

综述

Mfsd2a跨膜转胞吞功能在中枢神经系统疾病中的作用

赵婧钰^{1,2}, 张 迁^{1,2}, 王 斌^{1,2}, 张 敏², 王小成^{1,2*}⁽¹⁾空军军医大学西京医院空勤科, 西安 710032;⁽²⁾空军军医大学航空航天医学系航空航天临床医学中心, 西安 710032)

摘要: 血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)在中枢神经系统疾病进程中发挥重要作用, 主要促进因子超家族结构域蛋白2a(major facilitator superfamily domain containing protein 2a, Mfsd2a)影响神经元的形态和突触连接, 抑制囊泡转运进而维持正常的血脑屏障结构与功能。本文介绍了Mfsd2a跨膜转运功能在神经系统疾病中的不同作用及相关机制, 分析了Mfsd2a可能通过转胞吞作用参与神经系统疾病的发生和发展, 旨在为BBB功能障碍所致神经系统疾病提供治疗理论参考。

关键词: 主要促进因子超家族结构域蛋白2a; 血脑屏障; 中枢神经系统疾病

The transmembrane transfer function of major facilitator superfamily domain-containing 2a in the central nervous system disease

ZHAO Jingyu^{1,2}, ZHANG Qian^{1,2}, WANG Bin^{1,2}, Zhang Min², WANG Xiaocheng^{1,2*}⁽¹⁾Department of Aviation Medicine, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China;⁽²⁾Aerospace Clinical Medical Center, School of Aerospace Medicine, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: The blood-brain barrier (BBB) has played an important role in the progression of central nervous system (CNS) diseases. Major facilitator superfamily domain containing protein 2a (Mfsd2a) affects the morphology of neurons and synaptic connections, and by inhibiting vesicular transport, it helps maintain the normal structure and function of the BBB. This paper introduces the different roles and related mechanisms of Mfsd2a's transmembrane transport function in neurological diseases, and analyzes how Mfsd2a may participate in the occurrence and development of neurological diseases through transcytosis. The aim is to provide theoretical references for the treatment of neurological diseases caused by BBB dysfunction.

Key Words: major facilitator superfamily domain containing protein 2a; blood-brain barrier; central nervous system disorders

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)结构改变影响其通透性, 在中枢神经系统疾病进展中发挥重要作用, 并且中枢神经相关疾病又进一步影响BBB功能。如何增加BBB对治疗药物的低通透

性, 同时避免BBB通透性过度增加而损伤中枢神经系统, 对于未来治疗神经系统疾病具有重大意义。

2008年, 研究人员首次发现了主要促进因子超

收稿日期: 2024-02-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(82373610); 陕西省科重点研发计划项目(2024SF-YBXM-044)

第一作者: E-mail: jingyuzhao@fmmu.edu.cn

*通信作者: E-mail: wxcnose@126.com

家族(major facilitator superfamily, MFS)的新成员主要促进因子超家族结构域蛋白2a(major facilitator superfamily domain containing protein 2a, Mfsd2a)^[1]。MFS是规模最大、最普遍存在的二级活性膜载体家族^[2]。Mfsd2a在BBB微血管内皮细胞选择性富集,与BBB结构与功能密切相关^[3-6]。跨膜转胞吞是一种细胞摄取大分子物质的过程,它在多种生理和病理过程中发挥着重要作用。目前已发现Mfsd2a通过抑制紧密连接与转胞吞维持正常的BBB功能^[7,8]。此外,Mfsd2a在神经元内也具有重要的功能,通过转胞吞可以影响神经元的形态和突触连接。因此,Mfsd2a可能通过跨膜转运参与神经系统疾病的发生和发展,如何避免BBB通透性过度增加并提高其治疗药物的转胞吞是治疗中枢系统疾病的关键。本综述总结了Mfsd2a转胞吞功能在不同神经系统疾病中的作用及相关机制,期望为预防及治疗神经系统疾病提供理论依据。

1 Mfsd2a基因和蛋白质结构

Mfsd2a是一种跨膜转运蛋白,不同功能转运蛋白具有不同的折叠模式,Mfsd2a含有十二个跨膜螺旋,每个片段至少包含17个氨基酸^[9]。许多MFS蛋白通过促进性转运体或次级活性转运体,利用钠离子或质子的共转运来驱动溶质的转运,而其他转运体通过利用三磷酸腺苷进行溶质跨膜转运^[10,11]。与其他MFS家族转运蛋白不同,Mfsd2a可以转运溶血磷脂,因此被认为是一种非典型MFS转运体。

目前,有关Mfsd2a脂质转运特异性的研究表明,它需要一个齐聚物头基和一个最小链长为14个碳原子的脂肪酰基链^[9]。脂质在人类大脑发育过程中具有重要的生理意义,Mfsd2a介导脂质转运的机制一直是人们高度关注的一个领域。同时,研究认为它可能携带小分子穿过具有极低通透性的血屏障内皮细胞^[12,13]。因此,Mfsd2a被认为可能通过调节脂质转运,参与调节脑血管发育和维护BBB的完整性。

2 Mfsd2a转胞吞作用与BBB

BBB由脑微血管内皮细胞、周细胞、星形胶质

细胞等组成,其中微血管内皮细胞占主要成分,且主要决定了BBB的渗透性。目前,已发现两种改变BBB渗透性的途径:一种是细胞旁途径,它破坏了内皮细胞之间的紧密连接;另一种是跨血管内皮途径,通过微血管内皮细胞内的转胞吞作用发生^[14]。

BBB的限制性渗透性调节是内皮细胞的紧密连接与转胞吞作用共同维持的。转胞吞作用通过特定的受体介导,使得药物能够在内皮细胞内形成囊泡,并从血管一侧穿越到另一侧,进而透过BBB。Mfsd2a是BBB的特异性脂质转运蛋白,在转胞吞中发挥抑制作用^[15,16]。既往研究认为,紧密连接是功能性屏障最重要的结构,决定了BBB的通透性变化^[16]。然而,Chow等^[17]的研究结果与传统观点相反,他们证明了转胞吞作用在维持血脑屏障功能中占有同样重要的地位,并且转胞吞作用的抑制是由中枢神经系统环境线索诱导的,可能在神经系统作用中更重要。因此,上述研究表明,转胞吞作用对于维持BBB的渗透功能具有较为重要的意义。

3 Mfsd2a在神经系统中的作用

3.1 Mfsd2a在神经退行性疾病中的作用

Mfsd2a在神经退行性疾病如阿尔茨海默病、额颞叶痴呆及路易体痴呆等的发病机制中也起着至关重要的作用。淀粉样 β 肽的产生和清除之间的不平衡被认为是导致阿尔茨海默病的发病机制^[18,19]。Mfsd2a可以通过对二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)的转运调节产生和清除之间的不平衡,进而保护神经功能。Zhao等^[20]发现,DHA对 β 淀粉样蛋白的产生、积累和潜在的下游毒性具有保护作用。增加DHA可促进A β 斑块沉积物的清除,减少tau蛋白缠结,降低脑脊液中磷酸化tau蛋白的水平,进而缓解病程^[21,22]。Sánchez等^[23]研究发现,阿尔茨海默病患者随着病程进展,血液中的Mfsd2a水平会显著下降,说明Mfsd2a水平与A β 斑块沉积物的清除相关。Wong等^[4]进一步研究发现,Mfsd2a敲除小鼠脑中DHA含量下降60%,DHA饮食不会增加Mfsd2a基因敲除小鼠的脑重量或脑DHA含量,通过溶血磷脂酰胆碱DHA转运可以增加脑DHA,证明Mfsd2a通过与

受体结合将溶血磷脂进行转胞吞来减轻小鼠的认知障碍和海马神经元损伤。鉴于Mfsd2a的转胞吞在转运溶血性磷脂DHA方面的功能,这一发现可能对于药物递送和治疗阿尔茨海默病的研究具有重要意义。

其他研究人员研究了Mfsd2a受体的缺乏,并提出了溶血性磷脂DHA在大脑发育中的动态作用^[24,25]。因此,Mfsd2a可能是一种更灵敏的生物标志物,并且增加溶血性磷脂DHA有助于促进A β 斑块沉积物的清除,减少tau蛋白缠结,降低脑脊液中磷酸化tau蛋白的水平。增加患者血液中的溶血性磷脂DHA可能是未来治疗阿尔茨海默病的一个新的方向。

3.2 Mfsd2a在脑肿瘤中的作用

Mfsd2a可能是肿瘤抑制基因,在调节细胞周期方面发挥着重要作用。Xing等^[26]在2019年研究发现,Mfsd2a在癌组织中的表达明显低于邻近正常组织,此外还具有促进血管生成、降低侵袭性、抑制肿瘤发生和发展的作用。

中枢神经系统肿瘤环境中,BBB被破坏,表现为内皮细胞紧密连接破坏,通透性增加。Tiwar等^[27]对转移性脑肿瘤进行脂代谢分析,发现脑肿瘤内皮细胞中Mfsd2a的表达下降,并且破坏BBB。乳腺癌脑转移模型小鼠大脑中的Mfsd2a表达下调,而人类乳腺癌脑转移灶的Mfsd2a mRNA水平同样降低。BBB对药物渗透性低是绝大多数中枢神经系统肿瘤患者预后不佳的原因之一。Xie等^[28]发现,患脑胶质瘤的BBB中Mfsd2a的表达降低,因此可以通过Mfsd2a来增加转胞吞,提高化疗药物的传递,促进小鼠模型中胶质瘤的存活。在BBB的药物递送中,Mfsd2a介导的转胞吞作用靶向相关受体药物,穿越BBB并富集至脑内区域,从而在颅内恶性肿瘤细胞中发挥作用。因此,通过Mfsd2a增加BBB的转胞吞作用在脑肿瘤微环境中增强药物递送,在未来中枢神经系统肿瘤治疗中具有研究意义。

3.3 Mfsd2a在脑血管疾病中的作用

Mfsd2a在脑血管疾病中具有保护作用。在慢性脑低灌注模型中,由于缺血脑低灌注诱导的BBB损伤,动物出现空间学习和记忆障碍。2020年,Qu等^[8]对大鼠慢性脑灌注不足模型进行研究发现,双侧经总动脉结扎后大鼠表现出认知障碍,

海马体内的BBB渗漏增加,Mfsd2a蛋白的表达降低。除此之外,Mfsd2a过表达后可以逆转上述变化,过表达Mfsd2a减轻了慢性脑灌注不足大鼠的BBB损伤,改善了其认知障碍;通过透射电镜,还发现过表达Mfsd2a通过增加内皮细胞转胞吞而不是紧密连接来实现保护作用。

在脑缺血再灌注中,Nrf-2/HO-1信号通路激活介导Mfsd2a表达增加,促进BBB功能修复,改善缺血性脑卒中大鼠神经功能^[29]。在脑出血及蛛网膜下腔出血后,Mfsd2a蛋白的表达量减少,脑血管通透性增加、脑水肿和神经功能缺损增加,过表达Mfsd2a后减轻了神经功能损伤的表现^[7]。作者未进一步明确具体机制,我们推测Mfsd2a对BBB的保护可能是通过对转胞吞途径进行抑制,降低跨细胞转运。Mfsd2a减少后,DHA等转运保护性因子减少,渗透性的破坏增加了中枢神经中的损伤因子。基于以上研究,我们认为Mfsd2a是已被证实的维持BBB低渗透及转胞吞功能的治疗靶点,未来可在改善脑血管病患者的预后监测指标中发挥重大作用。

3.4 Mfsd2a在其他中枢神经系统疾病中的作用

Mfsd2a在新型蚊媒病毒寨卡病毒感染所致的小头畸形的发病机制中起着关键作用,孕期Mfsd2a水平的变化可能会影响胎儿和新生儿大脑的正常发育。目前研究表明,内皮细胞Mfsd2a参与了寨卡病毒感染引起的小头畸形,补充DHA是治疗寨卡病毒导致的小头畸形的一种潜在选择^[30-32]。偏头痛的发病机制仍未明确,因此市场上药物暂以改善症状为主,不能从根本上治愈。在硝酸甘油诱导的慢性偏头痛动物模型中,硝酸甘油给药后BBB通透性的增加在一定程度上与Mfsd2a水平的变化有关,注射硝酸甘油增加了BBB的通透性,而Mfsd2a的表达则有所下降^[33]。增加Mfsd2a是否改善硝酸甘油诱导的偏头痛,是否影响转胞吞进而影响疾病的发展,未来值得进一步挖掘。

4 总结

Mfsd2a是神经疾病中一种生物标志物,主要在BBB结构与功能的维持中发挥神经功能保护作用:通过对转胞吞进行调节,改变BBB的低渗透性,抑制有害物质的透过而发挥保护作用。一旦

转胞吞失衡, BBB渗透性改变, 就会影响各类别分子运输以及影响屏障作用, 导致中枢神经系统疾病发生发展。Mfsd2a还负责转运二十二碳六烯酸(DHA), 这种 ω -3脂肪酸对大脑发育和认知功能至关重要。此外, Mfsd2a在多种神经系统疾病的发生中扮演着重要角色, 包括阿尔茨海默病、偏头痛和脑血管疾病; 它还可能作为肿瘤抑制基因, 调节细胞周期和肿瘤细胞的黏附能力。尽管已取得进展, Mfsd2a的分子机制、作为治疗靶点的潜力、药物递送能力、基因突变对疾病的影响, 以及其他生理功能仍需进一步研究。未来的研究可能会揭示Mfsd2a在调节BBB通透性和提高药物递送效率方面的新策略, 为治疗中枢神经系统疾病提供新的途径。

参考文献

- [1] Angers M, Uldry M, Kong D, et al. Mfsd2a encodes a novel major facilitator superfamily domain-containing protein highly induced in brown adipose tissue during fasting and adaptive thermogenesis. *Biochem J*, 2008, 416(3): 347-355
- [2] Niño-González M, Novo-Uzal E, Richardson DN, et al. More transporters, more substrates: the *Arabidopsis* major facilitator superfamily revisited. *Mol Plant*, 2019, 12(9): 1182-1202
- [3] Piccirillo AR, Hyzny EJ, Beppu LY, et al. The lysophosphatidylcholine transporter MFSD2A is essential for CD8⁺ memory T cell maintenance and secondary response to infection. *J Immunol*, 2019, 203(1): 117-126
- [4] Wong BH, Chan JP, Cazenave-Gassiot A, et al. Mfsd2a is a transporter for the essential ω -3 fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) in eye and is important for photoreceptor cell development. *J Biol Chem*, 2016, 291(20): 10501-10514
- [5] Wong BH, Mei D, Chua GL, et al. The lipid transporter Mfsd2a maintains pulmonary surfactant homeostasis. *J Biol Chem*, 2022, 298(3): 101709
- [6] Jones RC, Karkanias J, Krasnow MA, et al. The tabula sapiens: a multiple-organ, single-cell transcriptomic atlas of human. *Science*, 2022, 3(6): 14-28
- [7] Zhao C, Ma J, Wang Z, et al. Mfsd2a attenuates blood-brain barrier disruption after sub-arachnoid hemorrhage by inhibiting caveolae-mediated transcellular transport in rats. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(5): 1012-1027
- [8] Qu C, Song H, Shen J, et al. Mfsd2a reverses spatial learning and memory impairment caused by chronic cerebral hypoperfusion via protection of the blood-brain barrier. *Front Neurosci*, 2020, 14: 461
- [9] Quek DQ, Nguyen LN, Fan H, et al. Structural insights into the transport mechanism of the human sodium-dependent lysophosphatidylcholine transporter MFSD2A. *J Biol Chem*, 2016, 291(18): 9383-9394
- [10] Doki S, Kato HE, Solcan N, et al. Structural basis for dynamic mechanism of proton-coupled symport by the peptide transporter POT. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(28): 11343-11348
- [11] Bickers SC, Benlekbir S, Rubinstein JL, et al. Structure of Ycf1p reveals the transmembrane domain TMD0 and the regulatory region of ABCC transporters. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(21): e2025853118
- [12] Pardridge WM. Blood-brain barrier endogenous transporters as therapeutic targets: a new model for small molecule CNS drug discovery. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(8): 1059-1072
- [13] Pardridge WM. Blood-brain barrier delivery for lysosomal storage disorders with IgG-lysosomal enzyme fusion proteins. *Adv Drug Deliver Rev*, 2022, 184: 114234
- [14] Ju X, Miao T, Chen H, et al. Overcoming Mfsd2a-Mediated low transcytosis to boost nanoparticle delivery to brain for chemotherapy of brain metastases. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(9): 2001997
- [15] Ben ZA, Lacoste B, Kur E, et al. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature*, 2014, 509(7501): 507-511
- [16] Andreone BJ, Chow BW, Tata A, et al. Blood-brain barrier permeability is regulated by lipid transport-dependent suppression of caveolae-mediated transcytosis. *Neuron*, 2017, 94(3): 581-594.e5
- [17] Chow BW, Gu C. Gradual suppression of transcytosis governs functional blood-retinal barrier formation. *Neuron*, 2017, 93(6): 1325-1333.e3
- [18] Matuszyk MM, Garwood CJ, Ferraiuolo L, et al. Biological and methodological complexities of beta-amyloid peptide: implications for Alzheimer's disease research. *J Neurochem*, 2022, 160(4): 434-453
- [19] Yuan S, Li H, Yang C, et al. DHA attenuates A β -induced necroptosis through the RIPK1/RIPK3 signaling pathway in THP-1 monocytes. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110102
- [20] Zhao Y, Long Z, Ding Y, et al. Dihydroartemisinin ameliorates learning and memory in Alzheimer's disease through promoting autophagosome-lysosome fusion and autolysosomal degradation for A β clearance. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 47-56
- [21] Teng E, Taylor K, Bilousova T, et al. Dietary DHA supplementation in an APP/PS1 transgenic rat model of

- AD reduces behavioral and A β pathology and modulates A β oligomerization. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 552-560
- [22] Freund LY, Vedin I, Cederholm T, et al. Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *J Intern Med*, 2014, 275(4): 428-436
- [23] Sánchez CM, Ruiz MJ, Gázquez A, et al. Decreased blood level of Mfsd2a. as a potential biomarker of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 70-82
- [24] Alakbarzade V, Hameed A, Quek DQY, et al. A partially inactivating mutation in the sodium-dependent lysophosphatidylcholine transporter MFSD2A causes a non-lethal microcephaly syndrome. *Nat Genet*, 2015, 47(7): 814-817
- [25] Chan JP, Wong BH, Chin CF, et al. The lysolipid transporter Mfsd2a regulates lipogenesis in the developing brain. *PLoS Biol*, 2018, 16(8): 43-64
- [26] Xing S, Kan J, Su A, et al. The prognostic value of major facilitator superfamily domain-containing protein 2A in patients with hepatocellular carcinoma. *Aging*, 2019, 11(19): 8474-8483
- [27] Tiwary S, Morales JE, Kwiatkowski SC, et al. Metastatic brain tumors disrupt the blood-brain barrier and alter lipid metabolism by inhibiting expression of the endothelial cell fatty acid transporter Mfsd2a. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 67-82
- [28] Xie Y, He L, Zhang Y, et al. Wnt signaling regulates MFSD2A-dependent drug delivery through endothelial transcytosis in glioma. *Neuro Oncol*, 2023, 25(6): 1073-1084
- [29] 胡琼文, 李乐雯, 吴妹. 缺血性脑卒中基于Nrf-2/HO-1上调Mfsd2a表达缓解BCFB损伤研究, 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(6): 380-384
- [30] Braz DM, Pasquarell G, Corrêa R, et al. Potential neuroprotective and anti-inflammatory effects provided by omega-3 (DHA) against Zika virus infection in human SH-SY5Y cells. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 201-219
- [31] Zhang JW, Wang H, Liu J, et al. Generation of a stable GFP-reporter zika virus system for high-throughput screening of Zika virus inhibitors. *Virol Sin*, 2021, 36(3): 476-489
- [32] Zhou J, Chi X, Cheng M, et al. Zika virus degrades the ω -3 fatty acid transporter Mfsd2a in brain microvascular endothelial cells and impairs lipid homeostasis. *Sci Adv*, 2019, 5(10): eaax7142
- [33] Chen H, Tang X, Li J, et al. IL-17 crosses the blood-brain barrier to trigger neuroinflammation: a novel mechanism in nitroglycerin-induced chronic migraine. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 1-2