

三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 在脑疾病发生发展中的作用 *

欧阳新平^{1, 2)**} 张 敏^{1)**} 何平平^{1, 3)***} 唐艳艳¹⁾ 李 元¹⁾ 唐朝克^{1)***}

¹⁾ 南华大学心血管疾病研究所, 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 生命科学研究中心, 衡阳 421001;

²⁾ 南华大学医学院生理学教研室, 认知与神经系统疾病研究所, 衡阳 421001;

³⁾ 南华大学护理学院, 衡阳 421001)

摘要 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)在脑组织中广泛表达, 它将脑细胞内胆固醇转运给载脂蛋白 E(apolipoprotein E, apoE)及载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, apoA- I)形成高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL), 从而调控脑内胆固醇平衡. 研究表明, ABCA1 与胆固醇代谢相关脑疾病存在密切联系, 包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、创伤性脑损伤(tramatic brain injury, TBI)及脑梗死. 虽然近来在 ABCA1 与相关脑疾病的研究取得了一些进展, 但仍存在许多问题尚未阐明. 本文对 ABCA1 在各种相关脑疾病发生发展中的作用做一综述, 期望为相关脑疾病的治疗寻找新的靶点和方法.

关键词 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1, 阿尔茨海默病, 创伤性脑损伤, 脑梗死

学科分类号 R338, R592

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00139

脑是人体胆固醇含量最多的器官, 并且脑组织中几乎所有胆固醇都由其自身产生. 脑胆固醇平衡对于神经细胞膜的维持及神经髓鞘的形成有重要的作用. 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)在脑胆固醇代谢过程中起重要作用. 在脑组织, ABCA1 主要将胆固醇转运给贫脂的载脂蛋白 E(apolipoprotein E, apoE)及载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, apoA- I)形成高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL). 研究发现, ABCA1 参与了诸多脑疾病的病理生理过程. ABCA1 通过调节胆固醇平衡影响 β 淀粉状蛋白(β -amyloid protein, A β)代谢, 从而参与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)及创伤性脑损伤(tramatic brain injury, TBI)的病理生理学过程. 另外, ABCA1 与脑梗死等疾病也有密切关系. 本文对 ABCA1 在脑疾病发生发展中的作用做一综述, 以期对相关脑疾病的防治提供新的治疗靶点和途径.

1 ABCA1 在脑组织的分布

在脑组织, ABCA1 表达于人和鼠的神经细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞及少突胶质细胞. 在胚胎脑组织, ABCA1 高表达于室管膜(ventricular zone, VZ), 出生后, 在灰质、白质及脉络丛都可检测到 ABCA1^[1]. 猪脑毛细血管内皮细胞(porcine brain capillary endothelial cell, pBCEC)表达 ABCA1. Do 等^[2]研究显示, 在小鼠血脑屏障 pBCEC 上表达 ABCA1, 在正常条件下, 80%的 ABCA1 位于 pBCEC 的基底面(图 1).

* 国家自然科学基金资助项目(81170278, 81070220, 81270269, 30770689), 湖南省科学技术发展计划资助项目(2013FJ3027).

** 共同第一作者.

*** 通讯联系人.

唐朝克. Tel: 0734-8281853, E-mail: tangchaoke@qq.com

何平平. Tel: 0734-8282821, E-mail: hpp-612@163.com

收稿日期: 2013-05-19, 接受日期: 2013-07-11

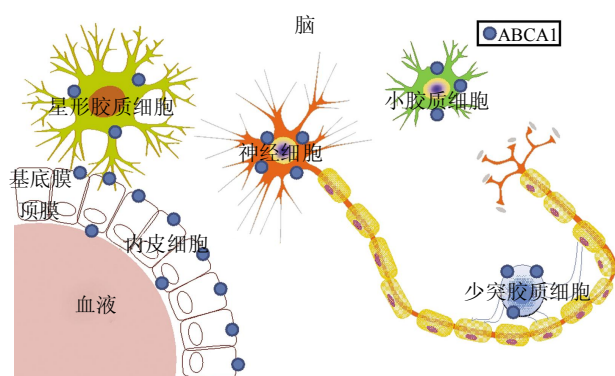


Fig. 1 The distribution of ABCA1 in the brain

图 1 ABCA1 在脑组织中的分布

2 ABCA1 结构及在脑组织中的功能

2.1 ABCA1 结构及功能

ABCA1 是 ABC 超家族中的一种, 其基因于 1994 年被克隆获得. ABCA1 蛋白含有 2 261 个氨基酸, 它是一种完全转运蛋白, 包括左右两个半球, 每个半球由 1 个跨膜域(membrane spanning domains, MSD) 和 1 个 ATP 结合域(nucleotide binding domain, NBD)构成, 每个跨膜域都包括 6 个跨膜 α 螺旋, ATP 结合域包括 Walk A 和 Walk B 两个保守区域, ATP 结合 NBD 为转运物质提供所需能量. ABCA1 主要转运胆固醇和磷脂, 它将细胞内胆固醇和磷脂转运给贫脂的 apoA- I 及 apoE 形成 HDL.

2.2 ABCA1 在脑组织中的功能

在脑组织, ApoE 是 ABCA1 的主要载脂蛋白接受体, 形成新生 HDL 进入脑脊液(cerebro-spinal fluid, CSF). 研究表明, 在神经细胞, ABCA1 除了转运胆固醇和磷脂, 还转运 24(S)- 羟胆固醇^[3]. ABCA1 可以通过防止脂质过多聚集从而保护脑. ABCA1 活性的丧失导致脑组织中 ApoE 蛋白水平下降, 并且贫脂的载脂蛋白也快速地分解, 但是其具体机制尚未阐明. 研究结果表明, 鼠 ABCA1 缺乏会减少脑组织中 ApoE 及 ApoA- I 蛋白的水平, 但是对 ApoA- I 的影响要弱于对 ApoE 的影响^[4]. Stukas 等^[5]研究表明, 一种人工合成的肝 X 受体(liver X receptor, LXR)激动剂 GW3965 促进 ApoE 蛋白生成依赖于 ABCA1, 但其促进 ApoA- I 蛋白

生成不依赖于 ABCA1. ABCA1 参与脑组织中 GW3965 促进 ApoE 蛋白的表达, 其可能的机制是在脑组织中 GW3965 通过 ABCA1 促进 ApoE 酯化, 并增加其蛋白稳定性, 从而减少 ApoE 的分解代谢^[5]. 在 AD 鼠脑组织, ABCA1 上调促使 $A\beta$ 生成和分泌减少, 并通过促进 apoE 脂化增加 $A\beta$ 的清除, 从而改善 AD^[6]. 在 TBI 中, ABCA1 上调降低脑组织 $A\beta$ 水平, 从而改善 TBI 的预后^[7].

3 ABCA1 在脑组织中的调控

3.1 LXR 对 ABCA1 的调控

LXR 是一种氧化固醇激活的核受体, 也是多种细胞内胆固醇含量的感受器. LXR 有两种亚型: LXR α 和 LXR β . ABCA1 是受 LXR 直接调控的靶基因, LXR 激活促进 ABCA1 表达. 无论在体内还是体外实验, LXR 激动剂都诱导 ABCA1 表达, 并且增加胆固醇流出到 ApoA- I 及其他 HDL 接受体^[8-9]. 24(S)- 羟胆固醇是 LXR 的一种天然配体, 研究发现, 24(S)- 羟胆固醇通过激活 LXR 诱导 ABCA1 表达, 从而促进来自脉络丛上皮细胞(CPE)的胆固醇释放入脑脊液^[3, 10]. Kim 等^[11]研究表明, 27- 羟胆固醇能上调人类神经细胞 LXR 靶基因 ABCA1 及 APOE. T0901317 是一种人工合成的 LXR 激动剂, 使用 T0901317 处理新生大鼠的少突胶质细胞可诱导 LXR 靶基因(ABCA1 及 ApoE)表达^[12]. 使用 T0901317 处理 pBCEC, 不仅增加 ABCA1 及 ApoA- I mRNA 水平, 也促进 ABCA1 蛋白表达, 并且使 ApoA- I 分泌到 pBCEC 的顶膜(血液面)^[13](图 2).

3.2 MicroRNA 对 ABCA1 的调控

微小 RNA(microRNA, miRNAs)是一类包含 21~23 个核苷酸序列的小的非编码 RNA, 它们调节蛋白质编码基因的表达. miRNAs 通过结合到它们靶基因的 mRNA(mRNAs), 抑制靶基因 mRNAs 的转录或降解靶基因 mRNAs^[14]. ABCA1 基因有一个长的 3' UTR(>3.3 kb), 这增加了转录后调节的可能, 例如 miRNA 介导的基因抑制. Jackwang 等使用质粒将 miR-106b 转染进体外培养的鼠神经母细胞瘤 Neuro 2a 细胞和海马神经元细胞, 48 h 后进行检测, 结果显示, miR-106b 直接靶向作用于 ABCA1 mRNA 的 3' UTR, 显著减少 Neuro 2a 细胞及海马神经元细胞 ABCA1 蛋白水平, 对 ABCA1 mRNA 水平无影响, 显著降低

ABCA1 介导的胆固醇流出, 这种 miR-106b 对 ABCA1 基因表达的抑制, 其原因是由于 miR-106b 抑制 ABCA1 mRNA 翻译, 而不是增加 ABCA1

mRNA 降解^[15]. 因此, miR-106b 可作为 ABCA1 的一个调节因子, 负性调控 ABCA1 蛋白表达(图 2).

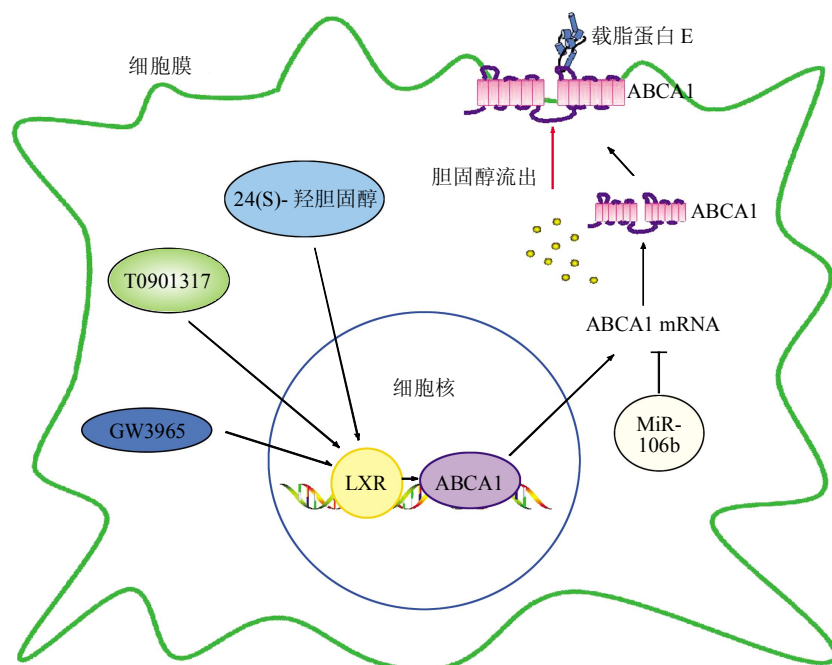


Fig. 2 The regulation of ABCA1 in the brain tissue

图 2 ABCA1 在脑组织中的调控

4 ABCA1 在脑疾病发生发展中的作用

4.1 ABCA1 与 AD

研究表明, 胆固醇代谢异常在 AD 的发病过程中起重要作用, 它可以导致老年痴呆的发生. 一些参与 AD 病理过程的关键因子, 例如淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)、 β 分泌酶 (β -site of APP-cleaving enzyme, BACE1) 和早衰蛋白 (presenilin, PSEN1) 的募集会因胆固醇代谢紊乱而改变^[16]. 胆固醇代谢紊乱与 A β 淀粉样蛋白的沉积均与 AD 的发生发展密切相关, 二者常相伴存在, 且胆固醇代谢异常可加重 A β 沉积^[16]. ABCA1 是调节脑胆固醇平衡的一个重要因子. Akram 等^[17]发现, AD 患者海马脑组织 ABCA1 mRNA 及蛋白质表达高于同年龄对照组, ABCA1 mRNA 表达与老年痴呆症的严重程度、Braak 评分(评价 tau 蛋白缠结程度)以及 A β 斑块密度相关, ABCA1 蛋白表达与老年痴呆症的严重程度和 Braak 得分一致.

Kim 等^[18]发现 AD 患者海马组织 ABCA1 蛋白及 mRNA 水平高于同年龄对照组. 因此, ABCA1 与 AD 之间关系密切.

4.1.1 ABCA1 多态性与 AD. 人类 ABCA1 基因呈单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 改变. 许多研究表明 ABCA1 基因单核苷酸多态性增加 AD 的风险^[19-20]. Rodriguez 等^[21]通过对 372 例西班牙 AD 患者的研究表明, ABCA1 基因编码区多态性 R219K(rs2230806)、I883M、R1587K 及启动子区多态性 C-14T 增加 AD 的风险. Sundar 等^[22]通过美国 992 例晚发型 AD 病例研究 ABCA1 基因多态性 R219K 和 G-17C(rs2740483)的作用, 结果表明女性的 R219K 等位基因携带者表现为 AD 的风险增加. Kolsch 等^[23]研究表明, G-395C 多态性的等位基因与脑脊液 24-羟胆固醇的减少有关. Reynolds 等^[19]通过研究 1 567 例瑞典 AD 病例发现, 单核苷酸多态性 rs2230805 与脑脊液 A β 水平减少有关. 携带 ABCA1 多态性及尼曼匹克 C1 基因的

个体, 以及携带与羟甲基戊二酸辅酶 A 还原酶多态性相联系的 ABCA1 基因多态性的个体, 都会增加 AD 的风险^[24].

4.1.2 ABCA1 缺失与 AD. 在脑组织中, ABCA1 促进胆固醇和磷脂流出到 ApoE, 并且影响载脂蛋白荷脂及脑组织 ApoE 水平. 在两种 APP 过表达的 AD 小鼠 (Tg-SwDI/B 和 APP/PS1 模型) 中, ABCA1 缺失减少脑组织 ApoE 水平^[4]. Zelcer 等^[25]在缺失 LXR α 或 LXR β 的 APP/PS1 小鼠检测脑组织 A β 水平, LXR 缺失导致 ABCA1 和 ApoE 蛋白水平的降低, 并且增加脑组织 A β 水平. 以上结果表明, ABCA1 缺失小鼠出现贫脂 ApoE 及脑组织 ApoE 水平下降, 贫脂 ApoE 增加 A β 沉积. Kim 等^[15]研究证明, 在神经细胞中 miR-106b 通过抑制 ABCA1 蛋白表达及减少胆固醇流出, 从而显著增加 A β 的分泌水平, 其机制是使 A β 产生增加及清除减少.

4.1.3 ABCA1 过表达与 AD.

研究显示 ABCA1 蛋白过表达会影响脑组织 ApoE 和 A β 水平, 进而对 AD 产生影响. 在大鼠和人类转染 APP 的细胞系, LXR 促进 ABCA1 表达, 减少 A β 的生成和分泌^[6]. 在 40 周龄 APP/PS1 小鼠, LXR 促进 ABCA1 和 ApoE 蛋白水平上调, 可改善在物体认知测试中的认知缺陷, 而在 APP/PS1-ABCA1 缺陷小鼠其认知功能缺陷则没有改变. 在 ABCA1 高表达小鼠, 其 A β 沉积显著减

少^[26]. Vanmierlo 等^[27]证实 LXR 激动剂改善 APP/PS1 老年小鼠记忆功能. 为了进一步理解 ABCA1 在 AD 中的作用, Wahrle 等^[28]建立了 ABCA1 过表达的 PDAPP 小鼠模型, 小鼠 12 月龄时, ABCA1 蛋白表达显著增加, A β 沉积显著减少, 并且在 ABCA1 过表达的 PDAPP 小鼠, 其海马 ApoE 水平显著增加, 不溶性 ApoE 比例增加, 并且 ApoE 脂化增加.

在 AD 模型鼠中证实 ABCA1 上调可以减少 A β 在脑组织沉积, 其机制尚未阐明. ABCA1 不能直接转运 A β , 它是胆固醇和磷脂的转运体^[29]. 研究表明, ABCA1 通过影响 ApoE 脂化和脑胆固醇动态平衡, 进而影响 APP 加工和 A β 聚集^[30]. ABCA1 高表达时, 细胞内胆固醇减少导致膜脂筏数量减少, 进入脂筏的 APP 也随之减少, 从而使 A β 生成和分泌减少^[6]. 另外, ABCA1 也影响 A β 的清除. ABCA1 可通过促进 apoE 脂化增加 A β 清除, 其机制可能是脂化 apoE 携带脑组织中 A β 运送到血脑屏障, 将 A β 传递给位于脑毛细血管内皮细胞基底膜的低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LDL receptor-related protein, LRP-1), LRP-1 将 A β 转运至毛细血管内皮细胞内, 再由位于细胞顶膜的三磷酸腺苷结合盒转运体 B1 (ATP binding cassette transporter B1, ABCB1) 转运至血液, 从而将脑组织中 A β 清除至血液^[30-31].

ABCA1 在 A β 的代谢和集聚中起重要作用,

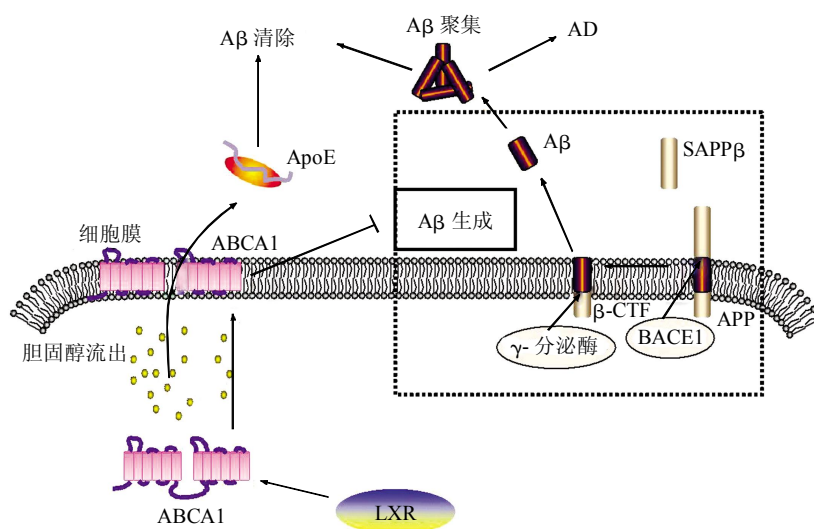


Fig. 3 The relation of ABCA1 and AD

图 3 ABCA1 与 AD 的关系

LXR 促进 ABCA1 的表达, ABCA1 将细胞内胆固醇转出细胞, 细胞内胆固醇减少导致膜脂筏数量减少, 进入脂筏的 APP 也随之减少, 从而使 A β 生成减少. ABCA1 将细胞内胆固醇转运给无脂 apoE, apoE 脂化后可增加 A β 的清除. A β 生成减少及清除增加使其聚集沉积减少, 从而改善 AD.

可以将 ABCA1 作为治疗 AD 的一个潜在靶点. 但 ABCA1、脑组织脂质代谢及 AD 之间的关系非常复杂, 其机制还很不清楚, 需要进一步的研究.

4.2 ABCA1 与脑梗死

脑梗死的病理基础和主要发病因素是动脉粥样硬化, 血脂异常是动脉粥样硬化发生及进展的主要危险因素. 研究表明 LXR 激活增加缺血性脑毛细血管 ABCA1 的表达^[32], 提示 ABCA1 可能与脑梗死存在相关性.

R219K 是最常见的 ABCA1 基因多态性, 欧洲人群约有 16% 携带 R219K. ABCA1 R219K 是第 7 号外显子中的第 1 051 位核苷酸 G 碱基突变为 A 碱基, 219 位精氨酸替换为赖氨酸. Andrikovics 等^[33]通过对匈牙利心脑血管疾病患者研究表明, 在心脑血管疾病患者其 ABCA1 的多态性 R219K 和 V771M 频率降低, 并且这两种多态性对于脑梗死是有益的. Wang 等^[34]研究显示 ABCA1 基因的 R219K 多态性在中国汉族人的动脉粥样硬化脑梗死(atherothrombotic cerebral infarction, ACI)中有保护作用. 但 Pasdar 等^[35]的研究不支持 ABCA1 基因为缺血性中风的一个危险因素. 另外, Yamada 等^[36]通过研究 1362 例日本中风患者证实, ABCA1 的 -14C→T 单核苷酸多态性(rs1800977)可能对于动脉粥样硬化脑梗死的遗传风险是有益的. 因此, ABCA1 与脑梗死之间的关系将需要更多的研究来验证.

4.3 ABCA1 与创伤性脑损伤

创伤性脑损伤被认为是 AD 的一个危险因素, 它增加人和动物脑组织内的 A β 水平. 虽然 A β 水平在 TBI 过程中所起的作用还不清楚, 但是许多实验证明减少 A β 可改善 TBI 的预后^[37]. ABCA1 能通过 apoE 介导的途径增加 A β 的清除. Loane 等^[7]通过使用 T0901317 处理 C57BL/6J TBI 模型小鼠发现, 无论损伤前预处理还是损伤后后处理都增加损伤后 24 h 的 ABCA1 水平, 并且减少损伤后 A β 水平. 这种 A β 减少并不是由于 APP 水平下降或转化为可溶性 A β , 而是由于增加了 A β 清除. 另外, T0901317 也改善 TBI 小鼠运动协调性及减少脑损伤体积. Namjoshi 等^[38]研究显示, GW3965 通过上调脑组织 ABCA1 表达, 增加 apoE 从而减少 A β 40 及 A β 42 水平, 最终促进创伤性脑损伤的恢复. 这些结果说明 LXR 激动剂上调 ABCA1 降低 A β 水平, 并改善脑外伤后的预后^[7].

5 小 结

总的说来, ABCA1 在脑组织中表达广泛, 并且参与了许多脑疾病的病理及病理生理过程, 如 AD、脑梗死、创伤性脑损伤等. 虽然近来研究取得了一些进展, 但还有许多问题亟待解决, 例如, ABCA1 影响脑组织 A β 水平的具体机制是什么? ABCA1 是否会影响 AD 的另一重要病理过程——Tau 病变呢? ABCA1 与脑梗死的明确关系及机制? 还有帕金森氏病、亨廷顿氏病与 AD 同为神经退行性病变, 同样也有胆固醇代谢参与其中, ABCA1 会不会在这些疾病的病理及病理生理过程中起作用呢? 通过进一步研究来回答这些问题, 将为我们全面地了解 ABCA1 在脑疾病中的功能以及防治这些脑疾病提供线索.

ABCA1 的功能研究将为临床脑疾病治疗提供新视角, 特别是其对脑组织胆固醇及 A β 代谢的影响, 将为多种脑疾病的治疗带来许多启示. 目前, ABCA1 在脑疾病中仍有很多未知功能有待进一步研究和探讨, 多种调节机制相互交叉的现象, 也使今后的研究面临更大的挑战. 随着对 ABCA1 在脑疾病中功能的认识加深, 最终将为许多脑疾病的防治提供新靶点.

参 考 文 献

- [1] Tachikawa M, Watanabe M, Hori S, *et al.* Distinct spatio-temporal expression of ABCA and ABCG transporters in the developing and adult mouse brain. *J Neurochem*, 2005, **95**(1): 294-304
- [2] Do T M, Ouellet M, Calon F, *et al.* Direct evidence of abca1-mediated efflux of cholesterol at the mouse blood-brain barrier. *Mol Cell Biochem*, 2011, **357**(1-2): 397-404
- [3] Matsuda A, Nagao K, Matsuo M, *et al.* 24(S)-hydroxycholesterol is actively eliminated from neuronal cells by ABCA1. *J Neurochem*, 2013, **126**(1): 93-101
- [3] Matsuda A, Nagao K, Matsuo M, *et al.* 24(S)-hydr
- [4] Hirsch-Reinshagen V, Maia L F, Burgess B L, *et al.* The absence of ABCA1 decreases soluble ApoE levels but does not diminish amyloid deposition in two murine models of Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 2005, **280**(52): 43243-43256
- [5] Stukas S, May S, Wilkinson A, *et al.* The LXR agonist GW3965 increases apoA-I protein levels in the central nervous system independent of ABCA1. *Biochim Biophys Acta*, 2012, **1821**(3): 536-546
- [6] Sun Y, Yao J, Kim T W, *et al.* Expression of liver X receptor target genes decreases cellular amyloid beta peptide secretion. *J Biol Chem*, 2003, **278**(30): 27688-27694
- [7] Loane D J, Washington P M, Vardanian L, *et al.* Modulation of ABCA1 by an LXR agonist reduces beta-amyloid levels and

- improves outcome after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2011, **28**(2): 225–236
- [8] Calkin A, Tontonoz P. Liver X receptor signaling pathways and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, **30**(8): 513–518
- [9] Saint-Po J, Candela P, Boucau M C, *et al.* Oxysterols decrease apical-to-basolateral transport of A peptides *via* an ABCB1-mediated process in an *in vitro* Blood-brain barrier model constituted of bovine brain capillary endothelial cells. *Brain Res*, 2013, **1517**(6): 1–15
- [10] Fujiyoshi M, Ohtsuki S, Hori S, *et al.* 24S-hydroxycholesterol induces cholesterol release from choroid plexus epithelial cells in an apical- and apoE isoform-dependent manner concomitantly with the induction of ABCA1 and ABCG1 expression. *J Neurochem*, 2007, **100**(4): 968–978
- [11] Kim W S, Chan S L, Hill A F, *et al.* Impact of 27-hydroxycholesterol on amyloid-beta peptide production and ATP-binding cassette transporter expression in primary human neurons. *J Alzheimers Dis*, 2009, **16**(1): 121–131
- [12] Nelissen K, Mulder M, Smets I, *et al.* Liver X receptors regulate cholesterol homeostasis in oligodendrocytes. *J Neuroscience Research*, 2011, **90**(1): 60–71
- [13] Panzenboeck U, Kratzer I, Sovic A, *et al.* Regulatory effects of synthetic liver X receptor- and peroxisome-proliferator activated receptor agonists on sterol transport pathways in polarized cerebrovascular endothelial cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, **38**(8): 1314–1329
- [14] Huntzinger E, Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nat Rev Genet*, 2011, **12**(2): 99–110
- [15] Kim J, Yoon H, Ramírez C M, *et al.* miR-106b impairs cholesterol efflux and increases A β levels by repressing ABCA1 expression. *Experimental Neurology*, 2011, **235**(2): 476–483
- [16] Kim J, Basak J M, Holtzman D M. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2009, **63**(3): 287–303
- [17] Akram A, Schmeidler J, Katsel P, *et al.* Increased expression of cholesterol transporter ABCA1 is highly correlated with severity of dementia in AD hippocampus. *Brain Res*, 2010, **1318**(3): 167–177
- [18] Kim W S, Bhatia S, Elliott D A, *et al.* Increased ATP-binding cassette transporter A1 expression in Alzheimer's disease hippocampal neurons. *J Alzheimers Dis*, 2010, **21**(1): 193–205
- [19] Reynolds C A, Hong M G, Eriksson U K, *et al.* A survey of ABCA1 sequence variation confirms association with dementia. *Hum Mutat*, 2009, **30**(9): 1348–1354
- [20] Wang X F, Cao Y W, Feng Z Z, *et al.* Quantitative assessment of the effect of ABCA1 gene polymorphism on the risk of Alzheimer's disease. *Mol Biol Rep*, 2013, **40**(2): 779–785
- [21] Rodriguez-Rodriguez E, Mateo I, Llorca J, *et al.* Association of genetic variants of ABCA1 with Alzheimer's disease risk. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2007, **144B**(7): 964–968
- [22] Sundar P D, Feingold E, Minster R L, *et al.* Gender-specific association of ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1) polymorphisms with the risk of late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2007, **28**(6): 856–862
- [23] Kolsch H, Lutjohann D, Jessen F, *et al.* Polymorphism in ABCA1 influences CSF 24S-hydroxycholesterol levels but is not a major risk factor of Alzheimer's disease. *Int J Mol Med*, 2006, **17**(5): 791–794
- [24] Rodriguez-Rodriguez E, Mateo I, Infante J, *et al.* Interaction between HMGCR and ABCA1 cholesterol-related genes modulates Alzheimer's disease risk. *Brain Res*, 2009, **1280**(7): 166–171
- [25] Zelcer N, Khanlou N, Clare R, *et al.* Attenuation of neuroinflammation and Alzheimer's disease pathology by liver X receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(25): 10601–10606
- [26] Donkin J J, Stukas S, Hirsch-Reinshagen V, *et al.* ATP-binding cassette transporter A1 mediates the beneficial effects of the liver X receptor agonist GW3965 on object recognition memory and amyloid burden in amyloid precursor protein/presenilin 1 mice. *J Biol Chem*, 2010, **285**(44): 34144–34154
- [27] Vanmierlo T, Rutten K, Dederen J, *et al.* Liver X receptor activation restores memory in aged AD mice without reducing amyloid. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(7): 1262–1272
- [28] Wahrle S E, Jiang H, Parsadanian M, *et al.* Overexpression of ABCA1 reduces amyloid deposition in the PDAPP mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest*, 2008, **118**(2): 671–682
- [29] Do T M, Noel-Hudson M S, Ribes S, *et al.* ABCG2- and ABCG4-mediated efflux of amyloid-beta peptide 1–40 at the mouse blood-brain barrier. *J Alzheimers Dis*, 2012, **30**(1): 155–166
- [30] Elali A, Rivest S. The role of ABCB1 and ABCA1 in beta-amyloid clearance at the neurovascular unit in Alzheimer's disease. *Front Physiol*, 2013, **45**(4): 1–6
- [31] Kim J, Yoon H, Ramirez CM, *et al.* MiR-106b impairs cholesterol efflux and increases Abeta levels by repressing ABCA1 expression. *Exp Neurol*, 2012, **235**(2): 476–483
- [32] ElAli A, Hermann D M. Liver X receptor activation enhances blood-brain barrier integrity in the ischemic brain and increases the abundance of ATP-binding cassette transporters ABCB1 and ABCC1 on brain capillary cells. *Brain Pathol*, 2011, **22**(2): 175–187
- [33] Andrikovics H, Pongracz E, Kalina E, *et al.* Decreased frequencies of ABCA1 polymorphisms R219K and V771M in Hungarian patients with cerebrovascular and cardiovascular diseases. *Cerebrovasc Dis*, 2006, **21**(4): 254–259
- [34] Wang N, Xue X H, Lin Y, *et al.* The R219K polymorphism in the ATP-binding cassette transporter 1 gene has a protective effect on atherothrombotic cerebral infarction in Chinese Han ethnic population. *Neurobiology of Aging*, 2010, **31**(4): 647–653
- [35] Pasdar A, Yadegarfar G, Cumming A, *et al.* The effect of ABCA1 gene polymorphisms on ischaemic stroke risk and relationship with lipid profile. *BMC Medical Genetics*, 2007, **30**(8): 1–7
- [36] Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, *et al.* Genetic factors for ischemic and hemorrhagic stroke in Japanese individuals. *Stroke*, 2008, **39**(8): 2211–2218
- [37] Loane D J, Pocivavsek A, Moussa C E, *et al.* Amyloid precursor

- protein secretases as therapeutic targets for traumatic brain injury. NatMed, 2009, **15**(4): 377-379
- [38] Namjoshi D R, Martin G, Donkin J, *et al.* The liver X receptor agonist GW3965 improves recovery from mild repetitive traumatic brain injury in mice partly through apolipoprotein E. PLoS One, 2013, **8**(1): e53529

The Role of ATP Binding Cassette Transporter A1 in The Brain Disease Development*

OUYANG Xin-Ping^{1,2)**}, ZHANG Min^{1)**}, HE Ping-Ping^{1,3)***}, TANG Yan-Yan¹⁾, LI Yuan¹⁾, TANG Chao-Ke^{1)***}

⁽¹⁾ *Institute of Cardiovascular Research, Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, Life Science Research Center, University of South China, Hengyang 421001, China;*

⁽²⁾ *Department of Physiology, Institute of Cognition and Nervous System Disease, Medical College, University of South China, Hengyang 421001, China;*

⁽³⁾ *Nursing School, University of South China, Hengyang 421001, China)*

Abstract ATP-binding cassette transporters A1(ABCA1) is expressed widely in the brain tissues. It transports intracellular cholesterol to apolipoprotein E (apoE) and apolipoprotein A1 (apoA- I) to form high-density lipoprotein, thus regulates the balance of brain cholesterol. Research has shown, there is a close relationship between ABCA1 and brain diseases about cholesterol metabolism, including Alzheimer's disease(AD), traumatic brain injury(TBI) and Cerebral infarction. Recently, there are some research progresses about ABCA1 and brain disease, but there are still many problems that has not been clarified. In this paper, the effects of ABCA1 in various related brain diseases are introduced, in order to look for a new target and method for the related brain diseases.

Key words ATP-binding cassette transporters A1, Alzheimer's disease, traumatic brain injury, Cerebral infarction

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00139

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81170278, 81070220, 81270269, 30770689) and The Hunan Provincial Science and Technology Department(2013FJ3027).

**These authors contributed equally to this paper.

***Corresponding author.

TANG Chao-Ke. Tel: 86-734-8281853, E-mail: tangchaoke@qq.com

HE Ping-Ping. Tel: 86-734-8282821, E-mail: hpp-612@163.com

Received: May 19, 2013 Accepted: July 11, 2013