

学校编码: 10384

分类号密级

学号: 21620121152394

UDC

廈門大學

硕士学位论文

**Yap 调控 ATF6 介导的内质网应激**

**Yap Regulates ATF6-Mediated Unfolded Protein**

**Response**

蔡亚波

指导教师姓名: 周大旺教授

专业名称: 细胞生物学

论文提交日期: 2015 年 4 月

论文答辩时间: 2015 年 5 月

学位授予日期:

答辩委员会主席:

评阅人:

2015 年 5 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈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其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（ ）课题（组）的研究成果，获得（ ）课题（组）经费或实验室的资助，在（ ）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

年 月 日

# 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

## 目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
<b>1.前言.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Hippo 信号通路概述.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Hippo 信号通路成员.....</b>	<b>3</b>
1.2.1 Mst1/2 .....	3
1.2.2 WW45 .....	4
1.2.3 Mob1 .....	5
1.2.4 Lats1/2.....	5
1.2.5 Yap .....	6
1.2.6 TAZ .....	8
1.2.7 TEAD .....	9
<b>1.3 Hippo 信号通路与肿瘤的相关性.....</b>	<b>10</b>
<b>1.4 内质网应激通路概述 .....</b>	<b>10</b>
1.4.1 内质网分子伴侣 (chaperon) .....	11
1.4.2 引发未折叠蛋白应激的药物种类和机制.....	12
1.4.3 PERK 通路 .....	12
1.4.4 ATF6 通路.....	14
1.4.5 IRE 通路 .....	15
<b>1.5 内质网应激调控细胞命运 .....</b>	<b>16</b>
1.5.1 适应性内质网应激.....	16
1.5.2 凋亡性内质网应激.....	17
<b>1.6 未折叠蛋白应激与肿瘤发生发展 .....</b>	<b>17</b>
<b>2.实验材料与amp;方法 .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 实验材料 .....</b>	<b>19</b>
2.1.1 细胞株、菌株和质粒资源.....	19

2.1.2 实验小鼠.....	19
<b>2.2 实验相关药品与试剂 .....</b>	<b>19</b>
2.2.1 基因克隆相关药品与试剂.....	19
2.2.2 与蛋白实验相关药品与试剂.....	20
2.2.3 与 RNA 实验相关药品与试剂 .....	20
2.2.4 与细胞实验相关药品与试剂.....	21
<b>2.3 实验所需的主要仪器与耗材 .....</b>	<b>21</b>
2.3.1 器材与耗材.....	21
<b>2.4 DNA 相关实验和方法.....</b>	<b>22</b>
2.4.1 大肠杆菌感受态细胞的制备和质粒转化.....	22
2.4.2 质粒 DNA 的提取 .....	24
2.4.3 质粒 DNA 的工具酶处理 .....	26
2.4.4 DNA 的回收和纯化 .....	27
<b>2.5 PCR 相关实验 .....</b>	<b>29</b>
2.5.1 普通 PCR 反应 .....	29
2.5.2 突变 PCR 反应 .....	30
2.5.3 Real-Time PCR 反应 .....	32
<b>2.6 细胞相关实验与方法 .....</b>	<b>34</b>
2.6.1 细胞培养.....	34
2.6.2 细胞转染.....	36
2.6.3 慢病毒的包装.....	36
2.6.4 Luciferase 转录活性分析 .....	37
<b>2.7 蛋白质相关实验与方法 .....</b>	<b>38</b>
2.7.1 SDS-PAGE 蛋白电泳 .....	38
<b>2.8 小鼠相关实验 .....</b>	<b>41</b>
2.8.1 小鼠基因型鉴定.....	41
2.8.2 小鼠组织全细胞裂解液的制备方法.....	42
<b>2.9 染色质免疫共沉淀 CHIP .....</b>	<b>43</b>
<b>2.10 流式细胞技术 .....</b>	<b>45</b>
<b>3.结果与分析 .....</b>	<b>46</b>

<b>3.1 Mst1/2 DKO 或 Yap 转基因的肝脏中 ATF6 激活 .....</b>	<b>46</b>
3.1.1 Mst1/2 DKO 的肝脏中 ATF6 激活 .....	46
3.1.2 Yap 转基因的小鼠肝脏中 ATF6 激活 .....	48
<b>3.2 敲低 ATF6 抑制 Yap 引起的内质网应激 .....</b>	<b>49</b>
3.2.1 构建过表达 Yap 和过表达 Yap 同时敲低 ATF6 的 HepG2 细胞系 .....	49
3.2.2 敲低 ATF6 抑制 Yap 引起的 Bip 水平升高 .....	50
3.2.3 流式检测过表达 Yap 同时敲低 ATF6 的 HepG2 细胞中内质网大小 .....	51
<b>3.3 Yap 调控 ATF6 激活的机制 .....</b>	<b>53</b>
3.3.1 Mst1/2 DKO 或 Yap 转基因的肝脏中 S2P 蛋白水平上调 .....	53
3.3.2 Mst1/2 DKO 或 Yap 激活的肝脏中 S2P 的 mRNA 水平升高 .....	54
3.3.3 S2P 基因的启动子区域存在 TEAD 结合序列 .....	56
3.3.4 TEAD 能够与 S2P 的启动子直接结合 .....	57
3.3.5 克隆 S2P 的启动子 .....	58
3.3.6 TEAD 激活 S2P 的启动子 .....	58
3.3.7 Yap 也能够激活 S2P 的启动子 .....	59
3.3.8 Yap 或 TEAD 不能激活 TEAD 结合位点突变的 S2P 启动子 .....	60
<b>3.4 过表达 Yap 的 HepG2 细胞系中 S2P 上调, ATF6 激活 .....</b>	<b>61</b>
<b>4.讨论与展望 .....</b>	<b>63</b>
<b>5.参考文献 .....</b>	<b>65</b>
<b>致谢 .....</b>	<b>78</b>

## Table of contents

<b>Abstract (Chinese)</b> .....	<b>I</b>
<b>Abstract (English)</b> .....	<b>II</b>
<b>1.Introduction</b> .....	<b>II</b>
<b>1.1 Introduction of Hippo pathway</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Componets of Hippo pathway</b> .....	<b>3</b>
1.2.1 Mst1/2 .....	3
1.2.2 WW45 .....	4
1.2.3 Mob1 .....	5
1.2.4 Lats1/2.....	5
1.2.5 Yap .....	6
1.2.6 TAZ .....	8
1.2.7 TEAD .....	9
<b>1.3 Hippo pathway and tumorigenesis</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4 Introduction of UPR</b> .....	<b>10</b>
1.4.1 ER chaperon.....	11
1.4.2 Reagents to induce UPR and its mechanism.....	12
1.4.3 PERK pathway.....	12
1.4.4 ATF6pathway .....	14
1.4.5 IREpathway.....	15
<b>1.5 UPR and cell fate</b> .....	<b>16</b>
1.5.1 Adaptive UPR .....	16
1.5.2 Apoptotic UPR.....	17
<b>1.6 UPR and tumorigenesis</b> .....	<b>17</b>
<b>2. Materials and methods</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1 Materials</b> .....	<b>19</b>
2.1.1 Cell line, strains and plasmid .....	19
2.1.2 Mice .....	19
<b>2.2 Reagents</b> .....	<b>19</b>

---

2.2.1 Reagents about gene cloning .....	19
2.2.2 Reagents about protein experiments .....	20
2.2.3 Reagents about RNA experiments .....	20
2.2.4 Reagents about cell experiments.....	21
<b>2.3 Equipments and consumables.....</b>	<b>21</b>
2.3.1 Equipments and consumables .....	21
<b>2.4 Methods of DNA experiments .....</b>	<b>22</b>
2.4.1 Preparation of competent E.coli and transformation .....	22
2.4.2 DNA extraction .....	24
2.4.3 DNA digestion .....	26
2.4.4 DNA recycle and purification .....	27
<b>2.5 PCR experiments .....</b>	<b>29</b>
2.5.1 General PCR .....	29
2.5.2 Site mutation PCR.....	30
2.5.3 Real-Time PCR .....	32
<b>2.6 Cell experiments.....</b>	<b>34</b>
2.6.1 Cell culture.....	34
2.6.2 Cell transfection.....	36
2.6.3 Package of Lentivirus .....	36
2.6.4 Luciferase assay .....	37
<b>2.7 Protein experiments .....</b>	<b>38</b>
2.7.1 SDS-PAGE.....	38
<b>2.8 Mice experiments .....</b>	<b>41</b>
2.8.1 Genotyping.....	41
2.8.2 Preparation of mice tissue lysate.....	42
<b>2.9 CHIP.....</b>	<b>43</b>
<b>2.10 Flow cytometry.....</b>	<b>45</b>
<b>3. Results and analysis .....</b>	<b>46</b>
<b>3.1 Mst1/2 DKO or Yap activation can activate ATF6.....</b>	<b>46</b>
3.1.1 Mst1/2 DKO in liver activates ATF6 .....	46
3.1.2 YapTg in liver promotes ATF6 activity.....	48



---

<b>3.2 Knockdown of ATF6 inhibits UPR induced by Yap.....</b>	<b>49</b>
3.2.1 Establishment of HepG2 cell with or without Yap overexpression or knockdown of ATF6.....	49
3.2.2 Knockdown of ATF6 blocks Bip upregulation by Yap .....	511
<b>3.3 Mechanism on the regulation of ATF6 by Yap .....</b>	<b>53</b>
3.3.1 S2P is upregulated in Mst1/2 DKO or YapTg liver .....	53
3.3.2 S2P mRNA increment in Mst1/2 DKO or YapTg liver.....	54
3.3.3 TEAD binding site in S2P promoter .....	56
3.3.4 TEAD binds to <i>S2P</i> promoter .....	57
3.3.5 Cloning of <i>S2P</i> promoter .....	58
3.3.6 TEAD activates <i>S2P</i> promoter.....	58
3.3.7 Yap activates S2P promoter .....	59
3.3.8 Yap or TEAD can't activate TEAD binding site mutated <i>S2P</i> promoter.....	60
<b>3.4 S2P level and ATF6 activity are upregulated in Yap overexpression HepG2 cell.....</b>	<b>61</b>
<b>4. Discussion and prospect .....</b>	<b>63</b>
<b>5. Reference.....</b>	<b>65</b>
<b>6. Acknowledgement.....</b>	<b>78</b>

## 摘要

Hippo 信号通路最早在果蝇里发现，是在进化上高度保守的一条激酶级联的通路，当 Hippo 通路的缺失会造成其下游调控因子 Yap 或 Taz 的激活，促进细胞增殖，抑制细胞凋亡，从而导致器官增大和肿瘤产生。此外，大量文献阐述了内质网压力和肿瘤产生具有相关性。本实验室研究表明，Hippo 通路的缺失或 Yap 蛋白的激活会引起内质网应激信号通路的激活和内质网的增大，并通过内质网应激反应导致肝脏器官增大和肿瘤生成。

当 Hippo 激酶，在高等动物的同源物为 Mst1 和 Mst2 激酶的缺失或 Yap 激活时，和内质网应激相关的三条信号通路中有两条是激活的，分别是 PERK 通路和 ATF6 通路。本研究是针对 Mst1/2 激酶的缺失或 Yap 激活导致 ATF6 通路激活的机制展开深入研究。我们研究发现，Mst1/2 激酶的缺失或 Yap 激活时，具有活性的，即经过 S1P 和 S2P 酶切修饰的 ATF6 蛋白水平增加。进一步研究发现，在 Yap 激活时，敲低 ATF6 的水平，会减弱 Yap 激活时所引起的内质网应激和内质网的增大，表明 Yap 是通过 ATF6 调控内质网的大小。我们还发现，在 Yap 激活的情况下，S2P 的转录水平增加，而 Yap 作为转录共激活因子可以和 DNA 结合蛋白 TEAD 相互作用调控 S2P 基因转录。通过荧光素酶转录活性分析和染色质免疫共沉淀实验发现，Yap 和 TEAD 能够增强 S2P 启动子的活性，并且 TEAD 可以直接与 S2P 的启动子相互作用，表明 Yap/TEAD 可以调控 S2P 转录，S2P 蛋白水平升高可以促进 ATF6 的切割从而激活 ATF6 介导的内质网应激。

综上所述，Hippo 通路失活或 Yap 激活所引起的内质网应激和内质网增大依赖激活态 ATF6 水平升高，这一过程的机制是 Yap/TEAD 激活 S2P 基因的转录水平，提高被 S2P 切割后激活的 ATF6 水平，从而调控内质网应激和内质网的大小。

**关键词：**Hippo; Yap; 内质网应激; ATF6

## Abstract

Hippo pathway is an evolutionally conserved kinase cascade. Kinases Mst1 and Mst2 are the mammalian ortholog of Hippo. Absence of Mst1 and Mst2 leads to the activation of its downstream factors, the transcriptional coactivator Yes-associated protein (YAP) and its paralog, TAZ, which will increase cell proliferation, inhibit cell death and ultimately result in liver overgrowth and tumorigenesis. Moreover, previous studies reported that upregulation of Endoplasmic Reticulum (ER) stress response, also called unfolded protein response (UPR). Recently, we found inactivation of Hippo signaling or activation of Yap induces liver growth and tumorigenesis by promoting the UPR signals.

Two of three major UPR signaling pathway such as PERK signaling and ATF6 signaling are activated upon the losses of Hippo signalling. This study is focused on understanding the mechanism of Yap mediated-ATF6 activation. The activation of ATF6 depends on proteinase S1P/S2P-mediated ATF6 cleavage. We found that deletion of Mst1/2 or active Yap promotes ATF6 cleavage and activation. Additionally, mRNA levels of *S2P* was greatly increased by Yap activation. Yap induces the mRNA transcription of its downstream genes through the interaction with DNA binding protein TEAD. Interestingly, *S2P* promoter contain 2 TEAD binding elements, so we hypothesize that Yap/TEAD can regulate *S2P* expression. Luciferase assay and CHIP assay confirmed that Yap/TEAD activates *S2P* transcription. Further work illustrates that ATF6 knockdown abrogates UPR signals and enlarged ER size induced by Yap overexpression, indicating Yap regulates UPR signals and ER size in a ATF6-dependent manner.

In summary, our studies demonstrated that Losses of Mst1/2 or active Yap induce the activation of the ATF6 branch of the UPR signals by promoting *S2P* mRNA expression and S2P-mediated ATF6 cleavage. Hippo signalling regulates ER size through modulating ATF6 activity.

**Keywords:** Hippo; Yap ;Endoplasmic Reticulum stress; ATF

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## 1.前言

### 1.1 Hippo 信号通路概述

Hippo 信号通路是一条进化上保守的激酶级联信号通路，首次是在果蝇中发现的，它通过调控细胞增殖和细胞凋亡控制器官大小。这条信号通路取名于其中的一个关键蛋白激酶 Hippo，而 Hippo 基因缺失会引起组织过度增殖，状如海马 [1]。

在发育生物学中存在一个基础难题，即器官在长到特定大小后为何会停止生长。器官生长在细胞水平上是依赖多个过程的，包括细胞增殖和细胞程序性死亡，而 Hippo 信号通路涉及到抑制细胞增殖和促进细胞凋亡，因此 Hippo 信号通路的发现对阐明器官大小调控机制和肿瘤发生发展的原因具有重要作用 [2-4]。在果蝇中，Hippo 信号通路的核心成员主要包括：Hpo, Sav, Wts, Mts 和 Yki，对应哺乳动物体内的同源蛋白依次为：Mst1/2, WW45, Lats1/2, Mob1A/B 和 YAP [3, 5-9]。Mst1/2 是 Ste-20 蛋白激酶家族的成员，该家族是高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶，调控包括细胞增殖、细胞凋亡等多种细胞应激过程 [3]。Mst1/2 可以磷酸化激活 Lats1/2, Lats1/2 是 BDF-2 相关激酶，可以调控细胞周期和机体的生长发育。另有两个蛋白 WW45 和 Mob1A/B，可以辅助 Lats1/2 的激活。WW45 含有一个 WW 结构域，该结构域的序列中含有高度保守的一个色氨酸和一个脯氨酸 [10, 11]。Mst1/2 可以磷酸化 WW45，后者可作为支架蛋白通过与 Mst1/2 相互作用，促进 Mst1/2 对 Lats1/2 的磷酸化。此外，Mst1/2 还能够磷酸化 Mob1A/B，磷酸化后的 Mob1A/B 可以与 Lats1/2 相互作用增强 Lats1/2 的激酶活性 [12]。激活的 Lats1/2 可以磷酸化 Yap，使 Yap 失活 [9, 13]。Yap 是转录共激活因子，它不能直接结合 DNA，但是可以通过与 DNA 结合蛋白 TEAD 相互作用共同激活下游基因的转录 [14]，例如 cyclin-E，它可以促进细胞分裂；CTGF，即结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor)，是一种高度保守的分泌型蛋白，在细胞的增殖，分化，迁移以及黏附等过程中起到重要的调控作用，同时在诱导血管生成和促进胞外基质合成等

方面 also 具有重要功能<sup>[15]</sup>。因此, Lats1/2 磷酸化失活 Yap 所产生的生长抑制作用, 主要是通过抑制这些促生长因子的转录。被 Lats1/2 磷酸化的 Yap 会与蛋白 14-3-3 结合, 滞留在细胞质中, 因而不能进入细胞核发挥转录共激活功能<sup>[16, 17]</sup>(图 1.1)。

Mst1/2 和 Lats1/2 级联激酶上游调控因子包括跨膜蛋白 Fat, Fat 是非典型钙黏蛋白, 具有受体功能, 但它的配体还不清楚<sup>[18, 19]</sup>。Fat 激活 Hippo 信号通路依赖蛋白 Ex, Ex 可以和蛋白 KIBRA 和 Mer 形成复合体<sup>[20]</sup>。复合体中 Ex 和 Mer 都含有 FERM 结构域, 而 KIBRA 含有 WW 结构域。这一复合体可以和 Hippo 级联激酶相互作用, 使 Hippo 级联激酶定位于细胞膜上而被 Fat 激活<sup>[21-23]</sup>。另有研究表明, G 蛋白偶联受体也是 Hippo 信号通路的上游, 不同的 G 蛋白偶联受体对 Hippo 产生不同的作用<sup>[24]</sup>。

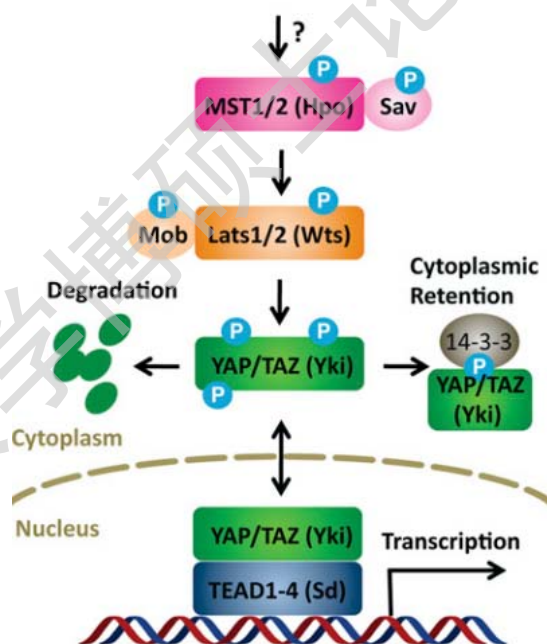


图 1.1 Hippo 信号通路图<sup>[25]</sup>

Fig.1.1 Cartoon of Hippo signaling pathway<sup>[25]</sup>

## 1.2 Hippo 信号通路成员

### 1.2.1 Mst1/2

哺乳动物中, Hippo 同源蛋白是 Mst1 与 Mst2, 属于 STE20 蛋白激酶家族<sup>[2]</sup>。Mst1 和 Mst2 具有高度类似的氨基酸序列, 类似比达 70%, 具有一个氨基酸序列 C 端的 SARAH 结构域, 这一结构域具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性<sup>[26-29]</sup> (图 1.2)。Hippo 通路中, SARAH 结构域也存在于蛋白 WW45 和 RASSF 中, 它们的相互作用依赖于 SARAH 结构域。

有研究表明, Mst1/2 具有抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 抗氧化等功能, 并在胚胎发育过程中具有十分重要的作用<sup>[30]</sup>。Mst1/2 被激活后与构架蛋白 WW45 相互作用, 并磷酸化激活 Lats1/2<sup>[31, 32]</sup>。同时, Mst1/2 也可以使 Mob1A/B 磷酸化; Mob1A/B 磷酸化后<sup>[33]</sup>, 可以增进 Lats1/2 自磷酸化, 从而使 Lats1/2 的激酶活性进一步增强。Lats1/2 激活后可以磷酸化 YAP, 使 Yap 滞留在细胞质中, 失去转录激活功能, 导致细胞增殖受抑制<sup>[34]</sup>。

在胚胎发育方面, 同时敲除 Mst1/2 后, 小鼠会产生胚胎致死性现象<sup>[35]</sup>。科学家在 Mst1/2 条件性敲除小鼠上, 证实了 Mst1/2 在控制细胞分化, 细胞增殖和肿瘤形成等方面的作用。在肝脏中, 特异性双敲除 Mst1/2 能引起肝细胞过度分裂增殖, 最终引发胆管产生肿瘤和肝癌<sup>[36]</sup>。在免疫系统中, 双敲除 Mst1/2 使胸腺中免疫细胞迁移受到抑制, 导致初始 T 细胞滞留胸腺, 此外还发现, 在胸腺中单阳性胸腺细胞量增多, 而外周淋巴系统中淋巴细胞量变少<sup>[37]</sup>。Mst1/2 在肠道中也具有重要功能, Mst1/2 在肠道中特异性敲除后, 引起小肠中的干细胞过度增殖而抑制分化, 造成肠道的异常发育现象, 并伴有肠道肿瘤形成<sup>[38]</sup>。

控制细胞程序性死亡方面, Mst1 被发现具有促进细胞凋亡的功能<sup>[39, 40]</sup>。在凋亡促进蛋白 Fas 的作用下, Caspase3 可以切割 Mst1, 被切割后得到的氨基酸序列会定位到细胞核, 发挥促进细胞凋亡作用<sup>[29, 41, 42]</sup>。Mst1 诱导凋亡功能还可以是组蛋白 H2B 的第 14 位丝氨酸磷酸化来实现<sup>[43]</sup>。除此之外, 当细胞处于过氧化物应激时, Mst1 可以使蛋白 FOXO 中结构域 Forkhead 磷酸化, 被磷酸化的

FOXO 定位细胞核中，促进细胞凋亡。在抗氧化功能方面有研究发现，小鼠肝脏中双敲除 Mst1/2 后，会激活清除 ROS 的抗氧化酶的表达量<sup>[44, 45]</sup>。

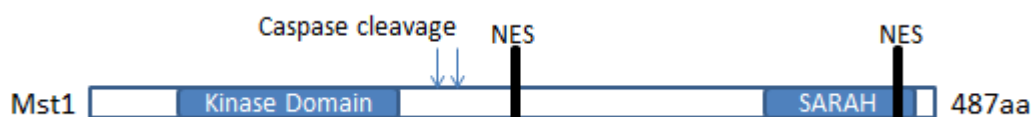


图 1.2 Mst1 结构示意图

Fig.1.2 Schematic representation of Mst1

### 1.2.2 WW45

哺乳动物中，Sav 的同源蛋白为 WW45，是构架蛋白。WW45 的蛋白三级结构中，分布着一个 SARAH 结构域和两个 WW 结构域<sup>[46]</sup>，这两个结构域是 WW45 在 Hippo 信号通路中发挥作用的基础（如图 1.3）。WW45 之所以能和 Lats1/2 相互作用，正是因为 WW 结构域可与含 PPxY 序列作用，而 Lats1/2 便含有该序列；也正因为含有 SARAH 结构域，WW45 能和 Mst1/2 相互作用，WW45 被 Mst1/2 磷酸化后变稳定<sup>[32]</sup>。Mst1 凋亡促进功能在 WW45 过量表达下增强<sup>[47]</sup>。

WW45 与肿瘤发生发展有着密切关系<sup>[6]</sup>。在多种肿瘤中，WW45 基因所在的染色体区域出现移位与缺失等形式的突变，表明 WW45 基因具有抑癌作用<sup>[7]</sup>。在条件性敲除 WW45 的小鼠肝脏中干细胞过度增殖，伴随肝脏变大，最后形成肝癌<sup>[48]</sup>。

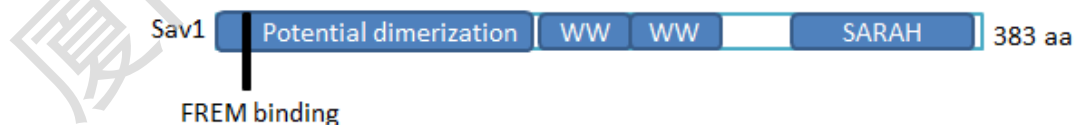


图 1.3 Sav1 结构示意图

Fig.1.3 Schematic representation of Sav1



Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts 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.