

膜转运蛋白 ABCA1 与 2 型糖尿病 *

刘 振¹⁾ 贺 贞¹⁾ 马卫列¹⁾ 张志珍^{1, 2)**}

(¹⁾ 广东医学院生物化学与分子生物学教研室, 东莞 523808; (²⁾ 广东医学院衰老研究所, 东莞 523808)

摘要 胰岛 β 细胞机能失调是 2 型糖尿病发病机理的关键所在, 而细胞内胆固醇积聚是 2 型糖尿病 β 细胞机能失调的发生机制。胆固醇转运体——三磷酸腺苷结合盒转运子 A1(ABCA1)缺乏, 导致胰岛内胆固醇增加及胰岛素分泌受损, 这表明胆固醇流出受损导致 β 细胞发生功能障碍。

关键词 ABCA1, 糖尿病, 胰岛 β 细胞, 胆固醇

学科分类号 R587.1, Q51

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00536

2 型糖尿病是心血管疾病发生的高危因素, 其发生主要是由于胰岛 β 细胞不能分泌足够的胰岛素来满足与胰岛素抵抗和肥胖相关的代谢需求^[1]。最近的研究表明^[2-3], 细胞内胆固醇水平会影响 β 细胞功能。研究证实, 细胞内胆固醇转运子——三磷酸腺苷结合盒转运子 A1(ABCA1)在调节 β 细胞胆固醇动态平衡和胰岛素分泌中具有独特作用。特异地将小鼠胰岛 β 细胞 ABCA1 基因敲除后, 小鼠葡萄糖耐量显著降低, 胰岛素分泌明显受损。胰岛胆固醇水平分析也表明, 胰岛中胆固醇含量增加与 β 细胞机能失调紧密关联。

1 ABCA1 的发现与功能

1999 年, 人们发现了主动转运细胞内胆固醇至细胞外的基因为三磷酸腺苷结合盒转运子基因——ABCA1(ATP-binding cassette transporter A1)基因^[4]。同年, Gura^[5]在 *Science*(《科学》)发表评述对 ABCA1 予以高度评价: 之前人们知道胆固醇是如何经低密度脂蛋白(LDL)受体进入细胞, 现在第一次知道胆固醇是如何从细胞中释放出来。ABCA1 基因功能的认识始于对 Tangier 病(汤吉尔病)的研究。Bodzioch 等^[6]和 Rust 等^[7]的研究首次表明, ABCA1 基因缺陷是 Tangier 病的病因。Tangier 病是一种罕见的常染色体隐性遗传性退行性疾病, 它的病理特点为血循环中的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)几乎或完全消失, 导致胆固醇在网状内皮

系统中沉积, 冠心病发生率增高。ABCA1 基因敲除小鼠的研究表明, ABCA1 基因失活可引起小鼠分别在普通饲料、高胆固醇饲料及高脂肪饲料喂养时胆固醇吸收增加, 出现类似 Tangier 病的病理特征。细胞水平研究表明, Tangier 病人 ABCA1 功能明显障碍。培养 Tangier 病人和正常人成纤维细胞并以胆固醇标记, 结果提示 Tangier 病人 HDL 介导的胆固醇外流率明显低于正常人^[8]。迄今为止, 已报道有超过 50 个与疾病有关的 ABCA1 基因突变位点^[9]。

大量研究表明, ABCA1 在胆固醇逆向转运、胆固醇代谢以及 HDL 代谢过程中具有重要的调节作用。ABCA1 不仅介导细胞内胆固醇外流, 而且还与动脉粥样硬化(AS)及泡沫细胞形成有密切关系, 其对 AS 及心血管疾病的作用已得到公认^[10-12]。临床研究发现, ABCA1 与 2 型糖尿病的发生相关^[13-14]。在 2 型糖尿病患者中经常出现血浆 HDL-C(高密度脂蛋白胆固醇)水平降低和 LDL-C(低密度脂蛋白胆固醇)水平升高^[15-16], 带有这种双重血脂代谢异常的 2 型糖尿病患者在我国日益增加^[17]。研究

* 东莞市高等院校科研机构科技计划项目(200910815263, 2008108102246)。

** 通讯联系人。

Tel: 0769-22896339, E-mail: zzzhang@gdmc.edu.cn

收稿日期: 2011-02-22, 接受日期: 2011-03-31

6 783 bp 开放阅读框, 转录起始位点上游 1 453 bp 是调节脂肪代谢转录因子的结合位点. ABCA1 蛋白是由 2 261 个氨基酸组成的跨膜蛋白, 分子质量约为 250 ku^[22-23].

3 ABCA1 在 2 型糖尿病中的功能——影响胰岛 β 细胞

胆固醇动态平衡在 β 细胞中非常重要. 脂质特别是饱和脂肪酸通过改变胞内钙信号和产生诱导凋亡作用的神经酰胺影响 β 细胞的功能. 研究表明, HDL-C 含量升高对 AS 具有保护性作用, 而在 2 型糖尿病和胰岛素抵抗病人中常见 HDL-C 含量降低. ABCA1 基因敲除小鼠有极低的 HDL-C, 并且葡萄糖耐量降低, 说明 ABCA1 基因极可能影响胰岛 β 细胞. 通过建立 β 细胞特异性缺乏 ABCA1 的小鼠模型^[3, 13, 24-25], 研究发现 ABCA1 可促进胰腺 β 细胞分泌胰岛素, 以维持葡萄糖耐量. 胰腺 β 细胞 ABCA1 基因缺失或失活导致胰岛素分泌减少, 也引起胆固醇流出减少, 使得胞内胆固醇在质膜处聚集.

胰腺 β 细胞膜上的葡萄糖转运体 2 (glucose transporter 2, GLUT2) 将葡萄糖转运入细胞^[26-27], 经葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 修饰和糖代谢产生

ATP, 进而导致对 ATP 敏感的 K^+ 通道关闭, 质膜去极化, Ca^{2+} 通道打开, 胞外 Ca^{2+} 流入 β 细胞, 促使胰岛素通过胞吐作用从 β 细胞分泌^[28].

Brunham 等^[29]和 Chakravarthy 等^[23]的研究表明, 胰腺 β 细胞 ABCA1 对胰岛素分泌至关重要, 它通过调节 β 细胞胆固醇动态平衡来发挥作用. 膜转运蛋白 ABCA1 可介导 β 细胞内胆固醇流出, 降低胞内胆固醇水平, 进而促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 间接上调了 GK 活性, 这也使得葡萄糖转运和代谢顺利进行. 降血糖药物罗格列酮 (Rosiglitazone) 可通过刺激胰岛素分泌而治疗糖尿病^[30], 它属于能激活细胞核受体——过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR- γ) 的一类噻唑烷类药物, PPAR- γ 在小鼠 β 细胞存在 ABCA1 时, 降低了葡萄糖水平, 小鼠胰腺 β 细胞缺失 ABCA1 基因时, 其血糖水平没有降低, 可见罗格列酮是通过激活 β 细胞 ABCA1, 减少了胰岛胆固醇含量并使葡萄糖耐量提高^[23] (图 2). ABCA1 在胰岛 β 细胞胆固醇动态平衡和胰岛素分泌中具有重要作用, 说明 2 型糖尿病 β 细胞功能失调的原因可能是胆固醇聚集. 研究结果提示, 糖尿病和 AS 可能最终归为一条信号通路: 即 ABCA1 介导的胆固醇流出.

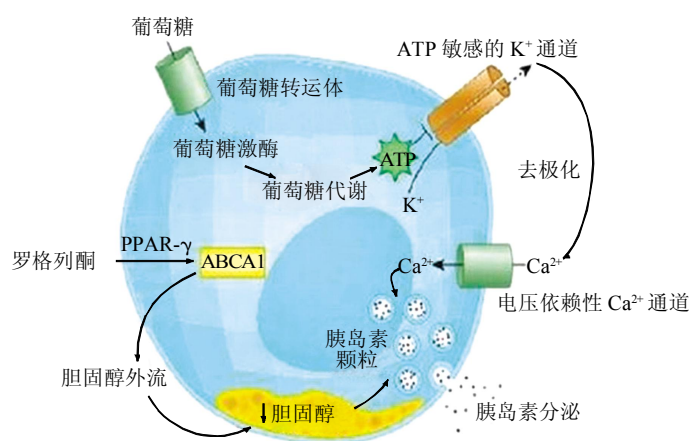


Fig. 2 Pathways involved in insulin secretion in pancreatic β -cells^[23]

图 2 胰岛 β 细胞中胰岛素分泌途径^[23]

膜转运蛋白 ABCA1 缺乏可致胰岛内胆固醇过载, 进而使胰岛素分泌受损. 遗传学证据也表明, ABCA1 通过调节胰岛 β 细胞胆固醇代谢对 2 型糖尿病发挥作用, LDL 受体相关蛋白 (LRP) 家族在小

鼠胰岛中表达^[31], 可调节胆固醇平衡和 β 细胞功能, LRP6 突变增加了 LDL-C 胆固醇和甘油三酯及血糖含量, 患 2 型糖尿病风险增高^[32]. 体外研究也确证了胆固醇和 β 细胞功能之间的关系, 对 β 细

胞株加入氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)可减少胰岛素含量及前胰岛素原 mRNA 表达,同时增加了 β 细胞凋亡^[33].

4 ABCA1 的表达与调控

ABCA1 的表达受高度调节并涉及很多作用分子. ABCA1 的活性调节主要发生在转录水平和转录后水平, ABCA1 的激活或抑制主要通过调节其启动子实现.

4.1 转录水平

4.1.1 环腺苷一磷酸(cAMP). cAMP 是细胞内普遍存在的具有多种功能的第二信使,调节多种代谢通路,如肌肉收缩、记忆、细胞囊泡分泌及细胞生长. cAMP 在转录和翻译水平上调 ABCA1 表达^[34-35],抑制水解 cAMP 的磷酸二酯酶(PDE)活性,可增加 cAMP 水平. PDE4 抑制剂——咯利普兰可增加 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞的 ABCA1 mRNA 和蛋白质水平,大鼠巨噬细胞系 RAW264.7 和 J774 在 cAMP 类似物作用下,可使 ABCA1 mRNA 和蛋白质水平非常明显增加,然而在人体组织中 cAMP 对 ABCA1 mRNA 表达几乎无任何影响,但是 cAMP 反应元件对 ABCA1 基因表达具有诱导作用,增加了 ABCA1 mRNA 的稳定性,它通过与其临近的 STAT3/4 元件相结合发挥作用.

4.1.2 核孤儿受体. ABCA1 基因转录主要由细胞中过量的胆固醇诱导. 核受体肝 X 受体 LXR(LXR α 和 β) 和维甲酸 X 受体 RXR 形成异二聚体形式 LXR/RXR^[36],二聚体主要结合于 ABCA1 基因启动子区和第一个内含子区的反应元件. LXR 是体内脂质保持稳定的主要调节器,使 ABCA1 基因表达上调^[37], α 亚型在巨噬细胞和肝中具有显著活性, β 亚型在各种细胞中普遍存在. LXR 靶基因在脂代谢途径中起关键作用^[38-40],包括从膳食中胆固醇的吸收和细胞内胆固醇流出,从胆固醇逆向转运到脂蛋白代谢和脂肪酸的合成、酯化作用等. 在人和小鼠中,ABCA1 被认为是固醇易感基因,在转录水平的效应大多通过 LXR 起作用. LXR/RXR 二聚体由 ABCA1 基因启动子中 DR4 元件激活,激活后促进了 ABCA1 依赖的磷脂和胆固醇流向载脂蛋白 apoA-I. 核激素受体 PPAR- α 和 PPAR- γ 也通过增加 LXR α 转录间接参与上调 ABCA1 表达和胆固醇逆向转运.

4.1.3 细胞因子. 细胞因子对 ABCA1 基因的转录

具有多重效应^[41],促炎症细胞因子、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1 β (IL- β)、干扰素 γ (IFN γ)可减弱 LXR 介导的 ABCA1 转录和蛋白质表达,而转化生长因子 β (TGF β)能诱导 ABCA1 表达. LXR 激活后具有抗炎作用并可提高巨噬细胞存活率.

4.2 转录后水平

普遍认为,ABCA1 在转录后水平调节占主导地位^[41-42],通过调控 ABCA1 蛋白的稳定性、在细胞膜内外循环及其活性来调节其功能. 在细胞水平,ABCA1 转运子的基本调节由蛋白酶介导途径来控制,而其活性由多种蛋白酶调控. 蛋白激酶 A(PKA)信号通路随 cAMP 而变化,ABCA1 由 PKA 激活后,第二个 NBD 结构域的 2054 位丝氨酸特异性磷酸化,并直接调节其活性和下游的磷脂和胆固醇流出到 apoA-I; 蛋白激酶 CK2 通过使下游第一个 NBD 结构域的氨基酸残基磷酸化而下调 ABCA1 活性.

在转录后水平,ABCA1 表达量与 ABCA1 蛋白稳态调节有关. 当无载脂蛋白、ABCA1 诱导剂移除后,ABCA1 mRNA 及其蛋白质迅速降解,这是由于细胞内第一个环状结构上的 1283~1306 位氨基酸序列脯氨酸-谷氨酸-丝氨酸-苏氨酸(又称 PEST 模体)的作用,在这一模体中,1286 和 1305 位苏氨酸磷酸化促进了 ABCA1 蛋白水解^[43]. apoA-I 稳定结合在 ABCA1 上,可抑制钙蛋白酶介导的降解作用^[44-45],增加体内 ABCA1,促进 HDL 形成.

然而在鼠组织中,ABCA1 mRNA 与蛋白质表达水平并非完全一致,比如心脏和肾脏 ABCA1 mRNA 表达水平相对较高,但组织中 ABCA1 蛋白含量很低^[46]. 这很可能是由于细胞内外一些不同种类的因子影响了 ABCA1 蛋白的活性和含量^[43],胞内因子主要有蛋白酶、调节细胞信号的酶类和伴侣蛋白,胞外因子主要包括代谢产物、细胞因子和激素. 降低 ABCA1 活性可导致平滑肌内膜泡沫细胞形成^[47]. 另外,对大鼠进行持续的耐力训练表明,小肠和肝内 ABCA1 mRNA 表达量显著增加^[48]. 高糖、胰岛素、饱和脂肪酸可使培养的单核巨噬细胞内 ABCA1 蛋白含量明显增多,而不饱和脂肪酸抑制 ABCA1 蛋白表达^[49].

模拟 ABCA1 与载脂蛋白相互作用的肽已经生产出,这种模拟肽是两亲性的,具有 α 螺旋结构,它可直接结合到 ABCA1,移除脂质,激活 JAK2

并且稳定 ABCA1 蛋白^[50]. 有一种含有 4 个苯丙氨酸的模拟肽(被称为 4F), 当注入小鼠模型时, 它可减少 AS、糖尿病和胰岛素抵抗的发生^[51].

5 ABCA1 基因单核苷酸多态性 (SNP) 与突变

单核苷酸多态性是一种 DNA 变异, 占全部基因组 DNA 变异的 90% 左右, 包括单个碱基的缺失、插入、转换和颠换. Clee 等^[52]证实了 16 个 SNPs 均位于 ABCA1 基因的编码区, 其中有 10 个突变引起了蛋白质氨基酸残基的改变, 如在 R219K 变异中赖氨酸取代了精氨酸. SNPs 往往位于远离转运体蛋白的功能区域, 这表明大多数变异不会导致较大的表型变化. SNP 分析还证实了在 ABCA1 编码区、启动子区和 5' 非翻译区有 20 多个 SNPs, 其中有些与质膜 HDL 水平高低有关, 如 V771M 和 V825I 的 SNPs 与 HDL 升高有关, 而 R1587K 使 HDL 水平降低^[43].

目前有 70 多个已证实的 ABCA1 基因突变均与质膜 HDL 含量低有关, 一半以上属于错义突变, 主要发生在细胞外环的 N 端结合域(NBD)以及 C 端区^[41, 50].

ABCA1 基因突变可表现为 Tangier 病和家族性高密度脂蛋白缺乏症^[53], Tangier 病是一种常染色体隐性遗传性疾病, 退行性脂代谢紊乱, 临床表现脂代谢循环中的 HDL 和 apoA-I 缺失, 细胞内磷脂和胆固醇不能流出到贫脂载脂蛋白^[54-55], 阻断了 HDL 形成的初始步骤, 扁桃体、神经末梢、脾、血小板等均发生病变, 增加了患 2 型糖尿病和其他心血管疾病的危险. 家族性高密度脂蛋白缺乏症临床表现比 Tangier 病更严重, 显性遗传, 胆固醇酯聚集于巨噬细胞内无法流出^[56].

6 结 语

大量研究证实, ABCA1 是细胞内胆固醇和磷脂转运到高密度脂蛋白载脂蛋白的主要运输者, 这一过程是体内新生 HDL 颗粒形成的必需步骤. 在所有 ABC 转运子中, ABCA1 是仅有的一种可与载脂蛋白相互作用的具有受体样特性的转运子. 尽管 ABCA1 在介导细胞内胆固醇外流及其在心血管疾病中的作用已得到证实, 但其介导胆固醇外流的具体机制并未阐明. 最新资料表明, ABCA1 调节胰岛胆固醇流出, 为胰岛 β 细胞发挥正常功能所必需, 这使得 ABCA1 在 2 型糖尿病中具有重要作

用, 成为 2 型糖尿病治疗的潜在靶点. 本课题组在 2 型糖尿病方面已进行了长期研究, 在细胞和动物水平对肽类药物对胰岛 β 细胞的影响进行了探索. 鉴于 ABCA1 与 2 型糖尿病发生的密切关系, 本课题组首先在细胞模型上探索 ABCA1 介导胆固醇流出的机制, 实验结果表明 ABCA1 能介导细胞内过量胆固醇以囊泡形式转运(vesicle transport), 并初步鉴定出参与该囊泡分泌途径的几种蛋白质.

目前, 我们正在研究这些蛋白质是否与胰岛 β 细胞机能失调相关联, 以求从分子水平解释细胞内过量胆固醇流出与 β 细胞机能失调之间的关系. 因此, 阐明 ABCA1 通过影响胆固醇动态平衡介导胰岛 β 细胞分泌胰岛素的具体机制, 就成为目前亟待解决的问题. 另外, ABCA1 突变位点的进一步确认以及人类 ABCA1 基因发生突变是否也损害了体内胰岛 β 细胞的功能, 通过药物调控 ABCA1 基因表达、研究胰岛 β 细胞内胆固醇对胰岛素分泌的影响, 探索能降低 2 型糖尿病发生的抑制剂是否通过降低胆固醇而发挥作用等等, 提示我们此领域未来的研究方向. 对上述问题的回答有助于更深入了解胆固醇代谢和 2 型糖尿病之间的关系, 以及认识糖尿病和心血管疾病是否可真正归结为 ABCA1 介导的胆固醇流出这一信号通路, 同时也为分析 ABCA1 是否可作为开发治疗糖尿病的药物靶点, 为开发和寻找新的糖尿病治疗药物奠定理论与实验基础.

参 考 文 献

- [1] Kruit J K, Kremer P H, Dai L, *et al.* Cholesterol efflux via ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) and cholesterol uptake via the LDL receptor influences cholesterol-induced impairment of beta cell function in mice. *Diabetologia*, 2010, **53**(6): 1110-1119
- [2] Rütti S, Ehses J A, Sibling R A, *et al.* Low and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis and proliferation of primary human and murine pancreatic beta cells. *Endocrinology*, 2009, **150**(10): 4521-4530
- [3] Brunham L R, Kruit J K, Pape T D, *et al.* Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med*, 2007, **13**(3): 340-347
- [4] Young S G, Fielding J. The ABCs of cholesterol efflux. *Nat Genet*, 1999, **22**(4): 316-318
- [5] Gura T. Gene linked to faulty cholesterol transport. *Science*, 1999, **285**(5429): 814-815
- [6] Bodzioch M, Orsó E, Klucken J, *et al.* The gene encoding ATP-binding cassette transporter1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet*, 1999, **22**(4): 347-351

- [7] Rust S, Rosier M, Funke H, *et al.* Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet*, 1999, **22**(4): 352–355
- [8] Cameron J, Ranheim T, Halvorsen B, *et al.* Tangier disease caused by compound heterozygosity for ABCA1 mutations R282X and Y1532C. *Atherosclerosis*, 2010, **209**(1): 163–166
- [9] Rigot V, Hamon Y, Chambenoit O, *et al.* Distinct sites on ABCA1 control distinct steps required for cellular release of phospholipids. *J Lipid Res*, 2002, **43**(12): 2077–2086
- [10] Fitzgerald M L, Mujawar Z, Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis*, 2010, **211** (2): 361–370
- [11] Hu Y W, Ma X, Li X X, *et al.* Eicosapentaenoic acid reduces ABCA1 serine phosphorylation and impairs ABCA1-dependent cholesterol efflux through cyclic AMP/protein kinase A signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells. *Atherosclerosis*, 2009, **204**(2): e35–43
- [12] Yin K, Liao D F, Tang C K. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport. *Mol Med*, 2010, **16**(9–10): 438–449
- [13] Brunham L R, Kruit J K, Verchere C B, *et al.* Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes. *J Clin Invest*, 2008, **118**(2): 403–408
- [14] Brunham L R, Kruit J K, Hayden M R, *et al.* Cholesterol in β -cell dysfunction: The emerging connection between HDL cholesterol and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*, 2010, **10**(1): 55–60
- [15] Cahill T J, Ginsberg H N. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2006, **35**(3): 491–510, vii–viii
- [16] Shepherd J. Dyslipidaemia in diabetic patients: time for a rethink. *Diabetes Obes Metab*, 2007, **9**(5): 609–616
- [17] Xu L, Xie X, Wang S, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus in China. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008, **116**(1): 69–70
- [18] Rees D C, Johnson E, Lewinson O. ABC transporters: the power to change. *Nat Rev Mol cell Biol*, 2009, **10**(3): 218–227
- [19] Rhyne J, Mantaring M M, Gardner D F, *et al.* Multiple splice defects in ABCA1 cause low HDL-C in a family with hypoalphalipoproteinemia and premature coronary disease. *BMC Med Genet*, 2009, **10**: 1
- [20] Kos V, Ford R C. The ATP-binding cassette family: a structural perspective. *Cell Mol Life Sci*, 2009, **66**(19): 3111–3126
- [21] Oram J F. HDL apolipoproteins and ABCA1: partners in the removal of excess cellular cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**(5): 720–727
- [22] Santamarina-Fojo S, Peterson K, Knapper C, *et al.* Complete genomic sequence of the human ABCA1 gene: analysis of the human and mouse ATP-binding cassette A promoter. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(14): 7987–7992
- [23] Chakravarthy M V, Semenkovich C F. The ABCs of β -cell dysfunction in type 2 diabetes. *Nat Med*, 2007, **13**(3): 241–242
- [24] Salinas C A, Cruz-Bautista I, Mehta R, *et al.* The ATP-binding cassette transporter subfamily A member 1 (ABC-A1) and type 2 diabetes: an association beyond HDL cholesterol. *Curr Diabetes Rev*, 2007, **3**(4): 264–267
- [25] de Souza J C, de Oliveira C A, Carneiro E M, *et al.* Cholesterol toxicity in pancreatic islets from LDL receptor-deficient mice. *Diabetologia*, 2010, **53**(11): 2461–2462
- [26] MacDonald P E, Joseph J W, Rorsman P. Glucose-sensing mechanisms in pancreatic β -cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2005, **360**(1464): 2211–2225
- [27] Beall C, Piipari K, Al-Qassab H, *et al.* Loss of AMP-activated protein kinase $\alpha 2$ subunit in mouse β -cells impairs glucose-stimulated insulin secretion and inhibits their sensitivity to hypoglycaemia. *Biochem J*, 2010, **429**(2): 323–333
- [28] Fridlyand L E, Philipson L H. Glucose sensing in the pancreatic beta cell: a computational systems analysis. *Theor Biol Med Model*, 2010, **7**: 15
- [29] Brunham L R, Kruit J K, Pape T D, *et al.* Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med*, 2007, **13**(3): 340–347
- [30] Gerstein H C, Yusuf S, Bosch J, *et al.* Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, **368**(9541): 1096–1105
- [31] Roehrich M E, Mooser V, Lenain V, *et al.* Insulin-secreting beta-cell dysfunction induced by human lipoproteins. *J Biol Chem*, 2003, **278**(20): 18368–18375
- [32] Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, *et al.* LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science*, 2007, **315**(5816): 1278–1282
- [33] Hao M, Head W S, Gunawardana S C, *et al.* Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes*, 2007, **56**(9): 2328–2338
- [34] Santamarina-Fojo S, Remaley A T, Neufeld E B, *et al.* Regulation and intracellular trafficking of the ABCA1 transporter. *J Lipid Res*, 2001, **42**(9): 1339–1345
- [35] Vedhachalam C, Ghering A B, Davidson W S, *et al.* ABCA1-induced cell surface binding sites for apoA- I . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, **27**(7): 1603–1609
- [36] Repa J J, Turley S D, Lobaccaro J A, *et al.* Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science*, 2000, **289**(5484): 1524–1529
- [37] DiBlasio-Smith E A, Arai M, Quinet E M, *et al.* Discovery and implementation of transcriptional biomarkers of synthetic LXR agonists in peripheral blood cells. *J Transl Med*, 2008, **6**: 59
- [38] Bensinger S J, Tontonoz P. Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. *Nature*, 2008, **454**(7203): 470–477
- [39] Zelcer N, Hong C, Boyadjian R, *et al.* LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor. *Science*, 2009, **325**(5936): 100–104
- [40] Shibata N, Glass C K. Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis. *J Lipid Res*, 2009, **50** (Suppl): S277–281
- [41] Zarubica A, Tromprier D, Chimini G. ABCA1, from pathology to

- membrane function. *Pflügers Arch-Eur J Physiol*, 2007, **453**(5): 569–579
- [42] Tromprier D, Chimini G. Abcal: UCSD Nature Molecule Pages [DB/OL]. [2005-02-14]. <http://www.signaling-gateway.org/molecule>
- [43] Oram J F, Heinecke J W. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev*, 2005, **85**(4): 1343–1372
- [44] Knight B L. ATP-binding cassette transporter A1: regulation of cholesterol efflux. *Biochem Soc Trans*, 2004, **32**(part1): 124–127
- [45] Arakawa R, Tsujita M, Iwamoto N, *et al.* Pharmacological inhibition of ABCA1 degradation increases HDL biogenesis and exhibits antiatherogenesis. *J Lipid Res*, 2009, **50**(11): 2299–2305
- [46] Wellington C L, Walker E K, Suarez A, *et al.* ABCA1 mRNA and protein distribution patterns predict multiple different roles and levels of regulation. *Lab Invest*, 2002, **82**(3): 273–283
- [47] Choi H Y, Rahmani M, Wong B W, *et al.* ATP-binding cassette transporter A1 expression and apolipoprotein A-I binding are impaired in intima-type arterial smooth muscle cells. *Circulation*, 2009, **119**(25): 3223–3231
- [48] Khabazian B M, Ghanbari-Niaki A, Safarzadeh-Golpordesari A, *et al.* Endurance training enhances ABCA1 expression in rat small intestine. *Eur J Appl Physiol*, 2009, **107**(3): 351–358
- [49] Mauwerer R, Ebert S, Langmann T. High glucose, unsaturated and saturated fatty acids differentially regulate expression of ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1 in human macrophages. *Exp Mol Med*, 2009, **41**(2): 126–132
- [50] Tang C, Oram J F. The cell cholesterol exporter ABCA1 as a protector from cardiovascular disease and diabetes. *Biochim Biophys Acta*, 2009, **1791**(7): 563–572
- [51] Peterson S J, Drummond G, Kim D H, *et al.* L-4F treatment reduces adiposity, increases adiponectin levels, and improves insulin sensitivity in obese mice. *J Lipid Res*, 2008, **49**(8): 1658–1669
- [52] Clee S M, Zwinderman A H, Engert J C, *et al.* Common genetic variation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease. *Circulation*, 2001, **103**(9): 1198–1205
- [53] Pisciotta L, Bocchi L, Candini C, *et al.* Severe HDL deficiency due to novel defects in the ABCA1 transporter. *J Intern Med*, 2009, **265**(3): 359–372
- [54] Biros E, Karan M, Golledge J. Genetic variation and atherosclerosis. *Curr Genomics*, 2008, **9**(1): 29–42
- [55] Linsel-Nitschke P, Jansen H, Aherrahou Z, *et al.* Macrophage cholesterol efflux correlates with lipoprotein subclass distribution and risk of obstructive coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Lipids Health Dis*, 2009, **8**: 14
- [56] Maxfield F R, Tabas I. Role of cholesterol and lipid organization in disease. *Nature*, 2005, **438**(7068): 612–621

Membrane Transport Protein ABCA1 and Type 2 Diabetes Mellitus*

LIU Zhen¹⁾, HE Zhen¹⁾, MA Wei-Lie¹⁾, ZHANG Zhi-Zhen^{1,2)**}

¹⁾ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China;

²⁾ Institute of Aging, Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China)

Abstract Beta cell dysfunction is a critical step in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, while cellular cholesterol accumulation is an emerging mechanism for beta cell dysfunction in type 2 diabetes. Absence of the cholesterol transporter ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) results in increased islet cholesterol and impaired insulin secretion, indicating that impaired cholesterol efflux leads to beta cell dysfunction.

Key words ABCA1, diabetes mellitus, beta cell, cholesterol

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00536

* This work was supported by a grant from Science and Technology Planning Project for University Research Institution of Dongguan (200910815263, 2008108102246).

**Corresponding author.

Tel: 86-769-22896339, E-mail: zzzhang@gdmc.edu.cn

Received: February 22, 2011 Accepted: March 31, 2011