

人的多药耐药基因家族是由MDR1和MDR3组成，二者位于7q21.1，总跨度约230kb，其中MDR1>120kb，MDR3为74kb。其表达产物为一跨膜蛋白p-glycoprotein，通过ATP提供能量，将进入细胞内的多种物质泵出细胞外，从而使细胞对这些物质产生耐药性，多药耐药基因的功能决定了它在肿瘤化疗中的位置而使其成为基因结构、功能和表达、调控研究中的热点。本文采用人的多药耐药基因的全长cDNA为探针，通过与河豚鱼cosmid文库的杂交获得候选克隆，再通过反复杂交验证最终获得9个多药耐药基因的阳性克隆，通过ExoIII系统和shotgun法获得cosmid 124A22的全长序列。采用生物信息学的多种软件系统，对全长序列进行分析、预测。结果表明：河豚鱼基因组中含有至少三个多药耐药基因，以头尾方式相连，在cosmid 124A22中含有两个阅读框架完整的多药耐药基因，全长序列分别为10.8kb和10.2kb，只有人的多药耐药基因的1/7-1/12，但二者的cDNA(exon4-exon28)分别为3732bp和3699bp，与人的3723bp(exon4-exon28)无论在核苷酸水平还是氨基酸水平都表现出较高的同源性，氨基酸水平的同源性分别为75%和76%，其结构也高度保守，包括跨膜结构，功能保守区即核苷酸结合位点高度保守。在这40kb的序列中共包括6.5个基因，基因的平均长度为6kb。这些结果都表明河豚鱼作为一新型模式生物可以在比较基因组学、基因的结构功能和表达调控等方面发挥积极、重要的作用。