

## · 综述 ·

## 尿酸转运蛋白及其相互作用蛋白在尿酸代谢中的作用研究进展

冯露文 成志锋

哈尔滨医科大学附属第四医院内分泌与代谢病科 150001

通信作者:成志锋, Email:18903602198@163.com

**【摘要】** 尿酸的重吸收和排泄依赖尿酸转运蛋白的作用,人体内尿酸转运蛋白数目众多,如葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT9)、有机阴离子转运体 1 (OAT1)、尿酸盐转运蛋白 1 (URAT1) 等,但单一尿酸转运蛋白的错义翻译很少直接导致高尿酸血症的发生,尿酸转运蛋白的相互作用蛋白,如跨膜整合蛋白 2B (ITM2B)、乙醛脱氢酶 16 家族 A1 (ALDH16A1)、PDZ 结构域蛋白 1 (PDZK1) 等在高尿酸血症的发生、发展过程中同样有着举足轻重的地位。因此不仅仅研究单一尿酸转运蛋白的错义翻译,同时关注尿酸转运蛋白及其相互作用蛋白在尿酸代谢中的作用,有利于更加深入了解高尿酸血症的发病机制。

**【关键词】** 高尿酸血症;尿酸转运蛋白;蛋白质相互作用

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200608-06017

### Research progress on the role of uric transporters and its protein interaction in uric acid metabolism

Feng Luwen, Cheng Zhifeng. Department of Endocrinology and Metabolism, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Cheng Zhifeng, Email:18903602198@163.com

**【Abstract】** The reabsorption and excretion of uric acid depends on the action of uric acid transporter. There are many uric acid transporters in the human body, such as GLUT9, OAT1, URAT1, etc. However, the missense translation of a single uric acid transporter rarely directly leads to the occurrence of hyperuricemia. The interacting proteins of transporters, such as ITM2B, ALDH16A1, PDZK1, etc. also play a pivotal role in the occurrence and development of hyperuricemia. Therefore, not only studying the missense translation of a single uric acid transporter, but also paying attention to the role of uric acid transporter and its interacting proteins in uric acid metabolism will help to understand the pathogenesis of hyperuricemia.

**【Keywords】** Hyperuricemia; Uric transporter; Protein interaction

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200608-06017

近年来高尿酸血症的患病率不断攀升,有报道称在国内不同地区其患病率达 5.0% ~ 23.5%,高尿酸血症患者高血压、糖尿病、肥胖、慢性肾病、心肌梗死和中风的发病风险均显著高于正常人,心血管疾病导致的死亡率也明显增加<sup>[1]</sup>,其给社会经济带来负担的同时,也给患者带来了难以承受的痛苦。高尿酸血症是一种复杂的、异质性高的代谢性疾病,有研究报道,经全基因组关联分析已检出多个致高尿酸血症的易感基因<sup>[2]</sup>,其中 *SLC2A9*、*SLC22A6*、*SLC22A11*、*SLC22A12* 与编码尿酸重吸收转运蛋白有关<sup>[3,4]</sup>,*SLC17A1*、*SLC17A3* 与编码尿酸排泄转运蛋白有关,它们错义翻译出结构或功能有缺陷的尿酸转

运蛋白会导致高尿酸血症的发生<sup>[4-6]</sup>。疾病可仅仅因为单个蛋白的错义翻译发生,如白化病、苯丙酮尿症等多种单基因遗传病。但对于大多数疾病来说,其发病机制更加复杂,一般需要多种蛋白质通过蛋白亚基聚和、分子识别、多酶复合体等方式的相互作用共同完成。人体内尿酸转运蛋白数目众多,但很少因为单一蛋白的错义翻译致使患者罹患高尿酸血症,尿酸转运蛋白与其他蛋白质的相互作用在高尿酸血症的发生、发展过程中同样也有着举足轻重的地位<sup>[7]</sup>。本文整理了尿酸转运蛋白及其相互作用蛋白在尿酸代谢中作用的最新进展,为下一步预防和治疗高尿酸血症提供全新思路。

## 1 尿酸相关转运蛋白

1.1 *SLC2A9*/葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT9) GLUT9 由 *SLC2A9* 编码, 定位于 4p15.3-p16, 是一种高通量的尿酸转运蛋白, 它可以通过转运葡萄糖增强尿酸在肾脏的重吸收作用, 是机体内尿酸保持稳态的主要调节剂。GLUT9 最早被认为是一种葡萄糖转运体, 但随着研究的深入, 发现其对尿酸的转运能力远远超过对葡萄糖的转运能力。一项有关钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂的研究证实, 尿酸盐转运蛋白 1 (URAT1) 和 GLUT9 均具有强大的尿酸转运能力, 但 GLUT9 的尿酸转运能力明显优于 URAT1<sup>[8]</sup>。另有研究发现, 牛磺酸可以通过降低高尿酸血症大鼠肾小管上皮细胞中 GLUT9 的表达量明显降低其血尿酸的浓度<sup>[9]</sup>, 也证明了 GLUT9 对机体血尿酸水平有决定性的影响。

1.2 *SLC22A6*/有机阴离子转运体 1 (OAT1) *SLC* 基因家族包括 65 个家族和 400 多个转运蛋白基因。在人体中, 表达了其中的 52 个, 涵盖超过 395 个基因<sup>[10]</sup>。而其中的成员 *SLC22* 主要在上皮细胞的顶膜和基底外侧膜上表达, 它们主要负责分子在一些器官, 如肾脏、肝脏、心脏和大脑中的转运。由 *SLC22A6* 编码的 OAT1 表达于肾小管上皮细胞基底膜侧。有研究表明, OAT1 表达量的增加可以增加尿液中尿酸的浓度, 降低体内血尿酸的水平, 即 OAT1 促进机体内尿酸盐的排泄<sup>[11]</sup>。另有研究发现, 高尿酸血症小鼠受体相互作用蛋白 3 的表达量升高, 而受体相互作用蛋白 3 可以导致 OAT1 的 mRNA 表达量的降低<sup>[12]</sup>。据此可以推测, 受体相互作用蛋白 3 通过抑制 OAT1 的表达减少尿液中尿酸的排泄, 增加小鼠血尿酸的水平。上述结果均证明 OAT1 在参与机体尿酸稳态中占有一席之地。

1.3 *SLC22A11*/有机阴离子转运体 4 (OAT4) 与 OAT1 具有高度同源性的、由 *SLC22A11* 编码的 OAT4 表达于肾小管上皮细胞顶膜端, 其主要负责肾脏对尿酸的重吸收作用<sup>[13]</sup>。Sakiyama 等<sup>[14]</sup>将高尿酸血症分为 3 类: 肾脏排泄减少型、肾脏超负荷型及混合型。他们的研究发现, OAT4 是一种低亲和性尿酸转运蛋白, 虽然它的作用与其他经典的易感基因相比较微弱, 但其对尿酸排泄减少型高尿酸血症有着至关重要的作用。

1.4 *SLC22A12*/URAT1 URAT1 由 *SLC22A12* 编码, 定位于 11q13, 其在肾近曲小管部位介导有机及无机

阴离子与尿酸的转换, 以达到重吸收尿酸的目的, 对维持机体内尿酸代谢的稳态有至关重要的作用<sup>[15]</sup>。有研究认为, *SLC22A12* 中 2 个位点, 即 rs121907896 和 rs121907892 的突变可以通过降低尿酸的重吸收来降低机体尿酸水平, 减少高尿酸血症发生的风险<sup>[16]</sup>; 同时其位点突变的数量可能还与男女高尿酸血症发生率的差异有关。最新一项研究发现, 尿酸还可能通过 URAT1 直接刺激巨噬细胞产生促炎作用<sup>[17]</sup>, 这与痛风的发生是否有关还需进一步验证。

1.5 结合盒 G 亚家族转运蛋白 2 (ABCG2) ABCG2 定位于染色体 4q22-23, 由 16 个外显子构成, 是一种三磷酸腺苷结合转运蛋白, 主要在肾脏和肠道等排泄器官的组织中表达, 是一种新发现的尿酸盐转运体。与其他转运体相比其基因突变种类较多, 与血尿酸升高和痛风的发生相关性较大。ABCG2 的非同义等位基因变体对早期痛风发作和家族性痛风病史的存在具有显著影响。ABCG2 在肾脏和肠道内的表达对于维持机体尿酸浓度的稳定都有重要作用。有研究表明, 即使肾脏尿酸排泄负荷不重, ABCG2 功能障碍导致肾脏尿酸排泄不足仍可以引起高尿酸血症<sup>[18]</sup>。轻度至重度 ABCG2 功能障碍的患者占早期发作痛风患者的 88.2%。严重 ABCG2 功能障碍明显增加了痛风早期发作的风险<sup>[19]</sup>。遗传性血色素沉着症导致血红素升高, 竞争性结合 p53 蛋白, 导致 ABCG2 表达水平降低, 增加了高尿酸血症的发生危险<sup>[20]</sup>。以上结果均证明 ABCG2 在高尿酸血症及痛风的发病中有重要的地位。

## 2 尿酸转运蛋白的相互作用蛋白对尿酸代谢的影响

2.1 跨膜整合蛋白 2B (ITM2B) 与尿酸转运蛋白的相互作用 ITM2B 是一种普遍表达的 N-糖基化跨膜调节蛋白, N-糖基化修饰在蛋白质折叠、运输等过程中均扮演着重要的角色。有研究证实, ITM2B 在表达 GLUT9 的人近端肾小管上皮细胞中表达, 且二者存在蛋白质相互作用<sup>[21]</sup>。ITM2B 存在的情况下, GLUT9 的尿酸重吸收能力降低了 54% ~ 58%, 提示二者相互作用可以通过抑制 GLUT9 介导的尿酸重吸收而降低高尿酸血症的发生风险。研究将 GLUT9 所有 N 末端敲除, 发现其对于尿酸的转运能力没有明显变化; 且其仍可与 ITM2B 发生蛋白质相互作用, 并被 ITM2B 抑制其对尿酸的重吸收能力。说明 GLUT9 的 N 末端既不是其重吸收尿酸的关键区域,

也不是其与ITM2B蛋白相互作用的位点。将ITM2B蛋白N末端的Asn-170残基定点诱变为Gln-170,生成N-糖基化突变体ITM2B(N170Q),发现其对GLUT9重吸收尿酸的抑制作用显著降低。说明ITM2B与GLUT9的蛋白相互作用位点位于ITM2B的N末端,而对于GLUT9相互作用位点仍需进一步研究。

**2.2 乙醛脱氢酶 16 家族 A1 (ALDH16A1) 与尿酸转运蛋白的相互作用** ALDH16A1 是醛脱氢酶 (ALDH) 家族的新成员,有长短 2 种剪接变体,包含 2 个 ALDH 域,4 个跨膜域和 1 个卷曲螺旋域,并且在肾脏近曲小管和远曲小管中高表达。基因组分析和血浆代谢组学研究已将ALDH16A1与人类高尿酸血症的发病机制相关联<sup>[22]</sup>。近端小管中转运蛋白的分子特征在进行性肾脏疾病中起重要作用,考虑到ALDH16A1含有跨膜域的结构,且有研究表明其与其他蛋白质相互作用可以影响肾脏对小分子的代谢速率,推测 ALDH16A1 可能通过与其他蛋白质的相互作用影响肾脏对尿酸的排泄。采用转录组测序技术检测敲除ALDH16A1基因的小鼠与野生型小鼠肾脏细胞中与维持机体尿酸稳态有关的转运蛋白的表达水平,发现有 3 种蛋白的表达出现了变化,其中多药耐药相关蛋白基因 4 (ABCC4) 和 SLC16A9 表达量上调,SLC17A3 的表达量下降。分子建模预测 ALDH16A1 可能通过与上述 3 种尿酸转运蛋白发生相互作用,从而影响到其表达来影响机体血尿酸的水平<sup>[23]</sup>。

**2.3 PDZ 结构域蛋白 1 (PDZK1) 与尿酸转运蛋白的相互作用** PDZK1 是一种支架蛋白,可与多个尿酸转运蛋白结合并介导其亚细胞定位。一项研究显示,在人结肠癌细胞 HT-29 和人直肠腺癌细胞 Caco-2 中敲除 PDZK1 基因后,ABCG2 在 mRNA 和蛋白质表达水平上均降低,其中 mRNA 表达降低约 50%。尿酸盐可刺激 PDZK1 和 ABCG2 的表达以增加尿酸的排泄,但细胞敲除 PDZK1 基因后,尿酸盐刺激并不能提高 ABCG2 的表达。二者的同步调节提示 PDZK1 可以通过与 ABCG2 蛋白质相互作用影响 ABCG2 的表达,导致高尿酸血症的发生<sup>[24]</sup>。钠耦合单羧酸盐转运蛋白 (SMCT1) 由 SLC5A8 编码,主要在肾近端小管中表达,其以钠离子依赖的形式运输乳酸、丙酮酸、丁酸等。SMCT1 转运单羧酸盐所形成的浓度梯度可能驱动 URAT1 介导的尿酸盐转运。有研究采用酵母双

杂交从人肾脏 cDNA 文库中筛选出与其存在蛋白质相互作用的 PDZK1<sup>[25]</sup>;并在体外实验中证实 PDZK1 与 SMCT1 的作用位点位于 SMCT1 蛋白 C 末端的 PDZ 序列,当敲除或突变 SMCT1 蛋白 C 末端的 PDZ 序列后,PDZK1 与 SMCT1 的蛋白质相互作用完全消失;同时证明存在 PDZK1 的情况下,SMCT1 的转运能力提高 1.3 倍。PDZK1 与 SMCT1 相互作用可以促进 SMCT1 与 URAT1 的耦合,形成三联体,以此影响机体尿酸水平,这证明 PDZK1 和 SMCT1 的相互作用在肾脏代谢尿酸盐中有重要作用。

**2.4 ALPK1 与尿酸转运蛋白的相互作用** ALPK1 是  $\alpha$  激酶家族的一员,有研究表明,与其野生型小鼠相比,ALPK1 过表达小鼠体内 URAT1 的尿酸重吸收功能明显下降<sup>[26]</sup>。尿酸盐可以刺激人肾近端小管上皮细胞增加 ALPK1 的表达,下调 URAT1 的表达;但当敲除 ALPK1 基因后,尿酸盐就无法降低 URAT1 的表达。这些结果表明,尿酸盐通过上调 HK-2 细胞中的 ALPK1,降低 URAT1 的表达,ALPK1 与 URAT1 的相互作用降低其对尿酸的重吸收作用,增加机体尿酸排泄。

### 3 小结

综上所述, GLUT9、OAT1、OAT4、URAT1、ABCG2 等尿酸转运蛋白的差异表达可以通过减少尿酸排泄或增加尿酸重吸收导致高尿酸血症。而 ITM2B、ALDH16A1、PDZK1、ALPK1 等蛋白可以通过与尿酸转运蛋白发生蛋白质相互作用影响尿酸转运蛋白的表达,从而间接导致高尿酸血症的发生。深入研究尿酸转运蛋白及其相互作用蛋白有利于我们进一步理解高尿酸血症的发病机制,更好地指导临床的预防和治疗工作,并为发现新的药物靶点带来思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Zhang S, Wang Y, Cheng J, et al. Hyperuricemia and cardiovascular disease [J]. Curr Pharm Des, 2019, 25 (6): 700-709. DOI: 10.2174/1381612825666190408122557.
- [2] Tai V, Merriman TR, Dalbeth N. Genetic advances in gout: potential applications in clinical practice [J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31 (2): 144-151. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000571.
- [3] Tin A, Woodward OM, Kao WHL, et al. Genome-wide association study for serum urate concentrations and gout among African

- Americans identifies genomic risk loci and a novel URAT1 loss-of-function allele [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20 ( 20 ) : 4056-4068. DOI:10. 1093/hmg/ddr307.
- [ 4 ] Kolz M, Johnson T, Sanna S, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations [J]. *PLoS Genetics*, 2009, 5 ( 6 ) : e1000504. DOI:10. 1371/journal. pgen. 1000504.
- [ 5 ] Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, et al. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 ( 4 ) : 652-659. DOI: 10. 1136/annrheumdis-2014-206191.
- [ 6 ] Nakayama A, Matsuo H, Nakaoka H, et al. Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:5227. DOI:10. 1038/srep05227.
- [ 7 ] Ying Y, Chen Y, Zhang S, et al. Investigation of serum biomarkers in primary gout patients using iTRAQ-based screening [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36 ( 5 ) : 791-797.
- [ 8 ] Novikov A, Fu Y, Huang W, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316 ( 1 ) : F173-F185. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00462. 2018.
- [ 9 ] Feng Y, Lin S, Zhao X, et al. Taurine inhibited uric acid uptake in HK-2 renal tubular epithelial cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1155:147-154. DOI:10. 1007/978-981-13-8023-5\_13.
- [ 10 ] Hediger MA, Cl  men  on B, Burrier RE, et al. The ABCs of membrane transporters in health and disease ( SLC series ) : introduction [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34 ( 2-3 ) : 95-107. DOI: 10. 1016/j. mam. 2012. 12. 009.
- [ 11 ] Yong T, Chen S, Xie Y, et al. Hypouricemic effects of armillaria mellea on hyperuricemic mice regulated through OAT1 and CNT2 [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46 ( 3 ) : 585-599. DOI: 10. 1142/S0192415X18500301.
- [ 12 ] Wang K, Hu L, Chen JK. RIP3-deficiency attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101 : 617-626. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2018. 02. 010.
- [ 13 ] Engelhart DC, Granados JC, Shi D, et al. Systems biology analysis reveals eight SLC22 transporter subgroups, including OATs, OCTs, and OCTNs [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 ( 5 ) : 1791. DOI: 10. 3390/ijms21051791.
- [ 14 ] Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, et al. A common variant of organic anion transporter 4 ( OAT4/SLC22A11 ) gene is associated with renal underexcretion type gout [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29 ( 2 ) : 208-210. DOI: 10. 2133/dmpk. dmpk-13-nt-070.
- [ 15 ] Tan PK, Liu S, Gunic E, et al. Discovery and characterization of verinurad, a potent and specific inhibitor of URAT1 for the treatment of hyperuricemia and gout [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 ( 1 ) : 665. DOI:10. 1038/s41598-017-00706-7.
- [ 16 ] Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, et al. The effects of URAT1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:20148. DOI:10. 1038/srep20148.
- [ 17 ] Martínez-Reyes CP, Manjarrez-Reyna AN, Méndez-García LA, et al. Uric acid has direct proinflammatory effects on human macrophages by increasing proinflammatory Mediators and bacterial phagocytosis probably via URAT1 [J]. *Biomolecules*, 2020, 10 ( 4 ) : 576. DOI:10. 3390/biom10040576.
- [ 18 ] Matsuo H, Nakayama A, Sakiyama M, et al. ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:3755. DOI:10. 1038/srep03755.
- [ 19 ] Matsuo H, Ichida K, Takada T, et al. Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout [J]. *Sci Rep*, 2013, 3:2014. DOI:10. 1038/srep02014.
- [ 20 ] Ristic B, Sivaprakasam S, Narayanan M, et al. Hereditary hemochromatosis disrupts uric acid homeostasis and causes hyperuricemia via altered expression/activity of xanthine oxidase and ABCG2 [J]. *Biochem J*, 2020, 477 ( 8 ) : 1499-1513. DOI: 10. 1042/BCJ20190873.
- [ 21 ] Mandal AK, Mount DB. Interaction between ITM2B and GLUT9 links urate transport to neurodegenerative disorders [J]. *Front Physiol*, 2019, 10:1323. DOI:10. 3389/fphys. 2019. 01323.
- [ 22 ] Pantouris G, Dioletis E, Chen Y, et al. Expression, purification and crystallization of the novel *Xenopus tropicalis* ALDH16B1, a homologue of human ALDH16A1 [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 304:168-172. DOI:10. 1016/j. cbi. 2019. 03. 009.
- [ 23 ] Charkoftaki G, Chen Y, Han M, et al. Transcriptomic analysis and plasma metabolomics in Aldh16a1-null mice reveals a potential role of ALDH16A1 in renal function [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 276:15-22. DOI:10. 1016/j. cbi. 2017. 02. 013.
- [ 24 ] Chen M, Lu X, Lu C, et al. Soluble uric acid increases PDZK1 and ABCG2 expression in human intestinal cell lines via the TLR4-NLRP3 inflammasome and PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20 ( 1 ) : 20. DOI: 10. 1186/s13075-018-1512-4.
- [ 25 ] Srivastava S, Nakagawa K, He X, et al. Identification of the multivalent PDZ protein PDZK1 as a binding partner of sodium-coupled monocarboxylate transporter SMCT1 ( SLC5A8 ) and SMCT2 ( SLC5A12 ) [J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69 ( 2 ) : 399-408. DOI:10. 1007/s12576-018-00658-1.
- [ 26 ] Kuo TM, Huang CM, Tu HP, et al. URAT1 inhibition by ALPK1 is associated with uric acid homeostasis [J]. *Rheumatology ( Oxford )*, 2017, 56 ( 4 ) : 654-659. DOI: 10. 1093/rheumatology/kew463.

( 收稿日期:2020-06-08 )

( 本文编辑:刘欣 )