

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.030>

· 综述 ·

P4-ATPase 的生物学功能及其与疾病的关系

黄浩峰^{1*}, 孟甜^{2*} 综述 冯杜^{1,2} 审校

(1. 广东医科大学附属第一医院神经病学研究所, 广东 湛江 524000; 2. 广州医科大学基础医学院, 广州 511400)

[摘要] 生物膜磷脂的不对称分布对于保证细胞代谢功能的正常进行至关重要, 而其不对称性的产生和维持受P4型ATP酶(P4-ATPase)的调控。P4-ATPase是一类主动转运生物膜磷脂的蛋白, 也被称为磷脂翻转酶, 可以调控磷脂从细胞膜外侧或细胞器管腔面翻转到胞质面。P4-ATPase与很多生物学功能密切相关, 包括囊泡运输, 细胞凋亡, 红细胞成熟和血液凝固等。近期研究证实P4-ATPase突变或表达异常与很多疾病的发生有关, 如智力障碍、阿尔茨海默病、胆汁淤积症等。深入研究P4-ATPase的生物学功能及其与疾病的关系, 有助于揭示人类相关疾病的潜在治疗靶点。

[关键词] P4-ATPase; 生物膜不对称性; 磷脂翻转酶; 磷脂转运

Biological functions of P4-ATPase and its relationship with diseases

HUANG Haofeng^{1*}, MENG Tian^{2*}, FENG Du^{1,2}

(1. Institute of Neurology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong 524000;

2. School of Basic Medical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511400, China)

Abstract The asymmetric distribution of phospholipids in biofilms is essential for ensuring the normal function of cell metabolism, and its construction and maintenance is regulated by P4-ATPase. P4-ATPase, also known as phospholipid flippases, is a class of proteins that can actively transport or flip phospholipids from the exocyttoplasmic (extracellular or lumen) to the cytoplasmic leaflet of cellular membrane. It is essential for a wide variety of many biology processes, including vesicle transport, apoptosis, erythrocyte maturation, blood coagulation etc. Recently, study has confirmed that mutation or abnormal expression of P4-ATPase is closely associated with the pathogenesis of many diseases, such as mental retardation, Alzheimer disease, cholestasis and so forth. Further study of the biological function of P4-ATPase and its relationship with diseases will help us to find out the potential targets of human for treatment of these diseases.

Keywords P4-ATPase; membrane asymmetry; flippases; phospholipid transport

* 为共同第一作者

收稿日期 (Date of reception): 2020-02-27

通信作者 (Corresponding author): 冯杜, Email: feng_du@foxmail.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (91754115); 中国博士后科学基金 (2018M640770); 广东省自然科学基金 (2020A1515010022)。

This work was supported by the National Natural Science Foundation (91754115), Postdoctoral Science Foundation Grant (2018M640770), and Natural Science Foundation of Guangdong Province (2020A1515010022), China.

P4型ATP酶(class IV P-type adenosine triphosphatase, P4-ATPase)属于P型ATP酶的第四类蛋白家族, 是一类能够主动转运生物膜磷脂的翻转酶, 可以调控生物膜的磷脂从细胞膜外侧或细胞器管腔面翻转到细胞胞质面。近年来, 越来越多研究发现P4-ATPase表达异常或突变与很多疾病的发生密切相关。

1 生物膜的磷脂不对称性

1.1 生物膜磷脂的不对称分布

1925年, 科学家Gorter等^[1]首次提出红细胞的细胞膜是由双层的脂质构成。事实上, 真核细胞及其细胞器表面均被双层磷脂膜包裹, 这些膜结构统称为生物膜。生物膜是由许多不同种类的脂质构成, 其亲水性头部朝向水相, 疏水性尾部避水彼此聚集, 这种两亲性形成了磷脂双分子层, 同时也维持了膜结构的稳定性^[2]。但是, 不同种类的磷脂在生物膜上是不对称分布的, 比如磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)和磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamines, PE)主要分布在细胞膜和细胞器的胞质面, 而磷脂酰胆碱(phosphatidyl choline, PC)和鞘磷脂(sphingomyelin, SM)主要分布在细胞膜外侧或细胞器管腔面^[3]。

1.2 生物膜磷脂不对称性的产生和维持

有3类蛋白涉及磷脂的转运或翻转的进程, 分别是磷脂爬行酶(phospholipid scramblases, PLSCR)、ATP结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC)和P4-ATPases。PLSCR是一类参与Ca²⁺依赖的磷脂爬行运动的蛋白, 故被命名为磷脂爬行酶^[4]。它是一类可转运多种磷脂的双向的脂质转运蛋白, 对于脂质代谢、线粒体结构和功能维护、血液凝固和免疫应答起到重要作用^[5]。ABC是一类通过ATP水解的能量将磷脂从生物膜胞质面转运到细胞膜外侧或细胞器管腔面的膜蛋白, 它的功能涉及到许多生理过程, 如调节脂代谢、免疫应答以及信号转导等^[6-7]。P4-ATPase则与ABC相反, 是一类利用ATP水解的能量调控生物膜的磷脂从细胞膜外侧或细胞器管腔面翻转到生物膜胞质面的蛋白, 这一过程称之为磷脂翻转^[8]。P4-ATPase可维持生物膜磷脂的不对称性, 该功能与很多生物学过程密切相关, 比如囊泡运输、细胞凋亡、红细胞成熟和血液凝固等^[9-10]。

2 P型ATP酶和P4-ATPase

2.1 P型ATP酶

P型ATP酶是一类庞大的蛋白家族, 也是在原核和真核细胞中广泛表达和多次跨膜的膜蛋白^[11]。在大多数情况下, 它们通过ATP提供的能量, 介导阳离子和脂质进行跨生物膜的转运。根据转运的底物不同, P型ATP酶可以系统地分为5个亚家族, 分别是P1~P5类(表1)。其中P1、P2和P3类都被认为是介导阳离子转运的酶, 如转运K⁺, Ca²⁺, Na⁺, H⁺等, 而P4类是可以转运生物膜磷脂且只在真核细胞表达的一类蛋白, P5类的转运底物目前尚未有文献报道^[12]。

表1 P型ATP酶亚家族分类及转运的底物

Table 1 Classification and transport substrates of P-type ATPase subfamily

P型ATP酶家族	亚家族	转运底物
P1	P1A	K ⁺
	P1B	重金属(如Ag ⁺ , Cu ²⁺ , Zn ²⁺)
P2	P2A	Ca ²⁺
	P2B	Ca ²⁺
	P2C	Na ⁺ /K ⁺
	P2D	Na ⁺ , Ca ²⁺
P3	P3A	H ⁺
	P3B	Mg ²⁺
P4	无	磷脂
P5	无	未知

2.2 P4-ATPase的分类

1996年, P4-ATPase家族成员ATP8A1在小牛肾上腺髓质嗜铬细胞中首次被成功纯化^[8], 随后通过体外纯化该类膜蛋白和使用硝基苯恶二唑(nitrobenzoxadiazole, NBD)荧光标记并追踪磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)或磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)等磷脂的方法, 证明该类蛋白具有翻转磷脂的功能, 故亦称为磷脂翻转酶^[13]。P4-ATPase在真核生物中广泛表达, 哺乳动物中P4-ATPase共有15种蛋白, 分为5个亚型: 第一类A(ATP8A1, ATP8A2), 第一类B(ATP8B1, ATP8B2, ATP8B3, ATP8B4, ATP8B5), 第二类(ATP9A, ATP9B), 第五类(ATP10A, ATP10B, ATP10D)和第六类(ATP11A, ATP11B, ATP11C)^[14]。在秀丽隐杆线虫中, 则只有6

种P4-ATPase, 分别是跨膜双性分子转运蛋白1~6(transbilayer amphipath transporter, TAT1~6)^[15]; 在酵母中, 只有5种P4-ATPase, 分别被命名为Drs2p, Neo1p, Dnf1p, Dnf2p和Dnf3p^[16]。研究^[17]表明P4-ATPase能够与细胞周期蛋白50(cell division cycle 50, CDC50)结合, 且只有在CDC50与其存在相互作用时, P4-ATase才能正确折叠以及发挥正常生理功能。但是, 第二类P4-ATPase的ATP9A和ATP9B不结合CDC50, 且其生理功能也不依赖于与CDC50的相互作用^[18]。

3 P4-ATPase的生物学功能

3.1 P4-ATPase与囊泡运输的关系

PS分布不对称可以诱发生物膜弯曲, 而生物膜弯曲在囊泡运输进程中起重要作用, 故猜测生物膜磷脂分布不对称可能影响囊泡运输^[3]。秀丽隐杆线虫中TAT-5的缺失可导致胞外囊泡的出芽受到抑制^[19]。在酵母中Drs2p的敲除会导致披网络蛋白小泡无法形成^[20]。而ATP8A2敲除的小鼠中可以检测到感光细胞外段长度明显变短, 表明在ATP8A2表达缺失的情况下, 感光细胞的内外段之间的囊泡运输减少^[21]。近年研究^[22]发现: ATP9A和ATP9B在哺乳动物细胞中表达的降低会抑制转铁蛋白从内吞体向细胞膜的转运, 而敲低人类肝癌细胞中的ATP9A会导致细胞外泌体释放显著增加^[23]。这些都证实P4-ATPase与囊泡运输过程存在密切的联系。

3.2 P4-ATPase与细胞凋亡的关系

凋亡是细胞自主而有序死亡的过程, 这个过程涉及P4-ATPase的磷脂翻转作用。因为PS会暴露在凋亡细胞膜外表面, 作为被吞噬细胞吞噬的一种信号^[24]。而ATP11C具有将磷脂从细胞膜外侧翻转到细胞膜胞质面的作用, 使PS不暴露在细胞膜外侧从而避免细胞凋亡, 所以ATP11C失活时, 会促进细胞凋亡^[25]。ATP11C并不是唯一防止PS暴露在细胞膜外表面的P4-ATPase, 某些细胞具有与ATP11C相似功能的ATP11A, 可以补偿ATP11C的损失并防止PS暴露在细胞膜外表面^[26]。这证实PS暴露在细胞膜外表面是细胞凋亡的信号, 但P4-ATPase可以抑制凋亡的发生。

3.3 P-ATPase与血细胞的关系

研究^[27]发现P4-ATPase可以将红细胞的细胞膜外侧PS翻转到细胞膜胞质面, 从而维持磷脂分布的不对称性, 维持该不对称性对红细胞的成熟至关重要。如ATP11C敲除小鼠的红细胞被荧光

标志的PS摄取减少, 进而造成红细胞膜表面PS累积, 导致红细胞形态异常和寿命缩短^[28]。另外, ATP11C调控PS的翻转也证明其对免疫细胞的分化起重要作用^[29]。

PS的不对称分布在凝血过程中也极为重要, PS募集在血小板的细胞膜胞质面, 可防止血液凝固^[30]。这种不对称性的维持可能涉及多种P4-ATPase, 运用蛋白质组学在人血小板中鉴定出的P4-ATPase包括ATP8A1, ATP8B2, ATP11A, ATP11B, ATP11C和ATP9B^[31], 但具体的凝血机制还待研究。

4 P4-ATPase与人类疾病

P4-ATPase的主要生理功能是维持生物膜磷脂的不对称性, P4-ATPase功能异常可以引发多种疾病, 表2总结了P4-ATPase的分类及它们的功能异常在人类或小鼠中引发的疾病或病理表现。

4.1 P4-ATPase与神经系统疾病

在有严重智力障碍和肌张力降低的患者中发现了ATP8A2突变^[36]。此外, 在智力低下、小脑性共济失调和平衡失调综合征(cerebellar ataxia, mental retardation and dysequilibrium, CAMRQ)的患者中也检测到了ATP8A2的突变^[38]。在ATP8A2突变的小鼠中检测出了智力障碍、视神经萎缩和听力减弱等症状, 再次验证ATP8A2突变损害神经系统^[37]。Wang等^[48]发现ATP8A2蛋白在视网膜、大脑和睾丸等器官的表达较高, 说明ATP8A2的突变或缺失与神经系统疾病联系密切。而Guissart等^[41]证实ATP8A2的4种变体(M438V, G585V, R588W和Y639C)可导致ATP8A2表达降低, ATP8A2突变引起该蛋白表达的降低可能导致神经元的PS大量暴露在细胞膜外表面, 从而促进神经元凋亡并引起神经系统疾病, 这或许是ATP8A2引起神经系统疾病的机制, 而ATP8A2突变有可能是神经退行性疾病的危险因素。Li等^[49]则报道了阿尔茨海默病与15号染色体上的ATP8B4基因之间存在明显关联, 说明ATP8B4突变的人群可能易患阿尔茨海默病。此外, 有学者^[32]发现青少年自闭症患者的海马和颞叶皮质的ATP8A1表达水平异常增高; 在小鼠体内过表达ATP8A1后, 同样出现了自闭症样的社交行为缺陷, 但ATP8A1缺陷时也可能引起小鼠海马相关的学习记忆功能受损^[33], 表明ATP8A1表达的增高或降低可能会诱发自闭症和智力障碍。另外ATP11B表达降低会导致海马的突触可塑性受损和小鼠学习记忆能力降低, 提示ATP11B表达缺陷也与神经系统疾病密切相关^[46]。

表2 哺乳动物P4-ATPase的分类及功能异常引发的疾病或病理表现

Table 2 Classification of mammalian P4-ATPase and the diseases or pathophysiological characteristics due to P4-ATPase disfunction

分类	P4-ATPase	有关联的相关疾病或病理表现	参考文献
第一类 A	ATP8A1	自闭症	[32]
		学习记忆受损	[33]
		非小细胞型肺癌、子宫内膜癌	[34-35]
	ATP8A2	智力障碍、肌张力降低、视神经萎缩、听力减弱 小脑共济失调、平衡失调综合征	[36-37] [38]
第一类 B	ATP8B1	进行性家族肝内胆汁淤积症、良性复发性肝内胆汁淤积	[39-40]
	ATP8B2	—	
	ATP8B3	—	
	ATP8B4	阿尔茨海默病	[41,49]
		系统性硬化症	[42]
ATP8B5	—		
第二类	ATP9A	—	
	ATP9B	—	
第五类	ATP10A	肥胖、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝	[43]
	ATP10B	—	
	ATP10D	肥胖、高血糖和高胰岛素血症	[44]
第六类	ATP11A	大肠癌	[45]
	ATP11B	学习记忆受损	[46]
	ATP11C	共轭高胆红素血症、非共轭胆汁血症	[47]
		贫血 免疫缺陷病	[28] [29]

4.2 P4-ATPase 与肝胆疾病

ATP8B1主要表达于肝细胞细胞膜,其突变时可引起ATP8B1缺乏症,进而导致肝细胞膜磷脂不对称性的功能消失,降低了肝细胞膜的稳定性和胆汁盐输出泵的能力,导致肝内胆汁淤积,因此ATP8B1缺乏时会引起肝内胆汁淤积^[39]。Klomp等^[40]对进行性家族性肝内胆汁淤积(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)和良性复发性肝内胆汁淤积(benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC)的患者进行基因筛查后,分别检测到30%和41%的ATP8B1突变,表明ATP8B1突变可能会诱发PFIC和BRIC的发生。而ATP8A1的过表达增强了磷脂酰肌醇3激酶和蛋白激酶B的磷酸化,从而减轻了乙醇诱导的肝细胞损伤,也为酒精性肝病的治疗提供线索^[50]。ATP11C蛋白主要在

肝细胞上表达,对肝内胆汁盐的运输起至关重要的作用,当ATP11C表达缺陷时可引起共轭高胆红素血症和非共轭胆汁血症^[47]。

4.3 P4-ATPase 与血液系统疾病

Liou等^[28]的研究表明:小鼠ATP11C突变引起的表达降低会造成红细胞膜表面PS的累积而促进红细胞的凋亡,引起红细胞形态异常和寿命缩短,并导致贫血。此外,ATP11C失活会导致小鼠的B淋巴细胞发育迟缓,其缺乏也会引起前体B淋巴细胞的PS暴露在细胞膜外表面,促进其凋亡,进而可能造成免疫缺陷病^[29]。

4.4 P4-ATPase 与代谢性疾病

Gourh等^[42]在对400位欧裔和非裔美国人的系

统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)患者进行全外显子测序(whole exome sequencing, WES)时发现了ATP8B4基因变异体, 故推测SSc患者的易感性可能与ATP8B4基因相关。

在ATP10A杂合突变的小鼠中发现了肥胖、非酒精性脂肪肝和2型糖尿病^[43]。ATP10D表达异常的小鼠在高脂饮食下容易发生肥胖、高血糖和高胰岛素血症^[44], 这为2型糖尿病和饮食诱发的肥胖症提供了动物病理模型。肥胖犬的内脏脂肪组织中ATP10A的mRNA表达水平是瘦犬的5倍, 这也表明ATP10A参与了饮食引起的肥胖^[51]。此外, 有学者^[52]利用代谢网络重建系统的分析, 推测ATP10A活性的缺失可能会导致易感人群的肥胖。

4.5 P4-ATPase 与肿瘤

癌细胞的高侵袭和迁移是癌症的主要特征之一, 而Dhar等^[34]的研究发现ATP8A1蛋白的过表达会增强癌细胞的侵袭和迁移能力, 从而促进非小细胞型肺癌的进展。ATP8A1也被报道与子宫内膜癌有关联^[35]。

有学者^[45]指出ATP11A在7种大肠癌细胞系中表达增加。大肠癌组织中ATP11A的mRNA的表达高于相应的正常组织。同时, 与低表达的患者相比, ATP11A高表达的患者显示出较低的无病生存率。因此ATP11A表达的增加可能是结直肠癌的独立预测因子。

5 结语

随着对P4-ATPase生物学功能研究的深入, 越来越多的研究证实了P4-ATPase与很多人类疾病的发生发展密切相关, 但仍然存在很多未知的领域需要继续挖掘。例如P4-ATPase如何特异性地识别和转运磷脂底物, P4-ATPase对生物膜不对称性的维持与疾病的发生机制存在哪种潜在联系仍需进一步探究。另外, 研究P4-ATPase功能失调后在病理和生理条件下如何去诱发疾病的产生进而研究其与疾病的关系, 有助于揭示尚未发现的P4-ATPase相关疾病, 并进一步寻找与磷脂转运缺陷有关疾病的治疗方法。

基于目前的研究基础和临床数据, 对P4-ATPase相关疾病的治疗方案进行展望, 提出以下3种可能的治疗方案以供参考。1)由于P4-ATPase相关疾病多数会因为PS过多暴露于细胞膜外表面而导致细胞发生凋亡, 进而引起智力障碍、贫血和免疫缺陷病等疾病, 因此通过抗凋亡药物来缓

解P4-ATPase相关疾病的病理进程可能是最方便和有效的治疗手段, 针对P4-ATPase相关疾病的抗凋亡药物的研发和应用显得极为迫切。2)针对P4-ATPase表达下降导致磷脂翻转功能异常而引起的疾病, 运用将缺失蛋白的mRNA导入细胞质进行转录表达的mRNA治疗方法, 能够在疾病发生后补充缺失蛋白, 通过维持机体正常的P4-ATPase水平或许可以达到治疗的目的。3)P4-ATPase相关疾病主要是由于基因突变导致的蛋白表达缺陷或异常引起, 通过基因治疗剔除和修复突变的基因可以在源头上阻断该疾病的进程, 如何利用好基因治疗来实现P4-ATPase相关疾病的治愈是未来重点研究和探讨的问题。因此, 抗凋亡治疗、mRNA治疗和基因治疗可能在未来治疗P4-ATPase相关疾病中发挥良好的应用前景。

参考文献

1. Gorter E, Grendel F. On bimolecular layers of lipoids on the chromocytes of the blood[J]. *J Exp Med*, 1925, 41(4): 439-443.
2. 徐国恒. 细胞膜的双层磷脂结构与功能[J]. *生物学通报*, 2006, 41(9): 11-14.
XU Guoheng. Structure and function of bilayer phospholipids in cell membrane[J]. *Bulletin of Biology*, 2006, 41(9): 11-14.
3. Takada N, Naito T, Inoue T, et al. Phospholipid-flipping activity of P4-ATPase drives membrane curvature[J]. *EMBO J*, 2018, 37(9): e97705.
4. 韩玉, 高丽丽, 胡文静, 等. 磷脂爬行酶的基因结构、进化、功能和分布[J]. *中国细胞生物学学报*, 2016, 38(9): 1152-1162.
HAN Yu, GAO Lili, HU Wenjing, et al. Gene structure, evolution, distribution and function of phospholipid scramblase[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2016, 38(9): 1152-1162.
5. Herate C, Ramdani G, Grant NJ, et al. Phospholipid scramblase 1 modulates FcR-mediated phagocytosis in differentiated macrophages[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0145617.
6. Lane TS, Rempe CS, Davitt J, et al. Diversity of ABC transporter genes across the plant kingdom and their potential utility in biotechnology[J]. *BMC Biotechnol*, 2016, 16(1): 47.
7. 郝红建, 广敏, 徐佳佳, 等. ABC转运蛋白介导离子跨膜运输的研究进展[J]. *安徽农业大学学报*, 2019, 46(3): 419-495.
GAO Hongjian, GUANG Min, XU Jiajia, et al. Research progress of ABC transporter mediated ion transmembrane transportation[J]. *Journal of Anhui Agricultural University*, 2019, 46(3): 419-495.
8. Hiraizumi M, Yamashita K, Nishizawa T, et al. Cryo-EM structures capture the transport cycle of the P4-ATPase flippase[J]. *Science*, 2019, 365(6458): 1149-1155.

9. Roland BP, Graham TR. Decoding P4-ATPase substrate interactions[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2016, 51(6): 513-527.
10. Roland BP, Graham TR. Directed evolution of a sphingomyelin flippase reveals mechanism of substrate backbone discrimination by a P4-ATPase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(31): E4460-E4466.
11. Longhin E, Grønberg C, Hu Q. Isolation and characterization of Nanobodies against a Zinc-transporting P-type ATPase[J]. *Antibodies (Basel)*, 2018, 7(4): 39.
12. Chen W, Si GY, Zhao G, et al. Genomic comparison of the P-ATPase gene family in four cotton species and their expression patterns in *Gossypium hirsutum*[J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1092.
13. Miyano R, Matsumoto T, Takatsu H, et al. Alteration of transbilayer phospholipid compositions is involved in cell adhesion, cell spreading, and focal adhesion formation[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(14): 2138-2145.
14. Tone T, Nakayama K, Takatsu H, et al. ATPase reaction cycle of P4-ATPase affects their transport from the endoplasmic reticulum[J]. *FEBS Lett*, 2020, 594(3): 412-423.
15. Lyssenko NN, Miteva Y, Gilroy S, et al. An unexpectedly high degree of specialization and a widespread involvement in sterol metabolism among the *C. elegans* putative aminophospholipid translocases[J]. *BMC Dev Biol*, 2008, 8: 96.
16. Yamamoto T, Fujimura-Kamada K, Shioji E, et al. Cfs1p, a novel membrane protein in the PQ-Loop family, is involved in phospholipid flippase functions in yeast[J]. *G3 (Bethesda)*, 2017, 7(1): 179-192.
17. Timcenko M, Lyons JA, Janulienė D, et al. Structure and autoregulation of a P4-ATPase lipid flippase[J]. *Nature*, 2019, 571(7765): 366-370.
18. Tone T, Nakayama K, Takatsu H, et al. ATPase reaction cycle of P4-ATPases affects their transport from the endoplasmic reticulum[J]. *FEBS Lett*, 2020, 594(3): 412-423.
19. Wehman AM, Poggioli C, Schweinsberg P, et al. The P4-ATPase TAT-5 inhibits the budding of extracellular vesicles in *C. elegans* embryos[J]. *Curr Biol*, 2011, 21(23): 1951-1959.
20. Hanamatsu H, Fujimura-Kamada K, Yamamoto T, et al. Interaction of the phospholipid flippase Drs2p with the F-box protein Rcy1p plays an important role in early endosome to trans-Golgi network vesicle transport in yeast[J]. *J Biochem*, 2014, 155(1): 51-62.
21. Coleman JA, Zhu X, Djaja HR, et al. Phospholipid flippase ATP8A2 is required for normal visual and auditory function and photoreceptor and spiral ganglion cell survival[J]. *Journal of Cell Science*, 2014, 127(Pt 5): 1138-1149.
22. Tanaka Y, Ono N, Shima T, et al. The phospholipid flippase ATP9A is required for the recycling pathway from the endosomes to the plasma membrane[J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(24): 3883-3893.
23. Naik J, Hau CM, Ten Bloemendaal L, et al. The P4-ATPase ATP9A is a novel determinant of exosome release[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0213069.
24. Glassman FY, Schneider JL, Ramakrishnan R, et al. Phosphatidylserine is not just a cleanup crew but also a well-meaning teacher[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(8): 2048-2054.
25. Segawa K, Nagata S. An apoptotic 'eat me' signal: phosphatidylserine[J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(11): 639-650.
26. Segawa K, Yanagihashi Y, Yamada K, et al. Phospholipid flippase enable precursor B cells to flee engulfment by macrophage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(48): 12212-12217.
27. Segawa K, Kurata S, Nagata S. Human type IV P-type ATPases that work as plasma membrane phospholipid flippases and their regulation by caspase and calcium[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(2): 762-772.
28. Liou AY, Molday LL, Wang J, et al. Identification and functional analyses of disease-associated P4-ATPase phospholipid flippase variants in red blood cells[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(17): 6809-6821.
29. Yabas M, Jing W, Shafik S, et al. ATP11C facilitates phospholipid translocation across the plasma membrane of all leukocytes[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146774.
30. Lhermusier T, Chap H, Payrastré B. Platelet membrane phospholipid asymmetry: from the characterization of a scramblase activity to the identification of an essential protein mutated in Scott syndrome[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(10): 1883-1891.
31. Lewandrowski U, Wortelkamp S, Lohrig K, et al. Platelet membrane proteomics: a novel repository for functional research[J]. *Blood*, 2009, 114(1): e10-e19.
32. Kerr DJ, Marsillo A, Guariglia SR, et al. Aberrant hippocampal Atp8a1 levels are associated with altered synaptic strength, electrical activity, and autistic-like behavior[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9): 1755-1765.
33. Levano K, Punia V, Raghunath M, et al. Atp8a1 deficiency is associated with phosphatidylserine externalization in hippocampus and delayed hippocampus-dependent learning[J]. *J Neurochem*, 2012, 120(2): 302-313.
34. Li D, Xu T, Wang X, et al. The role of ATP8A1 in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(7): 7760-7766.
35. Shivakumar M, Miller JE, Dasari VR, et al. Exome-wide rare variant analysis from the DiscovEHR study identifies a novel candidate predisposition genes for endometrial cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 574.
36. Martín-Hernández E, Rodríguez-García ME, Camacho A, et al. New ATP8A2 gene mutations associated with a novel syndrome[J]. *Neurogenetics*, 2016, 17(4): 259-263.
37. Lee S, Uchida Y, Wang J, et al. Transport through recycling endosomes requires EHD1 recruitment by a phosphatidylserine translocase[J]. *EMBO J*, 2015, 34(5): 669-688.
38. McMillan HJ, Telegrafi A, Singleton A, et al. Recessive mutations in ATP8A2 cause severe hypotonia, cognitive impairment, hyperkinetic

- movement disorders and progressive optic atrophy[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 86.
39. Zarenezhad M, Dehghani SM, Ejtehadi F, et al. In-silico evaluation of rare codons and their positions in the structure of ATP8b1 gene[J]. *J Biomed Phys Eng*, 2019, 9(1): 105-120.
40. Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis[J]. *Hepatology*, 2004, 40(1): 27-38.
41. Guissart C, Harrison AN, Benkirane M, et al. ATP8A2-related disorders as excessive cerebellar ataxia[J]. *J Neurol*, 2020, 267(1): 203-213.
42. Gourh P, Remmers EF, Boyden SE, et al. Whole-exome sequencing to identify rare variants and gene networks that increase susceptibility to scleroderma in African Americans[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(10): 1654-1660.
43. Dhar MS, Yuan JS, Elliott SB, et al. A type IV P-type ATPase affects insulin-mediated glucose uptake in adipose tissue and skeletal muscle in mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2006, 17(12): 811-820.
44. Roland BP, Naito T, Best JT, et al. Yeast and human P4-ATPases transport glycosphingolipids using conserved structural motifs[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(6): 1794-1806.
45. Miyoshi N, Ishii H, Mimori K, et al. ATP11A is a novel predictive marker for metachronous metastasis of colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(2): 505-510.
46. Wang J, Li W, Zhou F, et al. ATP11B deficiency leads to impairment of hippocampal synaptic plasticity[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(8): 688-702.
47. de Waart DR, Naik J, Utsunomiya KS, et al. ATP11C targets basolateral bile salt transporter proteins in mouse central hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 161-174.
48. Wang J, Molday LL, Hii T, et al. Proteomic analysis and functional characterization of P4-ATPase phospholipid flippase from murine tissues[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10795.
49. Li H, Wetten S, Li L, et al. Candidate single-nucleotide polymorphisms from a genome-wide association study of Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(1): 45-53.
50. Li Q, Yang Y, Liu Y. Over-expression of ATPase II alleviates ethanol-induced hepatocyte injury in HL-7702 cells[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8372-8382.
51. Roshwalb S, Gorman S, Hurst S, et al. mRNA expression of canine ATP10C, a P4-type ATPase, is positively associated with body condition score[J]. *Vet J*, 2011, 190(1): 173-175.
52. Sigurdsson MI, Jamshidi N, Jonsson JJ, et al. Genome-scale network analysis of imprinted human metabolic genes[J]. *Epigenetics*, 2009, 4(1): 43-46.

本文引用: 黄浩峰, 孟甜, 冯杜. P4-ATPase的生物学功能及其与疾病的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(12): 3280-3286. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.030

Cite this article as: HUANG Haofeng, MENG Tian, FENG Du. Biological functions of P4-ATPase and its relationship with diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(12): 3280-3286. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.030