺旋, 它们对 TAP 结合 tapasin 有重要的作用^[11], 因此, 可推断 TAP1 和 TAP2 的 TMD 可能分别含有 10 个和 9 个 TMs。

2.2 核酸结合区(NBD)的结构

TAP1 的 NBD 由第 489~748 个氨基酸残基组成, TAP2 的由第 454~686 个氨基酸残基组成, 均位于内质网膜胞质侧, 含有具有家族同源性的 ATP 结合结构域, 可以催化 ATP 水解。TAPs 不与肽段结合时表现出低水平的 ATP 酶活性, 而与肽段结合时则刺激 ATP 的水解^[12-13], 为抗原肽的转运提供能量, 肽段的结合降低了 NBD 二聚体关闭所需的能量, 是促进 ATP 水解的必要前提。生物化学研究表明, 在含有 ADP 或 ATP 的溶液中, 单纯的 TAP1/TAP2-NBDs 不能形成异二聚体结构^[14]。与其他 ABC 转运蛋白的 NBD 一样, TAP 的 NBD 也包含 Walker A、Walker B 和 C-loop (ABC signature motif) 这 3 个特征性的保守序列, Walker A 和 Walker B 组成了具有 F1-ATP 酶样的 arm I, C-loop 构成了具有 α -螺旋状的 arm II 结构。除此之外, TAP 的 NBD 还含有其他序列: D-loop、P-loop、G-loop 和开关区 (switch region) 等。Walker A 和 Walker B 形成高度保守的 ATP 结合匣, ATP 与其他核苷酸在此处结合, 并以 Mg^{2+} 依赖型的方式水解 (图 3)。TAP1 和 TAP2 中的这些保守序列的变异会影响其功能。人类 TAP1 和 TAP2 中有不同的 C-loop。C-loop 位于 Walker A 和 Walker B 之间, 由 6~8 个氨基酸残基组成, 在

TAP 结合肽段后促进肽段转运中发挥作用。Hewitt 和 Lehner^[15] 指出, C-loop 的突变不能影响 TAP 与 ATP 及肽段的结合, 却能导致肽段无法转运, 而使 MHC I 类分子细胞表面表达下降。Geng 等^[16] 利用荧光共振能量转移光谱分析在原生细胞膜环境中 NBD 的不同构象状态, 结果显示在 TAP 基因缺失或突变的状态下, NBDs 会发生分离, 而在 TAP 与肽段和 ATP 结合的情况下 NBDs 间的距离明显减小。

3 TAP蛋白在抗原呈递中的作用

TAP 蛋白在抗原转运中最有效的转运长度为 8~16 个氨基酸残基, 最适合结合长度为 8~12 个氨基酸残基的肽段, 与更长或更短的肽段结合的亲和力则明显下降。抗原呈递过程在免疫应答过程中发挥中枢作用, TAP 是抗原加工和呈递过程中的重要分子, 主要功能是将胞浆及细胞核中经过蛋白酶体降解后产生的肽段运送到内质网腔中, 并在此处与 MHC I 类分子结合。载有抗原肽的 MHC I 类分子转运到细胞表面, 然后被 $CD8^+$ T 淋巴细胞受体 (T cell receptor, TCR) 识别, 诱导 $CD8^+$ T 淋巴细胞的细胞杀伤效应^[17-20]。Teisserenc 等^[21] 发现, TAP1 和 TAP2 蛋白功能的缺失将会导致 MHC I 类分子提呈抗原的过程严重受阻。在 TAP1 和 TAP2 基因缺失或突变的细胞系中 MHC I 类分子的轻链 β -2m 结合疏松, 在体外很容易游离, 但是可以通过添加适当的肽配体使其稳定。

TAP 蛋白转运抗原肽是一个多步的过程, 但其基本步骤只有两个: 一是抗原肽段以 ATP 非依赖的方式与 TAP 特异性结合; 二是 ATP 依赖性的抗原

肽转运至内质网腔。TAP 每转运 1 个肽段, 其 2 个 NBD 就会结合 1 个 ATP 分子, 而 TAP 与 ATP 或 ADP 结合能够稳定 TAP 的结构。就结合 ATP 而言, TAP1/NBD 表现出更强的结合力, 但对于结合 ADP 两者却表现出相同的结合能力, 这可能与 TAP1 和 TAP2 非同源的 C- 末端尾巴有关^[22]。在肽段与 TAP 结合时, 肽段的 C- 末端氨基酸和 N- 末端的 3 个氨基酸残基决定了 TAP 对肽段的选择性, 而且 N- 末

端氨基酸残基还决定了两者亲和力的大小。

TAP 进行肽段转运的同时, 还进行着 MHC I 类分子的肽组装和负载过程。该过程除了 TAP 参与以外, 还主要包括了 4 种分子伴侣的参与: calnexin、calreticulum、Erp57 及 Tapasin (图 4)^[23]。1 个 TAP 与 4 个 Tapasin 结合, 然后与 1 个 MHC I 类分子结合, 形成抗原肽载体复合物。其中, Tapasin 为免疫球蛋白超家族成员, 其结合位点

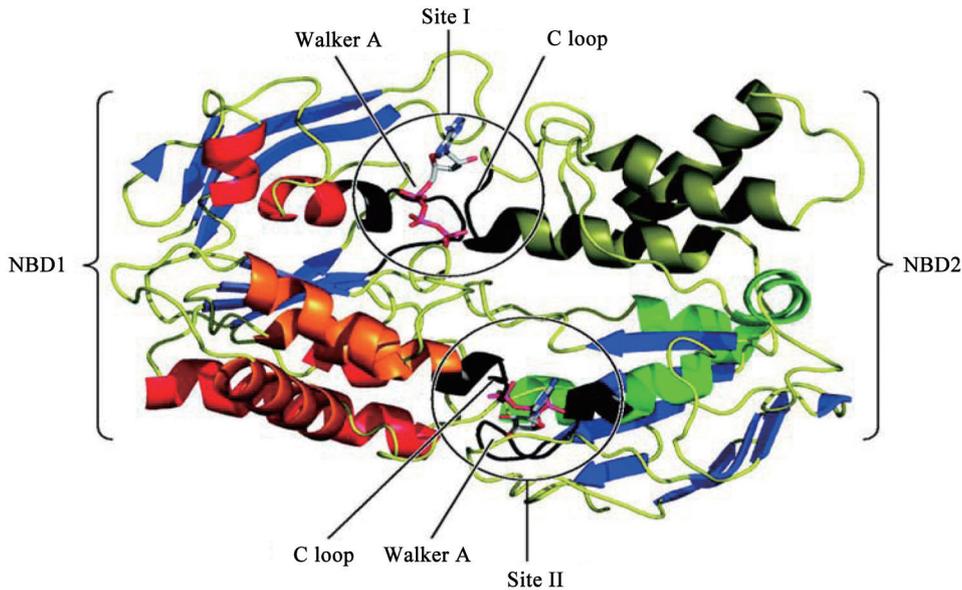


图3 TAP蛋白核酸结合区(NBD)的结构(修改自^[8])

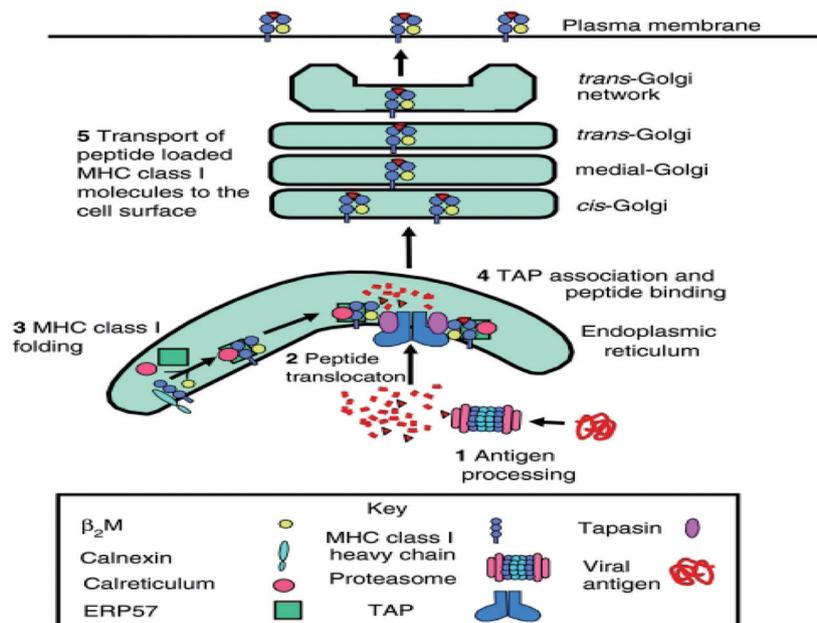


图4 TAP蛋白在MHC I类分子转运内源性抗原肽过程中发挥作用(修改自^[23])

于 TAP1 和 TAP2 的 N 末端,在大分子负载复合物的装配中有重要作用,能够稳定 TAP 复合体并优化结合肽段的范围^[24]。Li 等^[25]研究发现, Tapasin 能够有效提高 TAP 的表达水平,且可以通过传递复合物信息变化来提高转运效率,但是 Tapasin 却不是 TAP 转运肽段所必需的。Procko 等^[11]发现缺少 Tapasin 结合位点的 TAP 核心结构域也可以完成肽段的转运。TAP 不仅能协助转运肽段,还能与 MHC I 类分子 $\alpha 3$ 结构域结合来稳定 MHC I 类分子的结构。在 TAP 缺乏的细胞系中, MHC I 类分子对肽段的捕获能力显著下降,使得细胞表面 MHC I 类分子的表达减少。由此可见, TAP 在抗原呈递过程中起着至关重要的作用。

4 TAP的多态性及其与疾病的关系

4.1 TAP基因多态性

TAP 基因所包含的 TAP1 和 TAP2 与其他 MHC 类分子一样均为多态性基因。在哺乳动物中,不同种系甚至同一种系不同个体之间均存在差异。人类 TAP1 和 TAP2 基因在不同种族和地区有着不同的等位基因分布。2005 年,WHO 的 HLA 命名委员会正式命名了 7 个 TAP1 等位基因 (TAP1*0101、0102N、020101、020102、0301、0401、0501) 和 4 个 TAP2 等位基因 (TAP2*0101、0102、0103、0201)^[26]。另外,许多实验室使用 Powis 等提出的非正式的命名原则,通过对已知的 TAP1 的第 333 和 637 位密码子以及 TAP2 的第 379、565、665、687 位密码子多态性位点的核酸二态性分型,得到 4 种 TAP1 等位基因 (TAP*A~D) 和 8 种 TAP2 等位基因 (TAP*A~H);除此之外,还发现了许多其他的多态性位点,如 TAP1 的第 370、458、648 位密码子和 TAP2 的第 163、386、436、604、651、697 位密码子。TAP 基因的多态性可能会改变 TAP 蛋白的四级结构。在人的淋巴细胞系和肿瘤细胞系中的研究表明, TAP 的多态性会影响底物肽的特异性,使得不同的肽段运送至内质网,因而不同个体的同一类 MHC I 类分子可呈递不同的抗原肽片段,对同一抗原肽产生个体差异,使得被感染细胞逃逸宿主的免疫监视。另外 TAP 基因的多态性可能改变机体的免疫应答,造成机体的免疫系统对病毒、细菌等的监控下降,导致个体对有关疾病的易感性,如支气管扩张、过敏性鼻炎、类风湿性关节炎等。

4.2 TAP基因多态性与疾病的关系

TAP 蛋白在 MHC I 类分子抗原呈递过程中发

挥重要作用,其结构和功能的异常将会严重影响抗原呈递,导致细胞表面 MHC I 类分子表达缺陷,这也成为病毒感染及肿瘤逃逸免疫监视的重要机制。有关数据表明, MHC I 类分子的缺乏将会导致该细胞成为自然杀伤细胞的杀伤对象。一些自身免疫疾病、病毒感染、癌症、肿瘤等疾病均与 TAP 基因多态性相关。

4.2.1 TAP基因与肿瘤

许多肿瘤细胞都丧失了提呈抗原肽的功能,一些肿瘤细胞也通过抑制 TAP 的表达和功能来控制 MHC I 类分子在细胞表面的表达,或者抑制其他与抗原提呈相关的基因的表达(如蛋白酶基因),达到降低抗原提呈功能的目的,从而逃避细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 的识别和杀伤及免疫监视作用。在肿瘤细胞内源性抗原肽加工提呈过程中, TAP 基因表达低下,这种低表达的 TAP 细胞不能提呈肿瘤特异性抗原肽,对 CTLs 有抵抗力,因而可发展为肿瘤; TAP 基因的突变可使 TAP 蛋白结构发生改变,丧失抗原肽的转运功能;另外,在一些肿瘤细胞中, TAP 基因调控异常会导致 TAP 基因表达异常,这种调节障碍导致其不能与 MHC I 类分子正确地组装并转运至细胞膜表面被 CTLs 识别,造成肿瘤细胞的免疫活性下降^[27-28],最终导致肿瘤发生。

TAP1 和 TAP2 表达量的降低可见于许多肿瘤组织中,如宫颈癌、卵巢癌细胞。Natter 等^[29]对 616 个患有宫颈上皮瘤变的女性及 206 个健康女性的 TAP1 (基因型 1341 和 2254) 及 TAP2 (基因型 1135、1693 和 1993) 的 5 个常见 TAP 多态性基因研究发现,两组女性中的 5 个 TAP 基因分布没有明显差异,但单体型分析显示,单体型为 mut-wt-wt-wt-wt (TAP 多态性: t1135-t1341-t1693-t1993-t2245) 的女性较 wt-wt-wt-wt-wt 有更高的患病率。邢凌霄等^[30]发现 TAP1 基因表达量提高能够明显增加细胞表面 MHC I 类分子的表达。很多肿瘤中出现了 TAP 调节机制的缺陷,这种缺陷可通过 γ 干扰素进行调节。Meissner 等^[31]分析了 10 种头颈鳞癌细胞株,发现细胞中 TAP 和 Tapasin 表达下调,且不能被 CTL 识别,通过 γ 干扰素诱导后,两者表达量明显上调,并增强了 MHC I 类分子的表达,且为 CTL 所识别杀伤。Ozbas-Gerceker 等^[26]研究发现骨髓瘤的发生与 TAP1-333 基因多态性有关,慢性淋巴白血病与 TAP2-565 基因多态性有关;另外, TAP2-665 GG 基因型可能与所有的恶性血液肿瘤的发生有关。Ren 等^[32]发现,鼻咽癌患者 TAP1、TAP2

及 HLA I 类分子表达下调,这可能会导致鼻咽癌患者的免疫抑制作用,从而帮助肿瘤细胞逃逸免疫监视。Haimiti 等^[33]最新发现汉族患宫颈癌的女性与维吾尔族女性相比,其 TAP1/2 的减少量更为显著,但是维吾尔族的女性却更容易感染人乳头状瘤病毒 16,因而更易患宫颈癌。Yamauchi 等^[34]研究发现,日本人 TAP 基因第 7 位内含子单核苷酸多态性(rs735883)与直肠癌的易感性密切相关,C/T 基因型与 T/T 基因型相比表现出较弱的免疫力,并与直肠癌的发生有着更为密切的关系。虽然近年来对 TAP 基因与癌症关系的研究较多,但由于种族、个体和区域的差异,结果却不尽相同。

4.2.2 TAP 基因与病毒感染性疾病

机体通过 CTLs 对病毒感染的细胞进行识别、清除,该过程依赖于 TAP 将病毒来源的肽段呈递给 MHC I 类分子,再由其提呈到细胞表面。病毒可以通过多种策略逃逸宿主细胞的监控和清除作用,某些病毒蛋白通过直接与 TAP 作用,来阻断抗原肽向细胞表面的呈递或诱导 TAP 降解,如与 TAP 二聚体胞浆部位结合使其丧失结合其他肽段的功能,甚至引起其二聚体结构松散或阻止其构象的改变,阻断抗原肽的转运。另外,某些病毒间接与 TAP 作用会阻断抗原提呈过程,如通过抑制某些蛋白的活性来促进 TAP 蛋白的降解,或抑制 ATP 水解,使抗原肽传递过程由于缺乏能量而受阻,亦或分泌某种蛋白酶诱导 TAP 的降解,进而阻碍 MHC I 类分子将抗原肽提呈到细胞膜表面,使病毒逃逸免疫监视。

在人的呼吸道细胞中,铜绿假单胞菌(*Cif*)可以通过抑制 VSP10 DVB 的活性,从而有选择性地提高 TAP1 蛋白的泛素化及降解,使得抗原肽转运到 ER 这一过程受到阻滞,进而阻碍 MHC I 类分子提呈抗原肽到细胞膜表面被 CD8⁺ T 细胞识别杀伤这一过程,使机体患病。Perria 等^[12]研究发现,*Cif* 不会诱导 TAP2 蛋白的泛素化和降解。牛疱疹病毒 I 编码 UL49.5 蛋白与 TAP 结合,抑制其对肽段的呈递及促进蛋白酶体降解 TAP,下调 MHC I 类分子的表达,从而逃逸宿主细胞的识别^[35]。Loch 等^[36]发现某些水痘病毒也可以编码 UL49.5 蛋白,通过诱导内质网关联的蛋白酶体水解 TAP 来逃逸免疫监视。TAP2 基因的多态性与乙型肝炎病毒(HBV)感染宿主的关系已得到广泛的研究,发现许多 TAP2 基因型(如 TAP2-651R/C、TAP2-0101)均会导致 HBV 的易感性;反之,TAP2-0201、TAP2-687S/S 等基因型属于 HBV 的保护性基因。海力曼·衣拉洪等^[37]

研究发现,TAP1 基因的多态性也和 HBV 的感染有关,可作为临床诊断乙肝的指标。Zhao 等^[38]发现猪 TAP1 G729A 基因突变会诱导 TAP 基因的高效表达,该基因的突变可以作为抗病育种中的一个基因水平的指标;GG 基因型的个体 TAP1 表达水平较高,使得该个体有较高的抗 *E. Coli* F18 感染的能力。Sun 等^[39]对猪蓝耳病病毒(PRRSV)感染进行研究发现,PRRSV 感染机体后 TAP1 的表达明显上调,并在 PRRSV 感染时在抗体水平上发挥重要作用。总之,病毒可通过对 TAP 的调整来抑制机体免疫应答过程,使机体患病。

在突破了人们对病毒的传统认识的同时,科学家们还发现了病毒除致病以外的另一个重要作用——肿瘤的治疗,如今呼肠孤病毒疗法治疗卵巢癌处于第 I/II 临床检验时期。Gujar 等^[40]对该疗法治疗肿瘤的疗法理论进行了研究,发现呼肠孤病毒能够克服与癌症相关的抗原提呈过程的紊乱,诱导抗原提呈相关分子,如 MHC I 类分子、TAP1、TAP2 等的高效表达,故可有效杀伤卵巢癌细胞,表明了呼肠孤病毒疗法治疗卵巢癌的实用性。关于更多病毒和疾病的关系有待于进一步的研究证明。

4.2.3 TAP 基因与自身免疫疾病

在自身免疫系统疾病的发病机制中,内源性抗原肽的处理和呈递及其导致的自身免疫系统紊乱被认为是原因之一,但其精确的作用机制尚不清楚。由于 TAP 基因的定位及其生物学功能,TAP 基因被认为可能是某些疾病的易感因子。早在 20 世纪科学家就发现在幼年类风湿性关节炎(RA)患者中 TAP1 B 等位基因频率明显高于正常人群,同期对成人 RA 患者的研究发现 TAP1/2 B 等位基因也与 RA 相关^[41]。武丽君等^[42]对 136 个维吾尔族人进行研究,发现 TAP2 379-II 和 687-SS 型基因的人患 RA 的危险性更高,有可能是维吾尔族患者的易感基因。种族分类分析结果显示,TAP2-379 等位基因增加了亚洲人群 38% 的 RA 患病几率,TAP2-565Thr 也增加了欧洲人群 38% 的 RA 患病几率^[43]。TAP2 基因与系统性红斑狼疮(SLE)的发病具有相关性,它可能通过影响抗原呈递而使个体患病。Ramos 等^[44]对 390 个白种家族人群研究发现,在 rs241453 上 G 等位基因的个体患 SLE 的风险较大。另外,TAP 基因也与组织排异反应相关联。Kamei 等^[45]发现,在进行活体肝脏移植时,捐献者所含有的 TAP 1-697 Gly 等位基因会增加早期急性细胞排斥反应的风险,因此在肝脏移植前检测出捐献者

TAP1-697 基因的多态性可能会有助于在捐献者和受体的选择上建立特定的免疫抑制策略,降低急性细胞排斥反应的风险。

5 展望

TAP 在内源性抗原肽呈递过程中发挥重要作用,人们已经对其基因及多态性、蛋白质结构、功能、与疾病的关系、疾病治疗等方面有了深入的了解,并积累了大量的实验资料,总结出了成熟的技术方法,但由于 TAP 基因在不同国家、区域、民族、个体间存在差异,许多问题有待于进一步研究,如 TAP 基因时间、空间上的调控机制,以及 TAP 等位基因分型技术等。尤其是对于不同 MHC 配型的血癌患者,如何克服进行骨髓移植及输血治疗出现排斥反应一直是一个重大的科学难题。近来科学家已经建立了鼠源 TAP 基因缺陷型的、来源于骨髓增殖干细胞培养的胚胎干细胞 (ES-ML) 系,可在不同 MHC 配型的宿主的抗癌治疗中发挥作用,下一步将逐步开展人的相关研究,有望突破人血癌治疗的难题^[46]。总之,对 TAP 基因的深入研究将会为相关疾病的治疗提供更为深刻的理论基础和新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] El Hage F, Durgeau A, Mami-Chouaib F. TAP expression level in tumor cells defines the nature and processing of MHC class I peptides for recognition by tumor-specific cytotoxic T lymphocytes. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1283: 75-80
- [2] Johnstone C, Ramos M, Garcia-Barreno B, et al. Exogenous, TAP-independent lysosomal presentation of a respiratory syncytial virus CTL epitope. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90(10): 978-82
- [3] Wycisk AI, Lin J, Loch S, et al. Epstein-Barr viral BNLF2a protein hijacks the tail-anchored protein insertion machinery to block antigen processing by the transport complex TAP. *J Biol Chem*, 2011, 286(48): 41402-12
- [4] Sunder SR, Hanumanth SR, Gaddam S, et al. Association of TAP 1 and 2 gene polymorphisms with human immunodeficiency virus-tuberculosis co-infection. *Hum Immunol*, 2011, 72(10): 908-11
- [5] Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol*, 1992, 8: 67-113
- [6] Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1991. WHO Nomenclature Committee for factors of the HLA system. *Tissue Antigens*, 1992, 39(4): 161-73
- [7] Alvarado-Guerri R, Cabrera CM, Garrido F, et al. TAP1 and TAP2 polymorphisms and their linkage disequilibrium with HLA-DR, -DP, and -DQ in an eastern Andalusian population. *Hum Immunol*, 2005, 66(8): 921-30
- [8] Abele R, Tampe R. The ABCs of immunology: structure and function of TAP, the transporter associated with antigen processing. *Physiology: Bethesda*, 2004, 19: 216-24
- [9] Koch J, Guntrum R, Tampe R. Exploring the minimal functional unit of the transporter associated with antigen processing. *FEBS Lett*, 2005, 579(20): 4413-6
- [10] Koch J, Guntrum R, Heintke S, et al. Functional dissection of the transmembrane domains of the transporter associated with antigen processing (TAP). *J Biol Chem*, 2004, 279(11): 10142-7
- [11] Procko E, Raghuraman G, Wiley DC, et al. Identification of domain boundaries within the N-termini of TAP1 and TAP2 and their importance in tapasin binding and tapasin-mediated increase in peptide loading of MHC class I. *Immunol Cell Biol*, 2005, 83(5): 475-82
- [12] Perria CL, Rajamanickam V, Lapinski PE, et al. Catalytic site modifications of TAP1 and TAP2 and their functional consequences. *J Biol Chem*, 2006, 281(52): 39839-51
- [13] Lapinski PE, Raghuraman G, Raghavan M. Nucleotide interactions with membrane-bound transporter associated with antigen processing proteins. *J Biol Chem*, 2003, 278(10): 8229-37
- [14] Procko E, Ferrin-O'Connell I, Ng SL, et al. Distinct structural and functional properties of the ATPase sites in an asymmetric ABC transporter. *Mol Cell*, 2006, 24(1): 51-62
- [15] Hewitt EW, Lehner PJ. The ABC-transporter signature motif is required for peptide translocation but not peptide binding by TAP. *Eur J Immunol*, 2003, 33(2): 422-7
- [16] Geng J, Sivaramakrishnan S, Raghavan M. Analyses of conformational states of the transporter associated with antigen processing (TAP) protein in a native cellular membrane environment. *J Biol Chem*, 2013, 288(52): 37039-47
- [17] Leonhardt RM, Abrahimi P, Mitchell SM, et al. Three tapasin docking sites in TAP cooperate to facilitate transporter stabilization and heterodimerization. *J Immunol*, 2014, 192(5): 2480-94
- [18] Bomberger JM, Ely KH, Bangia N, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Cif protein enhances the ubiquitination and proteasomal degradation of the transporter associated with antigen processing (TAP) and reduces major histocompatibility complex (MHC) class I antigen presentation. *J Biol Chem*, 2014, 289(1): 152-62
- [19] Corradi V, Singh G, Tieleman DP. The human transporter associated with antigen processing: molecular models to describe peptide binding competent states. *J Biol Chem*, 2012, 287(33): 28099-111
- [20] Gojanovich GS, Ross P, Holmer SG, et al. Characterization and allelic variation of the transporters associated with antigen processing (TAP) genes in the domestic dog (*Canis lupus familiaris*). *Dev Comp Immunol*, 2013, 41(4): 578-86
- [21] Teisserenc H, Schmitt W, Blake N, et al. A case of primary immunodeficiency due to a defect of the major histocompatibility gene complex class I processing and

- presentation pathway. *Immunol Lett*, 1997, 57(1-3): 183-7
- [22] Bouabe H, Knittler MR. The distinct nucleotide binding states of the transporter associated with antigen processing (TAP) are regulated by the nonhomologous C-terminal tails of TAP1 and TAP2. *Eur J Biochem*, 2003, 270(22): 4531-46
- [23] Hewitt EW. The MHC class I antigen presentation pathway: strategies for viral immune evasion. *Immunology*, 2003, 110(2): 163-9
- [24] Garbi N, Tiwari N, Momburg F, et al. A major role for tapasin as a stabilizer of the TAP peptide transporter and consequences for MHC class I expression. *Eur J Immunol*, 2003, 33(1): 264-73
- [25] Li S, Paulsson KM, Chen S, et al. Tapasin is required for efficient peptide binding to transporter associated with antigen processing. *J Biol Chem*, 2000, 275(3): 1581-6
- [26] Ozbas-Gerceker F, Bozman N, Gezici S, et al. Association of TAP1 and TAP2 gene polymorphisms with hematological malignancies. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(9): 5213-7
- [27] Durgeau A, El Hage F, Vergnon I, et al. Different expression levels of the TAP peptide transporter lead to recognition of different antigenic peptides by tumor-specific CTL. *J Immunol*, 2011, 187(11): 5532-9
- [28] Raafat N, Sadowski-Cron C, Mengus C, et al. Preventing vaccinia virus class-I epitopes presentation by HSV-ICP47 enhances the immunogenicity of a TAP-independent cancer vaccine epitope. *Int J Cancer*, 2012, 131(5): E659-69
- [29] Natter C, Polterauer S, Rahhal-Schupp J, et al. Association of TAP gene polymorphisms and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Dis Markers*, 2013, 35(2): 79-84
- [30] 邢凌霄, 邢欣, 万晓伟, 等. TAP1真核表达载体的构建及其对GES-1细胞HLA-I分子表达的影响. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26(4): 329-32
- [31] Meissner M, Reichert TE, Kunkel M, et al. Defects in the human leukocyte antigen class I antigen processing machinery in head and neck squamous cell carcinoma: association with clinical outcome. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(7): 2552-60
- [32] Ren YX, Yang J, Zhang LJ, et al. Downregulation of expression of transporters associated with antigen processing 1 and 2 and human leukocyte antigen I and its effect on immunity in nasopharyngeal carcinoma patients. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(1): 51-8
- [33] Haimiti A, Hailiman Y, Gulina A, et al. Reduced expression of members of the MHC-I antigen processing machinery in ethnic Uighur women with cervical cancer in the Xinjiang region of China. *Curr Oncol*, 2014, 21(1): e67-74
- [34] Yamauchi T, Takeuchi S, Maehara N, et al. The genotype of the transporter associated with antigen processing gene affects susceptibility to colorectal cancer in Japanese. *Environ Health Prev Med*, 2014, 19(4): 265-70
- [35] Koppers-Lalic D, Reits EA, Rensing ME, et al. Varicelloviruses avoid T cell recognition by UL49.5-mediated inactivation of the transporter associated with antigen processing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(14): 5144-9
- [36] Loch S, Klauschies F, Scholz C, et al. Signaling of a varicelloviral factor across the endoplasmic reticulum membrane induces destruction of the peptide-loading complex and immune evasion. *J Biol Chem*, 2008, 283(19): 13428-36
- [37] 海力曼·衣拉洪, 海来提·居来提, 伊力木努尔·甫拉提, 等. MHC-I类分子抗原呈递相关蛋白与乙肝相关性研究. *新疆医科大学学报*, 2010, 33(22): 124-7
- [38] Zhao Q, Liu Y, Dong W, et al. Genetic variations of TAP1 gene exon 3 affects gene expression and *Escherichia coli* F18 resistance in piglets. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6): 11161-71
- [39] Sun N, Liu D, Chen H, et al. Localization, expression change in PRRSV infection and association analysis of the porcine TAP1 gene. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(1): 49-58
- [40] Gujar S, Dielschneider R, Clements D, et al. Multifaceted therapeutic targeting of ovarian peritoneal carcinomatosis through virus-induced immunomodulation. *Mol Ther*, 2013, 21(2): 338-47
- [41] 闵伟琪, 施桂英. 抗原处理相关转运体(TAP)基因多态性与自身免疫性疾病. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 2000, 21(4): 206-12
- [42] 武丽君, 库尔班江, 滕玉芬, 等. TAP基因多态性与维吾尔族人群类风湿关节炎的相关性. *川北医学院学报*, 2006, 21(6): 508-10
- [43] Dai D, Chen Y, Ru P, et al. Significant association between TAP2 polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Diagn Pathol*, 2014, 9(1): 129
- [44] Ramos PS, Langefeld CD, Bera LA, et al. Variation in the ATP-binding cassette transporter 2 gene is a separate risk factor for systemic lupus erythematosus within the MHC. *Genes Immun*, 2009, 10(4): 350-5
- [45] Kamei H, Masuda S, Nakamura T, et al. Association of transporter associated with antigen processing (TAP) gene polymorphisms in donors with acute cellular rejection in living donor liver transplantation. *J Gastrointest Liver Dis*, 2013, 22(2): 167-71
- [46] Haga E, Endo Y, Haruta M, et al. Therapy of peritoneally disseminated colon cancer by TAP-deficient embryonic stem cell-derived macrophages in allogeneic recipients. *J Immunol*, 2014, 193(4): 2024-33