

DOI: 10.13376/j.cbls/2021046

文章编号: 1004-0374(2021)04-0419-09

# 包含主要协同转运蛋白超家族结构域蛋白2a的研究进展

曾 茹<sup>1</sup>, 贺桂琼<sup>2\*</sup>

(1 重庆医科大学2016级基础医学专业, 重庆 400016; 2 重庆医科大学神经科学研究中心 重庆 400016)

**摘 要:** 包含主要协同转运蛋白超家族结构域蛋白2a (major facilitator superfamily domain containing protein 2a, MFSD2A)属于主要协同转运蛋白超家族(major facilitator superfamily, MFS), 其在血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)完整性的维持和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)的转运上发挥着重要作用。在敲除MFSD2A基因的小鼠脑内, DHA含量显著降低并伴有神经元丢失, 从而导致小头畸形和认知障碍。基于MFSD2A在中枢神经系统(central nervous system, CNS)的作用, 已初步提示MFSD2A在药物输送到CNS方面可能是一个潜在治疗靶蛋白。该文回顾了当前MFSD2A的研究进展, 总结梳理了MFSD2A在机体中的正常生理功能, 以及在多种疾病(尤其是阿尔茨海默病)发生发展中的作用。

**关键词:** MFSD2A; DHA转运; 血脑屏障破坏; 阿尔茨海默病

**中图分类号:** Q71; R741.02      **文献标志码:** A

## Research progress of major facilitator superfamily domain containing protein 2a

ZENG Ru<sup>1</sup>, HE Gui-Qiong<sup>2\*</sup>

(1 Basic Medical Major of 2016 Batch, Chongqing 400016, China;

2 Institute of Neuroscience, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** Major facilitator superfamily domain containing protein 2a (MFSD2A), as a member of the major facilitator superfamily (MFS), plays a crucial part in maintaining the integrity of the blood-brain barrier (BBB) and transporting docosahexaenoic acid (DHA). MFSD2A-deficient (MFSD2A-knockout) mice have shown a marked decrease of DHA levels in brain and neuron loss, which leads to microcephaly and cognitive deficits. Base on the roles of MFSD2A in the central nervous system (CNS), the current researches have preliminarily shown that MFSD2A may be a potential therapeutic target for drug delivery into the CNS. This article reviewed the current research progress of MFSD2A, and summarized its normal physiological functions and role in the occurrence and development of various diseases, especially Alzheimer's disease (AD).

**Key words:** MFSD2A; DHA transport; BBB disruption; AD

MFSD2A由Angers等<sup>[1]</sup>于2008年首先克隆并鉴定。MFSD2A基因编码的蛋白质广泛分布全身, 主要高表达于脑、胎盘、肠、肾、肝、肺和乳腺。有研究表明MFSD2A是DHA进入脑的主要转运蛋白, 缺乏MFSD2A的小鼠大脑内DHA含量显著降低, 并伴有海马和小脑神经元减少、认知缺陷以及脑体积变小<sup>[2]</sup>。此外, 目前也有不少关于MFSD2A在促进细胞融合和胎盘发育、细胞周期调控和肿瘤发生发展等多种生物学过程中发挥作用的报道。经资料查

阅, 发现MFSD2A在维持和调节BBB功能方面的作用已成为近年研究的热点。MFSD2A在妊娠相关疾病、肿瘤相关疾病以及神经系统疾病如AD中的影响的研究也越来越受到关注。本文就MFSD2A

收稿日期: 2020-07-25; 修回日期: 2020-10-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(81671257); 重庆市教改项目(193065)

\*通信作者: E-mail: guiqionghe@cqmu.edu.cn; Tel: 023-68485763

的正常生理功能(表1),尤其是在CNS方面,以及MFSD2A在相关疾病(表2)中的研究进展进行梳理总结,期望为MFSD2A在神经系统相关疾病的基础研究和临床治疗应用等提供思路。

## 1 MFSD超家族的特征和功能

MFSD超家族是目前已知的最大、最多样化的膜转运蛋白超家族<sup>[3]</sup>,根据转运蛋白分类数据库(TCDB)显示,MFSD已经扩展到105个家族。MFSD转运蛋白的长度大都在400~600个氨基酸残基之间,N和C末端均位于膜的胞质侧<sup>[4]</sup>。MFSD转运蛋白大多具有保守的12个跨膜 $\alpha$ -螺旋,由6个跨膜 $\alpha$ -螺旋的N端结构域和6个跨膜 $\alpha$ -螺旋的C端结构域组成<sup>[5]</sup>。虽然N端和C端结构域中氨基酸序列只有很低的序列同源性,但在蛋白结构上相互对称<sup>[6]</sup>,即N端的TM1~3及其反向重复的TM4~6和C端的TM7~9及其反向重复的TM10~12<sup>[7]</sup>。蛋白质构象研究表明,MFSD转运蛋白还包括一个中央空腔,这可能是与底物分子的结合位点,其不同氨基酸的残基决定了底物的特异性<sup>[8]</sup>。

MFSD超家族包括单向转运者、同向转运者和反向转运者,可以促进糖、药物、神经递质、氨基

酸、维生素、有机阴离子和无机阴离子以及其他小化合物在电化学梯度下进行跨膜运输<sup>[9]</sup>。目前普遍认为MFSD转运蛋白采用了“摇杆开关”的转运方式<sup>[10]</sup>。当底物分子向细胞内转运时,MFSD转运蛋白打开胞外侧并同时闭合胞内侧,接着底物分子与底物结合位点相结合引起蛋白质构象变化,使原本关闭的胞内侧打开而开放的胞外侧关闭,底物分子便顺利转运至细胞内<sup>[11]</sup>。人类具有多种MFSD转运蛋白,MFSD2A属于MFSD超家族中的非典型性溶质载体,Perland等<sup>[12]</sup>梳理了MFSD1、MFSD2B、MFSD3、SV2A、SV2B、SVOPL、SPNS1、SPNS2、UNC93A等28个非典型性溶质载体的基本特性和结构预测。MFSD转运蛋白与疾病的表型相关,例如缺乏GLUT1转运蛋白会导致大脑萎缩、发育迟缓等葡萄糖缺乏病症<sup>[13]</sup>。MFSD8突变会导致神经元类脂褐质病<sup>[14]</sup>。Hu等<sup>[15]</sup>总结了在大脑中表达的溶质载体的主要底物和功能,也暗示了溶质载体在输送治疗脑部疾病药物方面的潜力。

## 2 MFSD2A基因及蛋白

2008年,研究人员首次克隆到小鼠的MFSD2A基因并鉴定出人的MFSD2A基因<sup>[1]</sup>。2011年,研究

表1 MFSD2A的主要正常生理功能

组织/器官	功能	动物种类	参考文献
肝	参与棕色脂肪组织中的脂质代谢	小鼠	[1]
脑	作为载体转运DHA进入脑内	小鼠	[2]
胎盘	作为syncytin-2的受体促进细胞融合	人类	[18]
脑	维持和调节BBB完整性和通透性	小鼠	[25]
脑	促进脑的发育和认知能力的形成	小鼠	[37]
眼睛	促进眼睛的发育,维持BRB的完整性	小鼠	[40]
眼睛	作为载体转运DHA进入眼睛	小鼠	[49]

BBB: 血脑屏障; BRB: 血视网膜屏障

表2 MFSD2A在相关疾病中的作用

疾病	MFSD2A的表达量	MFSD2A的作用	种类	参考文献
肺癌	表达显著降低	调节机体的神经发育和细胞黏附力	人类	[19]
AD	血液中蛋白表达降低	可能为AD进程的潜在生物标记物	人类	[64]
SAH	脑内蛋白表达先降低后恢复	减轻BBB的损坏和神经功能障碍	大鼠	[65]
ICH	血肿周围组织蛋白表达显著降低	减轻BBB的损坏和神经功能障碍	小鼠	[66]
CCH	海马CA1区蛋白表达降低	减轻BBB的损坏和神经功能障碍	大鼠	[68]
GDM	母亲血液中蛋白表达显著降低	母血MFSD2A水平与儿童头围正相关	人类	[76]
UC	表达升高	MFSD2A参与肠道炎症缓解期	人类	[80]
脑转移瘤	表达降低	MFSD2A与TGF $\beta$ 1和bFGF通路有关	小鼠	[81]
胃癌	表达显著降低	可作为风险评估、预后预测	人类	[84]

AD: 阿尔茨海默症; ICH: 脑出血; SAH: 蛛网膜下腔出血; CCH: 慢性低灌注脑损伤; GDM: 妊娠糖尿病; UC: 溃疡性结肠炎

发现没有MFSD2A的细胞具有衣霉素(Tunicamycin, TM)抵抗力<sup>[16]</sup>, 后续有研究进一步支持了MFSD2A可作为TM转运蛋白的观点<sup>[17]</sup>。2013年, 有研究表明Syncytin-2的受体MFSD2A在滋养层细胞融合和胎盘发育中的重要性<sup>[18]</sup>。2014年, Nguyen等<sup>[2]</sup>研究发现MFSD2A表达于BBB的毛细血管内皮细胞, 可以转运连接长链脂肪酸的溶血磷脂酰胆碱(lyso-phosphati-dylcholine, LPC)进入脑微血管内皮细胞, 是维持BBB完整性和功能的重要载体。由于MFSD2A在BBB中极重要的功能, 成就了其在大脑发育上的重要地位。此外, 也有学者认为MFSD2A是可调节细胞周期和细胞外基质黏附的肿瘤抑制基因<sup>[19]</sup>, 并且MFSD2A是CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞发挥正常功能所必需的<sup>[20]</sup>。

人类的MFSD2A基因位于染色体1p34, 小鼠的MFSD2A基因位于染色体4D2.2。MFSD2A基因全长14 855 bp, 包含14个外显子与13个内含子<sup>[21]</sup>。MFSD2A在演变的进程中相对保守, 编码的产物有530个氨基酸, 相对分子质量为60 170 Da, 第217、227位的天冬酰胺为两个N-连接糖基化位点。MFSD2A蛋白含有12个 $\alpha$ -螺旋片段, 每个 $\alpha$ -螺旋片段均至少包含17个氨基酸<sup>[22]</sup>。MFSD2A蛋白序列在不同物种之间的差异较小, 在小鼠和人类之间有85%的一致性, 在非洲爪蟾和斑马鱼之间有超过60%的一致性<sup>[23]</sup>。MFSD2A最先被发现于棕色脂肪组织中表达, 后续研究表明其也在脑、胎盘、肠、肝、肺和眼睛中表达<sup>[24]</sup>。Ben-Zvi等<sup>[25]</sup>的研究揭示了MFSD2A在BBB的脑微血管内皮细胞中表达, 并经过比对发现其在脑微血管内皮细胞中的含量是肺内皮细胞中的78.8倍。

### 3 MFSD2A的正常生理功能

#### 3.1 MFSD2A维持和调节血脑屏障(抑制转胞吞作用)

BBB由毛细血管内皮细胞及其细胞间的紧密连接、完整的基膜、周细胞以及星形胶质细胞血管足构成<sup>[26]</sup>。BBB的作用包括选择性地转运脑部所需营养物质和产生的代谢废物, 防止血液中的病原体、毒素和有害大分子物质进入并损伤脑组织<sup>[27-28]</sup>。BBB结构和功能的完整性在使脑组织免受有害物质侵害的同时, 也让中枢神经系统疾病的药物递送颇具挑战。当BBB受到损害后其通透性增强, 进而使脑组织受到内毒素和炎症因子等的侵害, 导致脑功能受损甚至丧失<sup>[29]</sup>。BBB以改变通透性来调节血液

和脑组织中物质的运输来发挥作用<sup>[30]</sup>。改变BBB通透性的方式有两种, 其一是旁路途径, 其二是跨血管内皮细胞途径即通过细胞囊泡的转胞吞作用<sup>[31-33]</sup>。近年来, 转胞吞作用在BBB的各方面的研究越来越热门。

MFSD2A在脑毛细血管内皮细胞中表达, 连接神经胶质细胞的足突。MFSD2A从小鼠E13.5开始在脑微血管内皮细胞中有一定表达, E15.5已经能够行使功能。敲除MFSD2A的小鼠在胚胎时期、新生儿时期和青年时期都显示出BBB的通透性增强, 而在毛细血管密度、直径和皮层动脉分布方面却与正常小鼠无差别。因此, MFSD2A参与BBB的发育过程, 不参与毛细血管的形成<sup>[23]</sup>。敲除MFSD2A的小鼠表现出转胞吞作用增加, 但内皮细胞紧密连接无明显异常, 表明BBB的通透性增强是因内皮细胞转胞吞作用增加所引起, 与内皮细胞紧密连接无关<sup>[25]</sup>。此外, 周细胞可以调节BBB的完整性<sup>[34]</sup>。在缺乏周细胞的小鼠中对MFSD2A进行免疫染色, 未被周细胞覆盖的内皮细胞中MFSD2A蛋白水平显著降低, 说明周细胞是MFSD2A表达的条件, 但是MFSD2A缺乏时并不影响周细胞的表达<sup>[25]</sup>。然而, 作为覆盖了毛细血管表面的大部分的星形胶质细胞, 其与MFSD2A在维持BBB完整性上有何联系仍是未知的。2020年, 研究表明, 过表达MFSD2A可通过cav-1/Nrf-2/HO-1信号转导途径减轻BBB的破坏<sup>[35]</sup>。

小窝蛋白-1 (caveolin-1, Cav-1)是质膜形成囊泡的必需蛋白, 囊泡由含有较多胆固醇的质膜凹陷形成的, 它参与信号转导、底物代谢和转胞吞作用<sup>[36]</sup>。敲除MFSD2A的小鼠中Cav-1阳性的囊泡增加, 囊泡的转胞吞作用增加。因此, MFSD2A通过特异性抑制BBB毛细血管内皮细胞中囊泡介导的转胞吞作用, 在BBB通透性调节和完整性维持上起关键作用<sup>[37]</sup>。MFSD2A和鞘氨醇-1-磷酸转运体2 (spinster homolog 2, Spns2)形成的蛋白质复合物可以提高脑内皮细胞中鞘氨醇-1-磷酸(sphing osine-1-phosphate, S1P)转运的效率, 并且还可能提供药物递送至CNS的新途径<sup>[38]</sup>。是否还有其他物质参与MFSD2A保障和调控BBB的完整性仍有待深入研究。

#### 3.2 MFSD2A转运DHA

DHA是主要存在于脑、神经组织和视网膜中的长链多不饱和脂肪酸<sup>[39]</sup>, 对认知功能的形成以及脑和视网膜的发育至关重要<sup>[40-41]</sup>。DHA的前体是人体的必需氨基酸 $\alpha$ -亚麻酸( $\alpha$ -linolenic acid, ALA), 故

DHA必须通过饮食摄入以保证脑中含量<sup>[23]</sup>。敲除MFSD2A时,小鼠脑内DHA含量显著降低,总的DHA含量下降58.8%。Nguyen等<sup>[2]</sup>已证明MFSD2A是DHA进入BBB的主要转运载体,但DHA有没有其他进入脑内的方式仍是未知的。

研究表明,MFSD2A能将含有DHA的磷脂即以LPC的形式转运进入脑内皮细胞,但是不能转运没有酯化的DHA。此外,酰基链长度超过14个碳原子的LPC形式的其他脂肪酸也能被MFSD2A转运,且MFSD2A转运LPC-DHA的效率最高<sup>[23]</sup>。MFSD2A有三个独特的结构特征:磷酸根基团结合位点、结合酰基链的疏水裂缝和稳定其外向开放构象的三组离子锁。MFSD2A转运的LPC具有两性磷酸胆碱的头部和具有至少14个碳的疏水尾部。除了LPC,MFSD2A可以转运溶血磷脂酰乙醇胺(lysophosphatidylethanolamine, LPE)和溶血磷脂酰丝氨酸(lysophosphatidylserine, LPS),但不能转运溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA),表明MFSD2A的结合底物需要具有特殊的两亲性头部、带负电的磷酸基和带正电的胺基<sup>[22]</sup>。MFSD2A的转运作用表现出对钠离子的依赖性,当钠离子重要结合位点(第92位和第96位天冬氨酸位点)发生突变时,MFSD2A的转运功能损坏或丧失<sup>[2]</sup>。

Quek等<sup>[22]</sup>的研究表明,MFSD2A的Lys-436残基对其转运功能至关重要,Lys-436很可能与LPC的带负电荷的磷酸基形成盐桥,并提出了转运LPC的机制:MFSD2A处于外向开放的构象,钠离子结合到钠结合位点。LPC插入到双层膜的外小叶中,并横向扩散到MFSD2A的疏水性裂缝。MFSD2A转运蛋白构象发生变化,该构象变化使Lys-436结合的LPC头部从膜的外小叶翻转到内小叶,由于LPC是疏水性脂质,可能从转运蛋白侧向进入膜的内部小叶。Andreone等<sup>[37]</sup>进一步揭示了MFSD2A转运DHA的机制:由于CNS内皮细胞独特的质膜组成,MFSD2A可以抑制囊泡的形成,即抑制转胞吞作用。当MFSD2A将LPC-DHA从质膜外转运到质膜内,内皮细胞内逐渐聚集较高水平的LPC-DHA。聚集的DHA能够扰乱Cav-1有序结构域,将细胞质膜上的Cav-1置换下来,不利于Cav-1结构域的装配和囊泡的形成。此时,囊泡介导的转胞吞作用受到抑制,脑内LPC-DHA的含量增多,MFSD2A转运LPC-DHA的效率得到提升,故MFSD2A成为唯一已知的DHA转运蛋白<sup>[42]</sup>。LPC-DHA进入脑内可抑制胆固醇调节元件结合蛋白Srebp-1和Srebp-2的活

性,进而降低脑内胆固醇和脂肪酸的合成并影响膜磷脂饱和度,且MFSD2A的表达可受Srebp调节<sup>[39]</sup>。尽管已了解MFSD2A在LPC-DHA摄取中的作用,但MFSD2A在许多生理方面的功能还需进一步研究,如在学习记忆和大脑发育方面。

### 3.3 MFSD2A介导细胞融合

由滋养层细胞融合形成的胎盘合体滋养层细胞对于正常妊娠十分关键。人类内源性逆转录病毒毒家族(human endogenous retroviruses, HERVs)基因编码的包膜糖蛋白Syncytin-2,即合胞素2是介导滋养层细胞融合的最重要因素<sup>[43]</sup>。MFSD2A在胎盘中表达也较高,Esnault等<sup>[44]</sup>已鉴定MFSD2A为Syncytin-2的受体。有研究通过福司柯林诱导的人绒毛膜癌BeWo细胞融合使得MFSD2A的表达水平升高;siRNA转染MFSD2A后细胞融合从30%降至不到15%,进一步证实了MFSD2A在细胞融合中的重要性<sup>[18]</sup>。此外,还有学者证实了神经胶质细胞缺失蛋白-1(glial cell missing 1, GCM1)经Syncytin-2和MFSD2A基因调控胎盘的细胞融合<sup>[45]</sup>。有研究显示,在滋养层细胞合胞化过程中,半乳糖凝集素Galectin-1与Syncytin-2特异性相互作用增强了人类的滋养细胞融合,并可能调节Syncytin-2和MFSD2A相互作用<sup>[46]</sup>。

### 3.4 MFSD2A参与脂质代谢

Angers等<sup>[1]</sup>发现MFSD2A也在棕色脂肪组织和肝脏中表达。在维甲酸相关孤儿受体 $\alpha$ (retinoic acid-related orphan receptor  $\alpha$ , ROR $\alpha$ )和ROR $\gamma$ 均敲除的小鼠中,MFSD2A基因在棕色脂肪组织中的表达呈现较高水平。小鼠的棕色脂肪组织中原本含有的MFSD2A水平较低,然而注射 $\beta$ -肾上腺素受体激动剂、冷诱导以及禁食后,均可较大程度提高MFSD2A的表达水平<sup>[1]</sup>。并且,MFSD2A在棕色脂肪组织和肝脏中的表达与昼夜节律相关,敲除MFSD2A基因的小鼠更瘦小,血清、肝脏和棕色脂肪中甘油三酯的含量减少。此外,MFSD2A可受肝脏中过氧化物酶体激活受体 $\alpha$ (peroxisome proliferators-activated receptor alpha, PPAR $\alpha$ )和胰高血糖素信号转导通路的调节<sup>[47]</sup>。

### 3.5 MFSD2A促进眼睛发育

眼睛中存在两个阻止血液中的物质进入视网膜的细胞屏障,即由视网膜毛细血管内皮细胞形成的血视网膜屏障(blood-retina barrier, BRB)和位于眼睛后部的视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)<sup>[48]</sup>。敲除MFSD2A的小鼠在出生后早期和成年

期出现BRB的渗漏和感光细胞的受损, 眼睛发育早期表现出外杆节段长度的特异性变短、外杆节段盘的混乱、视紫红质的定位错误和含量减少<sup>[40]</sup>。眼感光膜圆盘中的DHA是经MFSD2A以LPC形式转运的, 这也是眼睛中DHA的主要供应方式。与BBB类似, MFSD2A同样能抑制转胞吞作用和促进功能性BRB的发育<sup>[49]</sup>。2020年, 研究表明, Wnt信号通过 $\beta$ -catenin依赖的方式直接调控MFSD2A, 抑制BRB毛细血管内皮细胞中囊泡介导的转胞吞作用, 起到维持BRB完整性的作用<sup>[50]</sup>。敲除MFSD2A的小鼠的视网膜脂肪酸组成会进行整体重塑, DHA比例降低45%, AA比例提高66%。视网膜的DHA水平因供应减少而下降, 使得感光细胞不能长期存活, 但并不会影响感光细胞对光的正常反应能力<sup>[51]</sup>。

## 4 MFSD2A在疾病中的研究进展

### 4.1 MFSD2A与神经系统相关疾病

BBB的损伤和各种急慢性神经系统性疾病的致病机制相关, 降低BBB的通透性能够降低脑损伤相关的死亡率, MFSD2A通过调节BBB完整性参与神经系统疾病。

AD是一种神经退行性疾病, 可导致认知障碍、记忆减退以及思维和行为障碍<sup>[52]</sup>。病理学上, AD患者存在由脑内 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )聚集形成的淀粉样 $\beta$ 斑块和高磷酸化tau(P-Tau)蛋白组成的细胞内神经原纤维缠结, 出现神经性炎症、BBB的渗漏和DHA含量的减少<sup>[53]</sup>。DHA与多种生理过程有关, 包括学习能力和记忆巩固、神经发生、突触膜功能和神经细胞功能的维持<sup>[54]</sup>。在AD的转基因小鼠模型中<sup>[55]</sup>, 补充DHA可减轻淀粉样 $\beta$ 斑块、减少Tau蛋白、提高学习能力、减轻炎症和神经元损失<sup>[56-58]</sup>。然而有其他研究表明, 补充DHA对AD患者没有任何益处, 包括对临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating Scale, CDR)、简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)和阿尔茨海默病评估量表-认知分量表(Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive, ADAS-Cog)总体没有影响<sup>[59-60]</sup>, 表明DHA在治疗AD是否有效方面目前仍存在一定的争议。在AD发展早期, 存在BBB的广泛泄漏、周细胞的变性和小胶质细胞和星形胶质细胞参与的神经炎症<sup>[61-62]</sup>。MFSD2A是转运DHA和维持BBB完整性的特殊蛋白<sup>[63]</sup>, 敲除MFSD2A基因的小鼠小脑中浦肯野细胞数量明显减少, 海马中(尤其是CA1和CA3区域)神经元密度明

显降低。行为学检测表明, 小鼠的学习能力和长短期记忆等方面存在严重的障碍<sup>[23]</sup>。MFSD2A在AD患者血液样本中表达显著降低, 说明血液中MFSD2A蛋白含量可能是AD进展的一个潜在生物标记<sup>[64]</sup>, MFSD2A在血液中的定位需要进一步阐明。MFSD2A蛋白在AD患者和正常人脑中表达水平存在差异, 这可能是研究MFSD2A在AD病理进程中作用的关键。

在脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)和蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)小鼠中, MFSD2A蛋白在血肿周围脑组织中表达显著降低, MFSD2A的降低可能参与了BBB的破坏<sup>[65]</sup>。过表达MFSD2A抑制了囊泡介导的转胞吞作用, 使得囊泡数目减少, 显著降低了ICH小鼠中脑组织的血肿程度, 减弱了ICH引起的BBB损伤, 说明MFSD2A可能通过抑制ICH后的转胞吞作用来预防BBB损伤<sup>[66]</sup>。在通过注射细菌脂多糖诱导的小鼠败血症相关性脑病中, 颈静脉压力的增加会导致BBB中微血管压力升高, 进而引起MFSD2A表达水平降低、神经元凋亡和BBB的破坏, 加剧了败血症相关性脑病<sup>[67]</sup>。

采用长久的双侧颈总动脉闭塞建立的慢性低灌注脑损伤(chronic cerebral hypoperfusion, CCH)大鼠模型表现出认知障碍、BBB泄漏增加以及MFSD2A蛋白的表达降低。过表达MFSD2A减轻了CCH大鼠的BBB损伤并改善了认知障碍, 并且对BBB的保护作用是通过抑制囊泡的转胞吞作用实现的<sup>[68]</sup>。

### 4.2 MFSD2A突变相关疾病

常染色体隐性原发性小头畸形(autosomal recessive primary microcephaly, MCPH)是一种神经发育障碍疾病, 具有两个主要特征: 先天性小头畸形和非进行性智力低下。迄今为止, 已经检测到MCPH的18个基因座, MFSD2A为其中之一, 因此MFSD2A也称为MCPH15<sup>[69]</sup>。在来自利比亚和埃及的两个家庭中, MFSD2A发生失活突变(分别为Thr159Met和Ser166Leu)<sup>[70]</sup>, Thr-159上的羟基是钠结合的重要官能团, Ser-166是MFSD2A正常运输所需的重要残基<sup>[22]</sup>。这些严重的突变使得MFSD2A转运LPC-DHA的功能丧失, 患者表现为小头畸形、发育迟缓、智力残疾、肌张力减退、反射亢进、四肢麻痹和癫痫发作, 并最终死亡<sup>[70]</sup>。在一个巴基斯坦大家族中的10名同胞中, 高度保守的MFSD2A残基(Ser339Leu)发生纯合突变, 患者血浆中总LPC浓度显著升高, MFSD2A转运蛋白不完全失活, 仍保留部分转运能力, 但患者表现为以四肢痉挛、智力障碍和言语缺

失为特征的非致命性小头畸形综合征<sup>[71]</sup>。犹太摩洛哥的两兄妹发生MFSD2A纯合错义突变(Pro402His), MFSD2A转运蛋白的活性基本丧失, 血浆LPC浓度升高。两名患者表现为小头畸形、肌张力低下、阑尾痉挛、斜视和发育迟缓。此外, 其父亲的血浆LPC浓度也有所增加, 暗示了LPC浓度可能受MFSD2A以外的因素调控<sup>[72]</sup>。对一名伊朗11岁的男孩研究发现, MFSD2A跨膜结构域中的非极性氨基酸发生缺失突变(Val81del), Val81的缺失可导致MFSD2A跨膜结构域的脱位, 因此Val81被认为是导致非致命性小头畸形的关键位点。患者表现出严重的智力障碍、非致命性小头畸形、隐睾症、发育迟缓和反复呼吸道和肾脏感染<sup>[73]</sup>。MFSD2A可将LPC导入效应T细胞中, 反复呼吸道和肾脏感染可能与此有关<sup>[20]</sup>。2020年, Scala等<sup>[74]</sup>对一系列27例MCPH15患者进行详细分析, 鉴定出了MFSD2A的六个新的双等位基因突变(Val250Phe、Cys251SerfsTer3、Arg326Hi、Gln462HisfsTer17、Pro164Thr和Pro-493Leu)以及两个反复突变(Thr198Met和Thr-159Met)。这些突变都会导致MFSD2A表达水平降低以及转运活性降低。目前关于MFSD2A家族突变所致疾病的研究越来越热门, MFSD2A在大脑发育和认知记忆方面的作用也日益受到关注。

### 4.3 MFSD2A与妊娠相关疾病

在妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)中, 母婴DHA的运输受到干扰, GDM患者胎盘中的MFSD2A蛋白显著减少, 脐带血中DHA水平含量下降, 影响后代的智力发育以及头围<sup>[75-76]</sup>。喂食丰富DHA的母鼠后代中, MFSD2A被下调至几乎无法检测到的水平, 这意味着当DHA的水平达到最高水平时, 可产生负面的反馈调节机制<sup>[77]</sup>。此外, 在严重的先兆子痫胎盘中MFSD2A的表达降低<sup>[18]</sup>, MFSD2A在胎盘发育中的反馈调节机制能否运用在妊娠期用药还需进行更深入的研究。

### 4.4 MFSD2A与消化系统相关疾病

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种影响结直肠的反复自发性炎症紊乱的疾病, 生物活性脂质在UC的主动消退上具有关键作用<sup>[78]</sup>。生物活性脂质包括在内皮细胞中由MFSD2A转运的DHA<sup>[79]</sup>, UC患者的DHA水平比健康和炎症消退的结肠炎患者明显降低<sup>[42]</sup>。MFSD2A在健康和UC肠上皮中表达, 它维持和调节肠脉管系统中的DHA。在UC中MFSD2A表达上调, 肠道炎症缓解期的MFSD2A表达水平甚至更高。肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor

necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )可上调MFSD2A的表达, 过表达MFSD2A减弱了TNF $\alpha$ 诱导的炎症反应并促进了肠炎症消退, 说明MFSD2A可调控肠内皮细胞对炎症的刺激反应<sup>[80]</sup>。因此, 该途径被认为是解决肠道炎症性疾病的新靶点。

### 4.5 MFSD2A与肿瘤相关疾病

有研究鉴定了在脑转移瘤患者中可正向调节MFSD2A表达的因子, 用已知对微血管内皮细胞有影响的因子(如VEGF、bFGF/FGF2和TGF $\beta$ 1)处理脑微血管内皮细胞, 发现bFGF和TGF $\beta$ 1均诱导了MFSD2A的表达, 而VEGF对MFSD2A基因的表达具有抑制作用。MFSD2A的表达在脑转移瘤患者中下调可能与病理情况下缺乏TGF $\beta$ 1和bFGF信号通路有关<sup>[81]</sup>。脑肿瘤患者恢复DHA代谢可能是阻止转移性肿瘤细胞生长和存活的新型治疗策略。

MFSD2A基因在连锁不平衡区域中的染色体1P34上定位, 该区包含与肺癌进程有关的遗传因素。在不同组织类型的非小细胞肺癌细胞系和原发性肺腺癌中, MFSD2A的表达水平明显下降; 且通过基因芯片分析发现, 与MFSD2A相关的大部分基因具有调节机体神经发育和细胞黏附力等作用<sup>[19]</sup>。在肺癌细胞中过表达MFSD2A后, 使癌细胞G<sub>1</sub>期停滞、S期的DNA合成量减少、体外细胞黏附能力和细胞的迁移能力受损。微阵列数据显示, MFSD2A是肺癌的抑癌基因, 可调节细胞周期进程和细胞外基质黏附<sup>[42]</sup>。同样地, 肝细胞癌组织中MFSD2A的mRNA和蛋白水平均显著降低, MFSD2A的表达水平可以作为肝细胞癌患者的预后指标<sup>[82]</sup>。

有研究通过连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)分析表明, MFSD2A基因与胃癌的临床病理特征有关<sup>[83]</sup>。研究发现, MFSD2A在胃癌组织中的含量相较于相邻正常组织中的偏低, 且MFSD2A可抑制胃癌的发生和发展, 故可作为胃癌的风险评估和预后预测<sup>[84]</sup>。MFSD2A抑制胃癌和肝细胞癌是否与肺癌中阻断G<sub>1</sub>期细胞周期、损害癌细胞系的黏附力和细胞运动性有关具有进一步研究的意义。

## 5 问题与展望

MFSD2A在维持和调节BBB和BRB发育、结构与功能、促进DHA转运、参与胎盘细胞融合、脂质代谢、肿瘤细胞黏附以及大脑发育和认知形成等方面发挥着重要作用。目前对MFSD2A的研究并不十分深入, 有许多问题还未获得解决。例如, MFSD2A

与细胞囊泡形成的必需外壳蛋白Cav-1具体有何相互作用; MFSD2A是通过直接机制还是间接机制发挥运输作用的, 是否还有其他的调控因素; DHA在大脑中如何发挥作用, 有没有适宜浓度; MFSD2A在维持和调控BBB完整性和通透性上与周细胞和胶质细胞有何联系; MFSD2A促进大脑发育以及认知和记忆形成的作用与AD、抑郁症、帕金森病等神经系统疾病的致病机理和预后检测有何关系。MFSD2A在不同器官中的生理作用, 各种类型损伤和肿瘤的病理生理作用也是需要研究的问题。目前MFSD2A转运LPC-DHA的分子机理还不清楚, 该蛋白也是首次被发现的MFS转运蛋白家族中能够独特地转运脂类的蛋白, 也暗示了MFSD2A有其独特的结构特征和转运机制, 结构解析及生化实验的验证是其分子机理的阐明及后续作为药物靶点的关键依据。

#### [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: 347-55
- [2] Nguyen L, Ma D, Shui G, et al. Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. *Nature*, 2014, 509: 503-6
- [3] Pao SS, Paulsen IT, Saier MH Jr. Major facilitator superfamily. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1998, 62: 1-34
- [4] 邓东, 颜宁. MFS超家族转运蛋白结构基础及转运机制. *科学通报*, 2015, 60: 720-8
- [5] Lee J, Sands ZA, Biggin PC. A numbering system for MFS transporter proteins. *Front Mol Biosci*, 2016, 3: 21
- [6] Yan N. Structural biology of the major facilitator superfamily transporters. *Annu Rev Biophys*, 2015, 44: 257-83
- [7] Quistgaard EM, Löw C, Guettou F, et al. Understanding transport by the major facilitator superfamily (MFS): structures pave the way. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17: 123-32
- [8] Law CJ, Maloney PC, Wang DN. Ins and outs of major facilitator superfamily antiporters. *Annu Rev Microbiol*, 2008, 62: 289-305
- [9] Reddy VS, Shlykov MA, Castillo R, et al. The major facilitator superfamily (MFS) revisited. *FEBS J*, 2012, 279: 2022-35
- [10] Wang SC, Davejan P, Hendaro KJ, et al. Expansion of the major facilitator superfamily (MFS) to include novel transporters as well as transmembrane-acting enzymes. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2020, 1862: 183277
- [11] 李纯, 孙春玉, 陈静, 等. 主要协同转运蛋白超家族的研究进展. *生物技术通报*, 2018, 34: 43-9
- [12] Perland E, Bagchi S, Klaesson A, et al. Characteristics of 29 novel atypical solute carriers of major facilitator superfamily type: evolutionary conservation, predicted structure and neuronal co-expression. *Open Biol*, 2017, 7: 170142
- [13] Holman GD. Structure, function and regulation of mammalian glucose transporters of the SLC2 family. *Pflugers Arch*, 2020, 472: 1155-75
- [14] Zare-Abdollahi D, Bushehri A, Alavi A, et al. MFSD8 gene mutations; evidence for phenotypic heterogeneity. *Ophthalmic Genet*, 2019, 40: 141-5
- [15] Hu C, Tao L, Cao X, et al. The solute carrier transporters and the brain: physiological and pharmacological implications. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15: 131-44
- [16] Reiling JH, Clish CB, Carette JE, et al. A haploid genetic screen identifies the major facilitator domain containing 2A (MFSD2A) transporter as a key mediator in the response to tunicamycin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 11756-65
- [17] Moritake H, Obara M, Saito Y, et al. A mouse model reveals that Mfsd2a is critical for unfolded protein response upon exposure to tunicamycin. *Human Cell*, 2017, 30: 88-97
- [18] Toufaily C, Vargas A, Lemire M, et al. MFSD2a, the syncytin-2 receptor, is important for trophoblast fusion. *Placenta*, 2013, 34: 85-8
- [19] Spinola M, Falvella FS, Colombo F, et al. MFSD2A is a novel lung tumor suppressor gene modulating cell cycle and matrix attachment. *Mol Cancer*, 2010, 9: 9:62
- [20] Piccirillo AR, Hyzny EJ, Beppu LY, et al. The lysophosphatidylcholine transporter MFSD2A is essential for CD8<sup>+</sup> memory T cell maintenance and secondary response to infection. *J Immunol*, 2019, 203: 117-26
- [21] 陈萌萌, 王素兰, 黄胜和, 等. 主要促进调解超家族蛋白2A维持血脑屏障功能的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45: 198-202
- [22] 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: 9383-94
- [23] 周佳. 寨卡病毒抑制内皮转运体Mfsd2a及其致病机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019
- [24] 王文广, 匡德宣, 李娜, 等. 树鼩Mfsd2a基因的克隆分析和不同组织表达量的检测. *实验动物与比较医学*, 2019, 39: 178-86
- [25] Ben-Zvi A, Lacoste B, Kur E, et al. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature*, 2014, 509: 503-6
- [26] Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell*, 2015, 163: 1064-78
- [27] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM, et al. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med*, 2013, 19: 1584-96
- [28] Engelhardt B, Liebner S. Novel insights into the development and maintenance of the blood-brain barrier. *Cell Tissue Res*, 2014, 355: 687-99

- [29] Hwang SR, Kim K. Nano-enabled delivery systems across the blood-brain barrier. *Arch Pharm Res*, 2014, 37: 24-30
- [30] Hawkins B T, Lundeen T F, Norwood K M, et al. Increased blood-brain barrier permeability and altered tight junctions in experimental diabetes in the rat: contribution of hyperglycaemia and matrix metalloproteinases. *Diabetologia*, 2007, 50: 202-11
- [31] Tietz S, Engelhardt B. Brain barriers: crosstalk between complex tight junctions and adherens junctions. *J Cell Biol*, 2015, 209: 493-506
- [32] Knowland D, Arac A, Sekiguchi KJ, et al. Stepwise recruitment of transcellular and paracellular pathways underlies blood-brain barrier breakdown in stroke. *Neuron*, 2014, 82: 603-17
- [33] Zhang J, Liu H, Du X, et al. Increasing of blood-brain tumor barrier permeability through transcellular and paracellular pathways by microbubble-enhanced diagnostic ultrasound in a C6 glioma model. *Front Neurosci*, 2017, 11: 86
- [34] Armulik A, Genové G, Mäe M, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*, 2010, 468: 557-61
- [35] Eser Ocak P, Ocak U, Sherchan P, et al. Overexpression of Mfsd2a attenuates blood brain barrier dysfunction via Cav-1/Keap-1/Nrf-2/HO-1 in a rat model of surgical brain injury. *Exp Neurol*, 2020, 326: 113203
- [36] Eser Ocak P, Ocak U, Tang J, et al. The role of caveolin-1 in tumors of the brain - functional and clinical implications. *Cell Oncol (Dordr)*, 2019, 42: 423-47
- [37] 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: 581-94
- [38] Wang Z, Zheng Y, Wang F, et al. Mfsd2a and Spns2 are essential for sphingosine-1-phosphate transport in the formation and maintenance of the blood-brain barrier. *Sci Adv*, 2020, 6: eaay8627
- [39] Chan JP, Wong BH, Chin CF, et al. The lysolipid transporter Mfsd2a regulates lipogenesis in the developing brain. *PLoS Biol*, 2018, 16: e2006443
- [40] Wong BH, Chan JP, Cazenave-Gassiot A, et al. Mfsd2a is a transporter for the essential  $\omega$ -3 fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) in eye and is important for photoreceptor cell development. *J Biol Chem*, 2016, 291: 10501-14
- [41] Akerele OA, Cheema SK. Maternal diet high in  $\omega$ -3 fatty acids upregulate genes involved in neurotrophin signalling in fetal brain during pregnancy in C57BL/6 mice. *Neurochem Int*, 2020, 138: 104778.
- [42] 朱嘉微, 肖汀. 主要促进因子超家族成员Mfsd2a的研究进展. *癌变·畸变·突变*, 2019, 31: 86-8
- [43] Cui L, Wang H, Lu X, et al. Effects of individually silenced N-glycosylation sites and non-synonymous single-nucleotide polymorphisms on the fusogenic function of human syncytin-2. *Cell Adh Migr*, 2016, 10: 39-55
- [44] Esnault C, Priet S, Ribet D, et al. A placenta-specific receptor for the fusogenic, endogenous retrovirus-derived, human syncytin-2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 17532-7
- [45] Liang C, Wang L, Chen C, et al. GCM1 regulation of the expression of syncytin 2 and its cognate receptor MFSD2A in human placenta. *Biol Reprod*, 2010, 83: 387-95
- [46] Caroline T, Vargas AY, Guillaume S, et al. Galectin-1 interacts with the human endogenous retroviral envelope protein syncytin-2 and potentiates trophoblast fusion in humans. *FASEB J*, 2019, 33: 12873-87
- [47] Berger JH, Charron MJ, Silver DL, et al. Major facilitator superfamily domain-containing protein 2a (MFSD2A) has roles in body growth, motor function, and lipid metabolism. *PLoS One*, 2017, 7: e50629
- [48] Bazan NG. Cell survival matters: docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. *Trends Neurosci*, 2006, 29: 263-71
- [49] Chow BW, Gu C. Gradual suppression of transcytosis governs functional blood-retinal barrier formation. *Neuron*, 2017, 93: 1325-33
- [50] Wang Z, Liu CH, Huang S, et al. Wnt signaling activates MFSD2A to suppress vascular endothelial transcytosis and maintain blood-retinal barrier. *Sci Adv*, 2020, 6: eaba7457
- [51] Lobanova ES, Schuhmann K, Finkelstein S, et al. Disrupted blood-retina lysophosphatidylcholine transport impairs photoreceptor health but not visual signal transduction. *J Neurosci*, 2019, 39: 9689-701
- [52] Karlawish J, Jack CR Jr, Rocca WA, et al. Alzheimer's disease: the next frontier - Special Report 2017. *Alzheimers Dement*, 2017, 13: 374-380
- [53] Pohanka M. Oxidative stress in Alzheimer disease as a target for therapy. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119: 535-43
- [54] Patrick RP. Role of phosphatidylcholine-DHA in preventing APOE4-associated Alzheimer's disease. *FASEB J*, 2019, 33: 1554-64
- [55] Teng E, Taylor K, Bilousova T, et al. Dietary DHA supplementation in an APP/PS1 transgenic rat model of AD reduces behavioral and A $\beta$  pathology and modulates A $\beta$  oligomerization. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 552-60
- [56] Casali BT, Corona AW, Mariani MM, et al. Omega-3 fatty acids augment the actions of nuclear receptor agonists in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2015, 35: 9173-81
- [57] Trépanier M, Hopperton KE, Orr SK, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in animal models with neuroinflammation: an update. *Eur J Pharmacol*, 2016, 785: 187-206
- [58] Hashimoto M, Hossain S, Al Mamun A, et al. Docosahexaenoic acid: one molecule diverse functions. *Crit Rev Biotechnol*, 2017, 37: 579-97
- [59] Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*, 2010, 304: 1903-11
- [60] Bazinet RP, Laye S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15: 771-85
- [61] Montagne A, Zhao Z, Berislav V, et al. Alzheimer's disease: a matter of blood-brain barrier dysfunction. *J Exp*



- Med, 2017, 214: 3151-69
- [62] Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16: 358-72
- [63] O'Brown NM, Megason SG, Gu C. Suppression of transcytosis regulates zebrafish blood-brain barrier function. *Elife*, 2019, 8: e47326
- [64] María S, María R, Antonio G, et al. Decreased blood level of MFSD2a as a potential biomarker of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2019, 21: E70
- [65] 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: 1012-27
- [66] Yang YR, Xiong XY, Liu J, et al. Mfsd2a (major facilitator superfamily domain containing 2a) attenuates intracerebral hemorrhage-induced blood-brain barrier disruption by inhibiting vesicular transcytosis. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6: e005811
- [67] He YJ, Xu H, Fu YJ, et al. Intraperitoneal hypertension, a novel risk factor for sepsis-associated encephalopathy in sepsis mice. *Sci Rep*, 2018, 8: 8173
- [68] 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
- [69] Naveed M, Kazmi SK, Amin M, et al. Comprehensive review on the molecular genetics of autosomal recessive primary microcephaly (MCPH). *Genet Res (Camb)*, 2018, 100: e7
- [70] Gomez-Gamboa A, Nguyen LN, Yang H, et al. Inactivating mutations in MFSD2A, required for omega-3 fatty acid transport in brain, cause a lethal microcephaly syndrome. *Nat Genet*, 2015, 47: 809-13
- [71] Alakbarzade V, Hameed A, Quek DQ, et al. A partially inactivating mutation in the sodium-dependent lysophosphatidylcholine transporter MFSD2A causes a non-lethal microcephaly syndrome. *Nat Genet*, 2015, 47: 814-7
- [72] Harel T, Quek DQY, Wong BH, et al. Homozygous mutation in MFSD2A, encoding a lysolipid transporter for docosahexanoic acid, is associated with microcephaly and hypomyelination. *Neurogenetics*, 2018, 19: 227-35
- [73] Razmara E, Azimi H, Tavasoli AR, et al. Novel neuroclinical findings of autosomal recessive primary microcephaly 15 in a consanguineous Iranian family. *Eur J Med Genet*, 2020, 63: 104096
- [74] Scala M, Chua GL, Chin CF, et al. Biallelic MFSD2A variants associated with congenital microcephaly, developmental delay, and recognizable neuroimaging features. *Eur J Hum Genet*, 2020, 28: 1509-19
- [75] Prieto-Sánchez M, Blanco-Carnero JE, Ruiz-Palacios M, et al. Increased alkaline phosphatase in cord blood of obese diabetic mothers is associated to polyunsaturated fatty acid levels. *Ann Nutr Metab*, 2019, 75: 153-62
- [76] Sánchez-Campillo M, Ruiz-Palacios M, Ruiz-Alcaraz AJ, et al. Child head circumference and placental MFSD2a expression are associated to the level of MFSD2a in maternal blood during pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 38
- [77] Pauter AM, Trattner S, Gonzalez-Bengtsson A, et al. Both maternal and offspring Elov12 genotypes determine systemic DHA levels in perinatal mice. *J Lipid Res*, 2017, 58: 111-23
- [78] Krishna RM, Zhou S. Stability and analysis of eicosanoids and docosanoids in tissue culture media. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2011, 94: 59-72
- [79] Maddipati KR, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Clinical chorioamnionitis at term: the amniotic fluid fatty acyl lipidome. *J Lipid Res*, 2016, 57: 1906-16
- [80] Ungaro F, Tacconi C, Massimino L, et al. MFSD2A promotes endothelial generation of inflammation-resolving lipid mediators and reduces colitis in mice. *Gastroenterology*, 2017, 153: 1363-77
- [81] 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: 8267
- [82] 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 (Albany NY)*, 2019, 11: 8474-83
- [83] Chen S, Zheng Z, Tang J, et al. Association of polymorphisms and haplotype in the region of TRIT1, MYCL1 and MFSD2A with the risk and clinicopathological features of gastric cancer in a southeast Chinese population. *Carcinogenesis*, 2013, 34: 1018-24
- [84] Xi S, Huang Y, Wang H, et al. MFSD2A expression predicts better prognosis in gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505: 699-704