

known as transmissible spongiform encephalopathies (TSEs). New advances in prion research were reviewed focusing on the structural characteristics of the PrP protein. Putative mechanisms for the conversion between PrP<sup>C</sup> and PrP<sup>Sc</sup>, and the factors thought to influence this change, are described. Progress in determining the physiological function of the PrP protein and prospects for diagnosis and treatment are discussed.

**Key words** prion disease, protein misfolding, "protein only" hypothesis

\* This work was supported by a grant from The CAS Knowledge Innovation Grant (KSCX2-SW214-3).

\*\* Corresponding author. Tel: 86-10-64889859, E-mail: zhoujm@sun5.ibp.ac.cn

Received: November 12, 2003 Accepted: January 18, 2004

知识与动态

## 一个新的 ATP 结合盒式转运蛋白

### ——乳腺癌耐受蛋白\*

袁建辉 贺智敏\*\*

(中南大学湘雅医学院肿瘤研究所, 长沙 410078)

ATP 结合盒式 (ATP binding cassette, ABC) 膜转运蛋白超家族因其具有供能 ATP 结合功能区而冠名。目前除渗透性糖蛋白 (permeability glycoprotein, P-gp) 和多药耐受相关蛋白 (multidrug resistance associated protein, MRPs) 外, 最近, 报道了一个新的 ATP 结合盒式膜转运蛋白超家族成员——乳腺癌耐受蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP)。因由 Doyle 等研究者于 1998 年首次从阿霉素加 P-gp 抑制剂维拉帕米诱导形成的乳腺癌耐药细胞株中运用 RNA 指纹技术克隆, 所以命名为乳腺癌耐受蛋白 (BCRP)。同一年, Allikmets 等研究发现其因在胎盘中高度表达而命名为胎盘特异性的 ATP 结合盒式基因 (placenta-specific ATP-binding cassette gene, ABCP)。随后, Miyake 等又从高度耐受米托蒽醌的人类结肠癌细胞系 S1-M1-80 中克隆了此基因, 命名为米托蒽醌耐受相关基因 (mitoxantrone resistance-associated gene, MXR)。系统发育分析发现此基因是 ABC 超家族亚族 G 的第二个成员, 人类基因命名委员会又将此基因命名为 ABCG2。这一新的 ATP 结合盒式转运蛋白拥有 4 种表示方法, 即 BCRP/ABCP/MXR/ABCG2。

人类 BCRP 基因定位于 4q22 区域, 全长为 66 kb, 由 16 个外显子和 15 个内含子构成, 蛋白质产物由 655 个氨基酸残基组成, 与 P-gp 和 MRP 等膜转运蛋白具有羧基端 2 个 ATP 结合区和氨基端至少 12 个跨膜区的结构相比, 其氨基端具有一个 ATP 结合区, 羧基端具有 6 个跨膜区, 大小约为 P-gp 或 MRP 蛋白的一半, 所以又称其为 ABC 半转运蛋白。P-gp 和 MRP 转运功能的形成依赖于二个 ATP 结合区结构的完整性, 它是产生 ATP 酶活性的前提, 推测蛋白质空间结构中仅有一个 ATP 结合区的 BCRP 也需形成功能性二聚体的形式。Sugimoto 等从建立的表达人源 BCRP 的鼠成纤维细胞系 PA317 中研究证实了其从胞内转运出物质的功能依赖于同源二聚体的形成。也有推测, BCRP 功能的实

现可能与其分子伴侣的协助有关, 但迄今未见确切证据。

在人类正常组织表达谱分析中发现, BCRP 在多种组织中都存在表达, 其中在胎盘呈高度表达, 预示着其在表达的正常组织中能行使某些重要的生理功能。如在胎盘中高度表达的 BCRP 可能在维持胎盘屏障功能上起重要作用, 在脑血管内皮细胞中的表达可能与维持血脑屏障的功能有关, 而 BCRP 在细胞质膜、细胞内质网膜及胞内小囊泡膜上的定位研究提示, 其在药物的输出及药物在胞内小囊泡化起作用, 并可促进某些二相药物的代谢, 防止了药物对细胞的毒害。

肿瘤多药耐药性的机理研究揭示多种药物耐受膜转运蛋白参与了此作用, 其中研究较多的有 ABC 超家族成员 P-gp 和 MRPs。BCRP 最早是在乳腺癌耐药细胞系中克隆, 强烈提示其与肿瘤耐药的形成有着密不可分的关联。研究发现 BCRP 在多种肿瘤组织中存在 20% ~ 40% 的不同程度的表达, 且有些伴随有 P-gp、MRP 或 LRP (lung resistance protein, LRP) 的表达, 表达的多样性和复杂性产生了对抗肿瘤药物的耐受。同时, BCRP 所介导的肿瘤抗药种类与 P-gp、MRP 高表达所介导的抗性药物种类存在明显区别, 因相对于 P-gp 等介导的如顺铂、紫杉醇、长春花碱类等典型耐受药物仍然敏感, 所以 BCRP 介导的又称为非典型的多药耐受。研究肿瘤耐药机制的一个重要目的是寻找耐药形成的靶点, 筛选特异性的逆转剂, 提高临床化疗效果。作为一个新的 ABC 超家族膜转运蛋白成员, BCRP 日益成为临床肿瘤化疗耐受逆转的靶点之一。

\* 湖南省自然科学基金资助项目 (02jyy2052)。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 0731-4805447, Fax: 0731-2355041

E-mail: Hezhimin2001@yahoo.com.cn

收稿日期: 2003-07-02, 接受日期: 2003-08-28