

学校编码: 10384

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_

学 号: 200326102

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

ABCA 亚家族在脊索动物中的进化

The evolution of ABCA subfamily in chordates

李 光

指导教师姓名: 王 义 权 教授

专 业 名 称: 生物化学与分子生物学

论文提交日期: 2006 年 7 月 3 日

论文答辩时间: 2006 年 8 月 15 日

学位授予日期: 2006 年 8 月 日

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2006 年 8 月

---

## 厦门大学学位论文原创性声明

兹提交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文产生的权利和责任。

声明人（签名）：李光

2006年8月15日

---

## 厦门大学学位论文著作权使用声名

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

- 1、保密（ ），在            年解密后适用本授权书。
- 2、不保密（√）      （请在以上相应括号内 打“√”）

作者签名：李光

日期：2006 年 8 月 15 日

导师签名：王义权

日期：2006 年 8 月 15 日

中文摘要.....	1
英文摘要.....	3
第一章 脊椎动物 ABCA 亚家族研究背景.....	5
1. ABCA 转运蛋白拓扑结构.....	5
2. ABCA 亚家族基因的进化.....	6
3. ABCA 基因的功能研究.....	9
参考文献.....	12
第二章 ABCA- <i>chr17q24</i> 簇基因在脊椎动物中的进化.....	19
1. 材料和方法.....	19
1.1 ABCA- <i>chr17q24</i> 簇基因鉴定.....	19
1.2 系统分析.....	20
2. 结果.....	21
2.1 脊椎动物 ABCA- <i>chr17q24</i> 簇基因.....	21
2.2 脊椎动物 ABCA- <i>chr17q24</i> 簇基因进化.....	22
2.3 脊椎动物非 ABCA5 基因在倍增后的适应性进化.....	25
3. 讨论.....	27
参考文献.....	28
第三章 ABCA 亚家族在厦门白氏文昌鱼中的进化.....	31
1. 材料、试剂.....	32
2. 方法.....	33
2.1 文昌鱼各组织器官第一链 cDNA 合成.....	33

2.2 文昌鱼 ABCA 基因片段的克隆.....	35
2.3 文昌鱼 ABCA 基因片段的系统分析.....	38
<b>3. 结果.....</b>	<b>39</b>
3.1 组织器官的总 RNA 提取.....	39
3.2 C-NBD 和 N-NBD 区部分片段克隆.....	39
3.3 文昌鱼 ABCA 基因片段的系统分析.....	42
<b>4. 讨论.....</b>	<b>52</b>
参考文献.....	54
<b>第四章 白氏文昌鱼和佛罗里达文昌鱼 ABCA 亚家族的比较.....</b>	<b>57</b>
1. 材料和方法.....	57
2. 结果.....	60
2.1 佛罗里达文昌鱼 ABCA 亚家族基因的鉴定.....	60
2.2 系统分析.....	61
2.3 佛罗里达文昌鱼 ABCA1/4/7 与人 ABCA1、ABCA4 和 ABCA7 的基因结构比较.....	63
2.4 佛罗里达文昌鱼 ABCA1/4/7 及其周围基因与人 ABCA1、ABCA4 和 ABCA7 及其周围基因线性(lineage)比较.....	63
<b>3. 讨论.....</b>	<b>64</b>
3.1 ABCA 亚家族基因进化.....	64
3.2 两种文昌鱼 ABCA 同源基因的距离分析.....	65
3.3 关于全基因组两轮(2R)倍增的探讨.....	66
参考文献.....	67

在读硕士期间发表论文.....	70
致谢.....	71
附件.....	72

厦门大学博硕士论文摘要库

**Contents**

<b>Abstract in Chinese</b> .....	1
<b>Abstract in English</b> .....	3
<b>Chapter 1 General overview of vertebrate ABCA subfamily</b> .....	5
<b>1. The topology of ABCA transporter</b> .....	5
<b>2. The evolution of ABCA subfamily</b> .....	6
<b>3. Functions of ABCA transporters</b> .....	9
<b>References</b> .....	12
<b>Chapter 2 The evolution of <i>ABCA-chr17q24</i> cluster genes in vertebrate</b> .....	19
<b>1. Materials and methods</b> .....	19
1.1 Identification of <i>ABCA-chr17q24</i> cluster genes.....	19
1.2 Phylogenetic analysis.....	20
<b>2. Results</b> .....	21
2.1 The <i>ABCA-chr17q24</i> cluster genes in vertebrate.....	21
2.2 The evolution of the <i>ABCA-chr17q24</i> cluster genes in vertebrate.....	22
2.3 Adaptive diversification after gene duplication in the <i>ABCA-chr17q24</i> cluster.....	25
<b>3. Discussion</b> .....	27
<b>Reference</b> .....	28
<b>Chapter 3 The evolution of ABCA subfamily in Xiamen <i>B. belcheri</i></b> .....	31
<b>1. Materials</b> .....	32

2. Methods.....	33
3. Results.....	39
4. Discussion.....	52
References.....	54
<b>Chapter 4 The comparison of ABCA subfamily between <i>B.belcheri</i> and <i>B. floridae</i>.....</b>	<b>57</b>
1. Materials and methods.....	57
2. Results.....	60
3. Discussion.....	64
References.....	67
Publications.....	70
Acknowledgements.....	71
Appendix.....	72



## 第一章 脊椎动物 ABCA 亚家族研究背景

ABC 转运蛋白(ATP-binding cassette transporters)是广泛分布于真核生物和原核生物中的一个蛋白超家族。大多数 ABC 转运蛋白整合于细胞膜或细胞器膜上,负责不同种类物质的跨膜运输<sup>[1-3]</sup>。ATP 结合框(ATP-binding cassette, 又称为核酸结合区 nucleotide-binding domain, 简称 NBD)是鉴定 ABC 转运蛋白的重要标志,其内有 3 个较为保守的区段(motif): Walker A、Walker B 和 Signature 区(又称 C 区),其中 Walker A 和 Walker B 各由约 8 个氨基酸组成,二者被 90-120 氨基酸分开; Signature 区位于 Walker B 区上游,也由约 8 个氨基酸组成,是 ABC 转运蛋白区别于一般 ATP 结合蛋白如激酶的标志区域。真核生物 ABC 转运蛋白按结构分为两种:全分子转运蛋白(full-transporter)和半分子转运蛋白(half-transporter),前者由 2 个 NBD 和 2 个跨膜区组成,可以独立行使转运功能,后者由单个 NBD 和跨膜区组成,必须形成同源或异源二聚体后才具有转运功能。跨膜区一般由 6-11 个由单个  $\alpha$  螺旋构成的疏水性跨膜区段(transmembrane segment, 简写 TM)组成。与 NBD 相比,跨膜区的保守性较差,因此认为跨膜区决定着 ABC 蛋白的底物特异性<sup>[4]</sup>。

Dean 等人基于蛋白序列的同源性将人的 48 个 ABC 蛋白分为 7 个亚家族: ABCA~ABCG, 又可依次称为 ABC1、MDR/TAP、MRP、ALD、OABP、GCN20 和 White<sup>[1]</sup>。这 7 个亚家族在其它脊椎动物类群中均有发现,但与其他亚家族相比, ABCA 亚家族在进化过程中发生基因倍增和丢失频率较高<sup>[5]</sup>, 另外其成员还表现出较为密切的疾病相关性, 因此得到国内外学者的广泛关注。

### 1. ABCA 转运蛋白拓扑结构

ABCA 为全分子转运蛋白,一级结构从 N 端依次按 TMD-NBD-TMD-NBD 排列(图 1-1)。尽管几种结构简单的细菌 ABC 蛋白和人的半分子蛋白 ABCB1 已经获得晶体结构<sup>[5]</sup>, 但目前对于结构较为复杂的 ABCA 仅限于二级结构的软件预测和生化分析。ABCA4 是整个 ABCA 研究的焦点, 对于其二级结构先前存在着不同的假定模式<sup>[7-9]</sup>, 直到 2001 年, Bungert 等通过生化途径得到了与 Illing 假设<sup>[7]</sup>相一致的结果, 即 ABCA4 的 2 个跨膜区分别由 6 个疏水 TM 组成, 每个跨膜区的前两个 TM 都由一较长的胞外区(exocyttoplasmic domain, ECD)分隔, 每个胞外区上各有 4 个糖基化位点<sup>[10]</sup>。基于当时已有的 ABCA 成员间的序列同源性, 他们推测 ABCA 亚家族的其他成员应该具有与

ABCA4相似的拓扑结构。同年，Tanaka等在对ABCA1的研究中得到了相似的结果，区别在于ABCA1的ECD-1明显大于ECD-2，并且TM1可能在蛋白的后续加工过程中被信号肽酶剪掉<sup>[11]</sup>。随后对克隆到的ABCA其他成员拓扑结构的研究结果应验了Bungert的假设<sup>[12-15]</sup>，并且进一步发现与ECD-2相比，不同成员间ECD-1序列长度差别较大，相似性较差。因此ECD-1的长度直接决定整个蛋白的大小<sup>[12]</sup>，这也使得几个ABCA成员成为整个ABC家族中序列最长的代表，如人的ABCA12和ABCA13分别由2596和5058个氨基酸组成<sup>[13, 15]</sup>。

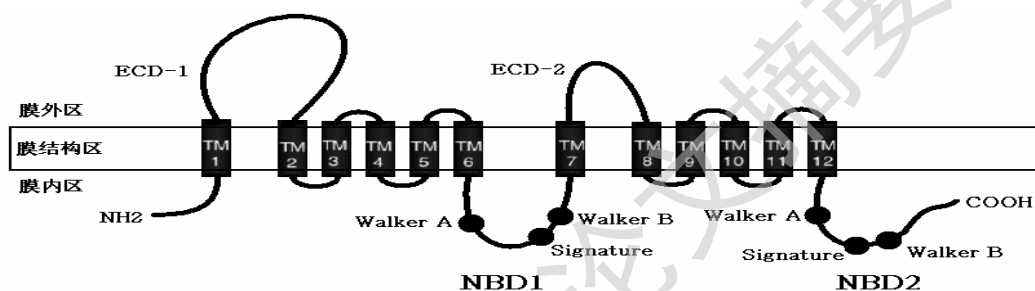


图 1-1 典型ABCA转运蛋白的拓扑结构

注：ECD表示胞外区；TM表示跨膜区段；NBD表示核酸结合区；黑色圆球分别表示Walker A, Walker B和Signature区(仿文献[7])。

## 2. ABCA亚家族基因的进化

与其他亚家族相比，ABCA只发现于多细胞生物<sup>[16]</sup>，并且其基因倍增和丢失的频率最高<sup>[5]</sup>。人的ABCA亚家族由12个成员组成(表1-1)，根据系统关系和基因结构(外显子与内含子分布)，Dean等将它们分为两组，第一组包括7个基因(*ABCA1*、*ABCA2*、*ABCA3*、*ABCA4*、*ABCA7*、*ABCA12*、*ABCA13*)，分布在6条不同的染色体上；第二组包括5个基因(*ABCA5*、*ABCA6*、*ABCA8*、*ABCA9*、*ABCA10*)，它们串联分布在染色体17q24上<sup>[1]</sup>。近几年，先后有两个实验小组先后从小鼠中克隆到4个ABCA3相关的基因(*ABCA14~ABCA17*)<sup>[18, 19]</sup>。因此，我们将ABCA3及其相关基因独立作为一组，这样原先的第一组只包括6个基因，第二组仍为5个基因。

### 2.1 ABCA1、ABCA2、ABCA4、ABCA7、ABCA12及ABCA13

在这一组基因中，除ABCA13只存在于鸟类和哺乳类外，其余5个存在于所有脊椎动物中<sup>[5]</sup>。Broccardo等对当时已知基因结构的ABCA1、ABCA2、ABCA4和ABCA7四个

基因的外显子、内含子结构比较发现，它们在编码NBD和TMD区域上的外显子、内含子结构较为保守<sup>[17]</sup>，尤以*ABCA1*、*ABCA4*和*ABCA7*较为明显(表1-2)。比较*ABCA12*和*ABCA13*的基因结构，也发现两者拥有19个同样大小的外显子。除上述两亚组内部成员间具有相似的基因结构外，6个基因之间也有个别外显子大小相同。系统关系和基因结构的相似或许暗示它们是由同一个祖先拷贝倍增而来。另外硬骨鱼的*ABCA1*和*ABCA4*各发生了一次独立的倍增，产生了各自相关的基因<sup>[5]</sup>。

表 1-1 人的ABCA转运蛋白

基因	别名	染色体位置	氨基酸(aa)	外显子	细胞或亚细胞定位	疾病
<i>ABCA1</i>	<i>ABC1</i>	9q31.1	2261	50	细胞膜	胆固醇积累相关疾病
<i>ABCA2</i>	<i>ABCA2</i>	9q34	2436	48	少突细胞溶酶体外膜	未知
<i>ABCA3</i>	<i>ABC3,ABCC</i>	16p13.3	1704	32	肺部II型泡状细胞片状体外膜	肺部表面活性剂缺陷症
<i>ABCA4</i>	<i>ABCR</i>	1p22.1-p21	2273	50	光感受细胞 ROS 圆盘外膜	视网膜病变相关疾病
<i>ABCA5</i>		17q24	1642	39	溶酶体/内吞体外膜	溶酶体相关疾病
<i>ABCA6</i>		17q24	1617	39	未知	未知
<i>ABCA7</i>		19p13.3	2146	46	细胞膜	未知
<i>ABCA8</i>		17q24	1581	38	未知	未知
<i>ABCA9</i>		17q24	1624	39	未知	未知
<i>ABCA10</i>		17q24	1543	40	未知	未知
<i>ABCA12</i>		2q34	2594	53	角质化细胞片状体外膜	鱼鳞病
<i>ABCA13</i>		7p11-q11	5002	60	未知	未知

注：*ABCA14*~*ABCA17*在人基因组中为假基因，没有列出。

表 1-2 人的 *ABCA1*、*ABCA4*、*ABCA7* 和 *ABCA2* 基因结构比较

	<i>ABCA1</i>	<i>ABCA4</i>	<i>ABCA7</i>	<i>ABCA2</i>
<i>ABCA1</i>				
<i>ABCA4</i>	29		$\bar{X}_1=26$	
<i>ABCA7</i>	28	23		
<i>ABCA2</i>	7	6	7	$\bar{X}_2=6.7$

注：表格内的数值为基因间相同外显子的个数， $\bar{X}_1$ 为*ABCA1*、*ABCA4*和*ABCA7*两两之间相同外显子数目的平均值。 $\bar{X}_2$ 为*ABCA2*分别与*ABCA1*、*ABCA4*和*ABCA7*相同外显子数目的平均值。

## 2.2 *ABCA5*及相关基因

这一组包括5个基因：*ABCA5*及其4个相关基因(*ABCA6*，*ABCA8*，*ABCA9*和*ABCA10*)，它们以头尾相连的形式分布于人的17q24染色体上，具有相似的外显子-内含子结构，清晰地表明它们是基因倍增的产物<sup>[20]</sup>。小鼠的11号染色体上也存在5个与

其同源的基因：*Abca5*、*Abca6*、*Abca8a*、*Abca8b*和*Abca9*，系统分析发现小鼠和人各发生了一次种内特异性的基因丢失<sup>[12]</sup>。这串基因在家鸡(*Gallus gallus*) 中有三个，而在硬骨鱼中只有一个祖先拷贝*ABCA5*<sup>[5]</sup>(图1-2)。

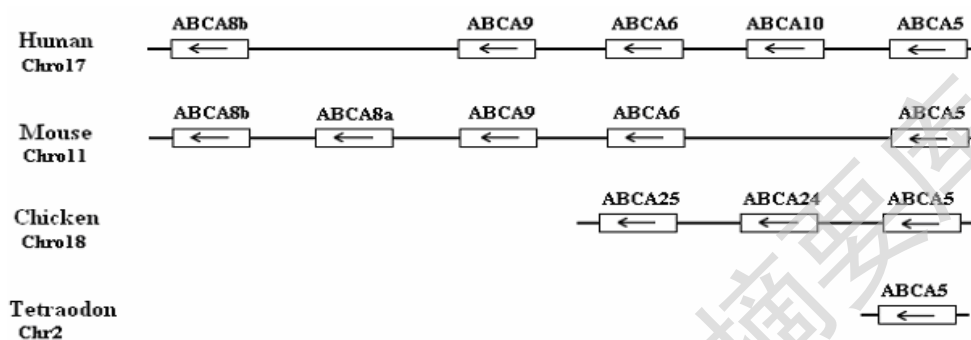


图 1-2 *ABCA5*及其相关基因在人、小鼠、鸡和黑青斑河豚中的比较

注：此图没有按基因组大小比例来画。箭头表示转录方向。

### 2.3 *ABCA3*及相关基因

就目前的资料，这一亚家族应包括*ABCA3*及*ABCA14~ABCA17*等5个基因。其中*ABCA3*存在于所有脊椎动物中<sup>[5]</sup>。Ban等在大鼠(*Rattus norvegicus*)、小鼠(*Mus musculus*)中克隆到*ABCA17*基因，发现其与*ABCA3*同源性最高，并且其在染色体上的位置与*ABCA3*邻近<sup>[18]</sup>(图1-3)，但由正负链分别编码。狗的*ABCA17*与其*ABCA3*在染色体上的分布与大鼠、小鼠一致。Dean等认为人和黑猩猩的*ABCA17*基因已经蜕变成假基因<sup>[5]</sup>，

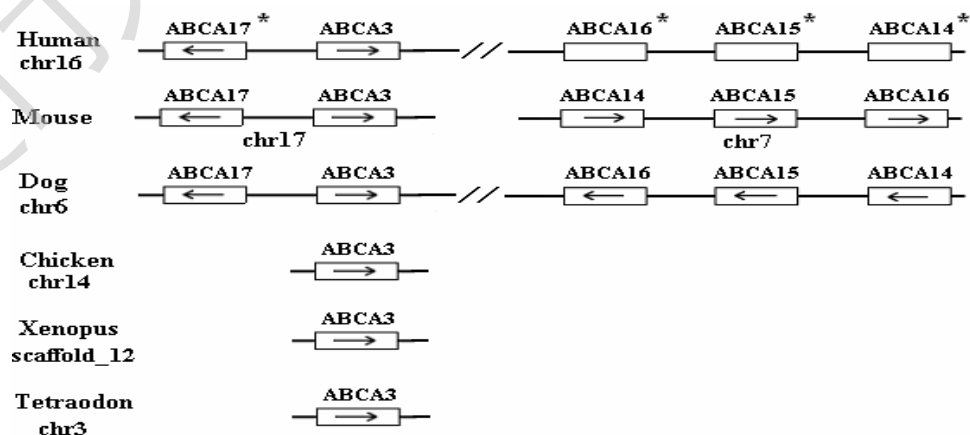


图 1-3 *ABCA3*及其相关基因在几种代表性脊椎动物中的比较

注：此图没有按基因组大小比例来画。箭头表示转录方向。星号表示此基因为假基因。

基因组预测也都发现人和黑猩猩的*ABCA17*基因(序列号: XM\_372609和XM\_523266)因发生移码突变而导致终止密码子的提前出现,但在GenBank却有2段人的*ABCA17*基因的EST序列(序列号: DN831206和DN831205),这些结果说明人的*ABCA17*基因的启动子仍具有活性,但转录产物将会因得不到正确的加工和拼接或翻译的提前终止而不能合成具有功能的蛋白。Chen等<sup>[19]</sup>人在小鼠中克隆到另外3个*ABCA3*相关基因:*ABCA14*、*ABCA15*、*ABCA16*。它们串联分布在染色体7F3上(图1-3),具有相似的基因结构和较高的序列同源性,因而推测是基因倍增的产物。这串基因同样存在于狗和大鼠的基因组中,但在人和黑猩猩中同样变成了假基因<sup>[5, 19]</sup>。另外对小鼠*ABCA3*及相关基因(*ABCA14*~*ABCA17*)的基因结构进行比较,发现除了*ABCA14*~*ABCA16*具有相似外显子-内含子结构外,5个基因之间都表现出几乎同等程度的相似性(表1-3)。除了硬骨鱼外<sup>[5]</sup>,家鸡和非洲爪蟾的基因组中也都只找到了*ABCA3*基因,由此推测*ABCA3*是最原始的拷贝,而其他相关基因是在哺乳动物分化后产生的。

表 1-3 小鼠 *ABCA3* 及其相关基因的基因结构比较

	<i>ABCA14</i>	<i>ABCA15</i>	<i>ABCA16</i>	<i>ABCA17</i>	<i>ABCA3</i>
<i>ABCA14</i>					$\bar{X}_2 = 15.3$
<i>ABCA15</i>	17		$\bar{X}_1 = 15.3$		
<i>ABCA16</i>	16	13			
<i>ABCA17</i>	18	15	16		
<i>ABCA3</i>	15	14	12	17	

注:表格内的数值为基因间相同外显子的个数。 $\bar{X}_1$ 为*ABCA14*~*ABCA16*两两之间相同外显子数目的平均值。 $\bar{X}_2$ 为*ABCA3*及其相关基因两两之间相同外显子数目的平均值。

### 3. *ABCA*基因的功能研究

#### 3.1 *ABCA1*

*ABCA1*在胆固醇的逆向运输过程中发挥重要作用,其基因突变会引起一系列以胞内胆固醇积累为症状的疾病,如丹吉尔疾病(Tangier disease)<sup>[21]</sup>,家族性低 $\alpha$ 脂蛋白血症(familial hypolipoproteinemia)<sup>[22]</sup>和冠心病等。

关于*ABCA1*等进行胆固醇的胞外运输的机制目前存在着2种假设。一种假设认为*ABCA1*通过调节细胞膜的脂环境先将磷脂转移至膜的外层,得以使其能与胞外的载脂蛋白A-I (apoA-I)结合。两者的结合使磷脂从质膜中解离,并伴随着胆固醇的胞外运输<sup>[23]</sup>。相反,另一种假设认为apoA-I与*ABCA1*的胞外区作用激活*ABCA1*将磷

脂和胆固醇向胞外运输<sup>[24]</sup>。转运到胞外的磷脂和胆固醇再与apoA- I 上的受体结合形成初始高密度脂蛋白(High-density Lipoprotein, HDL), 并从ABCA1上解离出来。Fitzgerald等随后的研究更倾向于支持第二种观点, 首先他们发现ABCA1的胞外区ECD-1和ECD-2上的某些位点突变会影响ABCA1与apoA- I 的相互作用<sup>[25]</sup>; 再者使用7种类apoA- I 的两性蛋白与apoA- I 竞争结合和交联反应, 发现所有7种蛋白都能激活胆固醇的胞外运输, 并竞争抑制apoA- I 与ABCA1的结合<sup>[26]</sup>; 最后他们发现位于ABCA1的C端氨基酸为VFVNFA的序列为apoA- I 结合到ABCA1上所必须<sup>[27]</sup>。但奇怪的是这段序列位于胞质区, 并不能与apoA- I 直接相互作用, 因此apoA- I 与ABCA1结合可能受到胞内其他元件与VFVNFA序列作用的调节<sup>[27]</sup>。

### 3.2 ABCA2

ABCA2基因主要表达于脑组织, 编码一种位于溶酶体膜上的糖蛋白<sup>[28, 30]</sup>。序列分析发现, ABCA2含有一段与胆固醇、脂类及类似分子的跨膜运输相关的Lipocalins的序列<sup>[28]</sup>, Kaminski等发现巨噬细胞对胆固醇的吸收可以诱导ABCA2的表达<sup>[29]</sup>。另外, Laing等发现卵巢癌细胞ABCA2的高表达有利于雌二醇氮芥的膜外运输<sup>[31]</sup>。基于以上事实, 说明ABCA2可能在维持中枢神经系统胆固醇和脂类平衡中起重要作用<sup>[28]</sup>。

### 3.3 ABCA3

ABCA3基因主要由肺部组织的II型细胞表达, 其编码的蛋白位于II型细胞内类似溶酶体的环层体(lamellar bodies)外膜上<sup>[32]</sup>。II型细胞负责合成富含脂质的肺表面活性剂, 并将其暂储存在片状体内, 最后分泌到肺泡的表面, 而ABCA3基因某些位点的突变可造成新生儿致命的肺部表面活性剂缺陷症<sup>[33]</sup>。因而ABCA3可能在表面活性剂的磷脂代谢及环层体形成过程中发挥作用<sup>[33]</sup>。

4个ABCA3相关基因都特异性表达于小鼠的睾丸组织<sup>[18, 19]</sup>。原位杂交表明小鼠ABCA17分布于精细胞、输精管, 特别是精母细胞<sup>[18]</sup>。对转染有小鼠ABCA17基因的HEK293细胞研究发现其胞内脂类含量降低, 说明ABCA17在精细胞的脂类代谢过程中发挥作用<sup>[18]</sup>。但对于这4个基因在睾丸组织中的确切功能尚待进一步的研究。

### 3.4 ABCA4

视网膜上棒状和锥形光感受细胞的外侧部分高度特化, 由超过500个膜包裹的圆盘结构组成。ABCA4基因特异性表达于这些圆盘的外侧膜上, 其基因突变与遗传性黄斑部变性(Stargardt)等视网膜病变疾病相关<sup>[34, 35]</sup>。体外实验表明全反式视黄醛

(all-trans-retinaldehyde)能诱导ABCA4的ATP水解酶活性,说明全反式视黄醛可能是ABCA4的特异性底物<sup>[36]</sup>。但Beharry等后来发现ABCA4对N-视黄基-磷脂酰乙醇胺(N-retinylidene-phosphatidylethanolamine)结合能力比对全反式视黄醛的更强,并认为ABCA4负责将N-视黄基-磷脂酰乙醇胺从光感受细胞外侧部分圆盘内输出<sup>[37]</sup>。这一假设与ABCA4基因敲除小鼠经光照后,其光感受细胞外侧部分N-视黄基-磷脂酰乙醇胺含量上升的结果一致<sup>[38]</sup>。但N-视黄基-磷脂酰乙醇胺和磷脂酰乙醇胺所合成的N-视黄基-N-视黄基乙醇胺(N-retinylidene-N-retinylethanolamine, A2E)脂褐质(lipofuscin)是如何在ABCA4基因敲除小鼠的视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)内形成积累的<sup>[38, 39]</sup>,目前还不清楚,可以肯定的是A2E的积累对RPE细胞产生毒副作用<sup>[39]</sup>,并最终导致光感受细胞的病变<sup>[40]</sup>。

### 3.5 ABCA5及其相关基因

ABCA5基因表达于各种组织中,但以睾丸组织为主<sup>[12, 20, 41]</sup>,ABCA5是构成溶酶体膜和内吞体膜的一种膜蛋白<sup>[14]</sup>。ABCA5基因敲除小鼠表现出类似溶酶体病变相关的症状,如水肿,充血等。具体表现为心脏肿胀,进而引起肝脏受损,最后导致心肌梗塞而死亡<sup>[14]</sup>。

巨噬细胞对胆固醇的吸收抑制ABCA6, ABCA9和ABCA10基因的表达,因此它们可能参与维持脂类和胆固醇的平衡<sup>[42-44]</sup>,与它们不同的是ABCA8可能在致癌物质的胞外运输中发挥重要作用<sup>[45]</sup>。所有ABCA5相关基因都表达于各种组织,并且各自呈现出不同的组织特异性<sup>[12, 20]</sup>。

### 3.6 ABCA7

ABCA7基因与其他ABCA基因家族成员中的ABCA1同源性最高,主要表达于外周淋巴细胞、胸腺、脾脏、骨髓等髓样-淋巴(myelo-lymphatic)组织及其他一些组织中,如肺部、肾上腺、大脑、血小板等,而在肝中的表达量较低<sup>[47-49]</sup>。体外实验表明ABCA7能像ABCA1那样与apoA-I结合,并诱导卵磷脂和鞘磷脂的胞外运输<sup>[49-50]</sup>。与ABCA1不同的是,ABCA7可能只有在表达量较高时才能对胆固醇的输出有微弱的促进作用<sup>[50]</sup>。对ABCA1和ABCA7所形成的高密度脂蛋白组成分析发现ABCA1参与形成的HDL有2种:富含胆固醇大颗粒的HDL和胆固醇含量较少的小颗粒HDL,而ABCA7形成的主要是胆固醇含量较少的小颗粒HDL<sup>[51]</sup>,这说明ABCA7与ABCA1在胆固醇的胞外运输中所承担的角色有主次之分。奇怪的是降低小鼠ABCA7表达或敲除小鼠ABCA7都不会影响巨噬细胞对胆固醇和磷脂的输出<sup>[50, 52]</sup>,与野生型唯一的差别是

ABCA7基因缺失的母鼠内脏脂肪、血清及高密度脂蛋白-胆固醇含量略低<sup>[52]</sup>。这些结果说明ABCA7尽管可能在脑和脂肪组织中参与脂肪的代谢，但对小鼠胚胎发育及出生后的生长作用不大<sup>[52]</sup>。

### 3.7 ABCA12、ABCA13

位于ABCA12第一个NBD某些位点的非同义突变引起较为温和的2型板层状鱼鳞病(lamellar ichthyosis, LI2)<sup>[53]</sup>，而移码突变或长片段的缺失导致致命的斑色鱼鳞癣(Harlequin ichthyosis, HI)<sup>[54, 55]</sup>。HI是一种隐性遗传病，患者表皮角质化细胞不能形成正常的片状体(lamellar granules, LG，一种类似于溶酶体的细胞器)和有效的脂类分泌。Akiyama等发现ABCA12定位于正常表皮角质化细胞的LG外膜上，说明ABCA12可能在LG的形成以及表皮角质化细胞脂类的胞外运输过程中发挥重要作用<sup>[55]</sup>。有趣的是，与ABCA12类似，ABCA3定位于肺泡II型上皮细胞的环层体外膜上<sup>[32]</sup>，两者的突变分别导致陆生脊椎动物所特有的肺部<sup>[32]</sup>和皮肤疾病<sup>[53-55]</sup>，而ABCA3和ABCA12存在于所有脊椎动物。对于这种现象有2种解释，一种是水生脊椎动物存在着类似陆生脊椎动物的肺泡II型上皮细胞和表皮角质化细胞或其过渡类型，另一种解释为ABCA3和ABCA12在脊椎动物从水生到陆生后获得了新的适应性功能。ABCA3或许适合于前一种解释，因为硬骨鱼的表面活性剂与哺乳动物肺泡II型上皮细胞分泌的表面活性剂分别由相似的成分组成<sup>[56]</sup>。对于ABCA12适合于那一种解释目前还不清楚。

ABCA13是目前已知最大的ABC转运蛋白，主要表达在人的气管、睾丸和骨髓中<sup>[13]</sup>。ABCA13基因坐落在7p12.3染色体上，这个区域被认为与骨髓增生异常综合症(Shwachman-Diamond syndrome)和INM7疾病相关，因此ABCA13可能是产生这2种疾病的候选基因<sup>[13]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily [J]. J Lipid Res, 2001, 42 (7):1007-1017.
- [2] Klein I, Sarkadi B, Varadi A. An inventory of the human ABC proteins [J]. Biochim Biophys Acta, 1999, 1461(2):237-262.
- [3] Croop JM. Evolutionary relationships among ABC transporters [J]. Methods Enzymol, 1998, 292:101-116.



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库