苏州医工所在多药耐药蛋白调控机理研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/4805.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

苏州医工所在多药耐药蛋白调控机理研究中取得进展。当生物体遇到药物或化学污染物入侵时，它会应激性地提高自身转化及外排能力，从而尽快将外源物降解或排出体外，从而实现自我保护，这一作用也被称作生物体的外源物抵御作用。由于该作用决定了药物或污染物在体内的停留时间，从而影响了药物药效或化学污染物毒性的发生，因而受到药物学及环境毒理学研究的广泛关注。

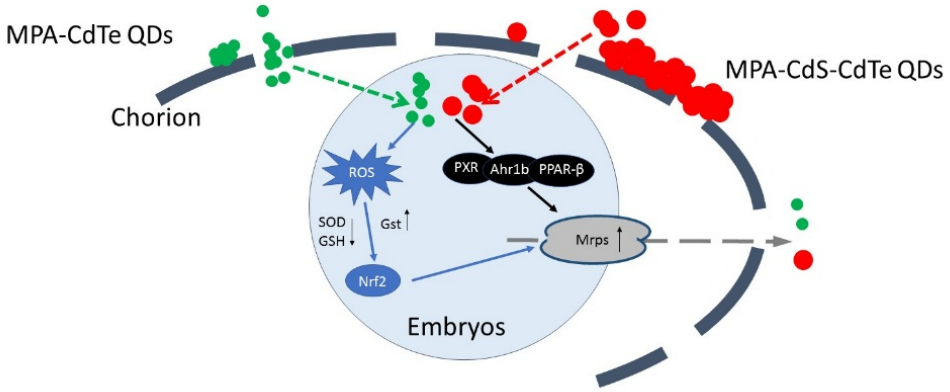
通常，生物体的外源物抵御作用由多个蛋白体系共同完成。其中，ABC转运蛋白(ATP Binding Cassette Transporters)的作用得到了越来越多的重视。该蛋白是一个包含200多种蛋白的超家族，在一系列真核和原核生物中均有表达，且广泛分布于肿瘤、肝脏、肾脏以及血脑屏障等器官组织中，是肿瘤细胞多药耐药、细菌耐药、血脑屏障、胎盘屏障药物抵御以及水生动物污染物毒性抵御的主要原因。特别的，针对癌症病人的化疗处理失败的主要原因即在于ABC转运蛋白家族中的ABCBs(包括Pgp与Bsep等)、ABCCs(如Mrps)及ABCGs(如Bcrp)等蛋白的高表达，使肿瘤细胞具有了较高的药物耐受能力，因此，这些蛋白也被称为多药耐药蛋白。经过长期的研究，科学家已对于ABC转运蛋白的底物识别特性有了系统的认知，但对于机体如何在面临药物或环境污染物入侵时，应激性提高转运蛋白表达水平，从而实现自我保护作用，仍属于未知的状态。

中国科学院苏州生物医学工程技术研究所蛋白质组学中心博士殷建等人以斑马鱼胚胎为模型，以不同修饰环境的碲化镉(CdTe)量子点为可能的环境毒素，研究了胚胎发育早期的自我保护机制。结果表明，斑马鱼胚胎中的ABC转运蛋白介导了量子点的外排作用与解毒作用，从而验证了实验室早期的结论。与此同时，科研人员还发现孕烷X受体(Pregnane X receptor，PXR)等核受体及核因子NF-E2相关因子2(NF-E2-related factor 2，Nrf2)可在胚胎受损时，应激性上调转运蛋白，外排毒性物质实现胚胎自我保护。更重要的在于，上述转录因子先于转运蛋白变化，且变化幅度为转运蛋白的10倍以上。

根据团队前期成果及文献报道，发现转运蛋白的底物广阔，可对从重金属到多环芳烃在内的一系列污染物和紫杉醇、多柔比星等化疗药物进行应激性反应，而转录因子作为其内在的调控因素，具有早期变化和灵敏度更高的特点，因此可被开发用于环境毒性防治及多药耐药肿瘤的治疗中。首先，可通过水生动物中转录因子的灵敏变化，判断环境污染现象的出现。其次，通过靶向转录因子，可能抑制多药耐药现象的出现，实现对于多药耐药肿瘤的治疗。

该研究成果目前已发表在环境毒理学领域期刊Environ Pollution上。

以上工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金面上项目、江苏省产学研前瞻性联合研究项目的支持及国家博士后基金等的资助。



图：量子点诱导斑马鱼胚胎ABC转运蛋白的作用机制，其中，两种量子点在透过胚胎保护膜后，一方面可通过诱导PXR等核受体的表达，另一方面则可通过诱导氧化应激压力损伤，刺激机体Nrf2因子的表达，两条路径构成了机体自我保护的内在机制，并通过上调ABC转运蛋白功能，实现机体外源物防御。

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发