

分选链接蛋白家族研究进展

马秀娥^{①②}, 崔映宇^{①②③*}, 陈义汉^{①②④⑤*}

① 心律失常教育部重点实验室(同济大学), 上海 200092;

② 同济大学医学遗传研究所, 上海 200092;

③ 同济大学医学院再生医学系, 上海 200092;

④ 同济大学医学院病理与病理生理学系, 上海 200092;

⑤ 同济大学附属东方医院心脏内科, 上海 200120

* 联系人, E-mail: yycui@tongji.edu.cn; yihanchen@tongji.edu.cn

2014-04-18 收稿, 2014-07-04 接受, 2014-10-13 网络版发表

国家自然科学基金创新研究群体项目(81221001)、国家自然科学基金重大国际(地区)合作项目(81120108004)、国家重点基础研究发展计划(2013CB531100)、国家自然科学基金(31271214)和同济大学医学院扬帆计划(2012YF05)资助

摘要 分选链接蛋白(sorting nexins, SNXs)是一类含有吞噬细胞氧化酶同源性结构域(Phox-homology domain, PX domain)蛋白的统称, 在哺乳动物中有 33 个成员, 其 PX 结构域易与定位于早期内涵体的磷脂酰肌醇-3-磷酸(phosphatidylinositol-3-phosphate PtdIns(3)P)结合, 参与蛋白跨膜过程中货物分子接头蛋白与膜锚定蛋白的结合等蛋白间的相互作用, 故 SNXs 在细胞内吞、蛋白分选、细胞信号转导、膜运输、膜重塑和细胞器运动等方面均起重要作用. 不同 SNXs 尚含差别较大的其他结构域, 据差异结构域的不同, 可进一步分为 3 大类. 其中某些成员参与肿瘤、阿尔茨海默症、神经疾病和心脏病等人类重大疾病的发生. 本文概述其发现、基因定位、结构、分类、功能及相关疾病等的研究现状, 并展望其相关动向.

关键词

分选链接蛋白
细胞内吞
胞内分选
胞内信号转导
疾病

分选链接蛋白是一类含有吞噬细胞氧化酶同源性(Phox-homology domain, PX domain)结构域蛋白的统称, 在哺乳动物中有 33 个成员, 分别由定位于不同染色体或同一染色体上的不同基因编码(表 S1)^[1-3]. 研究表明, 该蛋白家族在大分子物质的跨膜运输(细胞内吞、外排)^[4-10]、蛋白分选^[6,11]、细胞内信号转导^[12]、膜重建、细胞器运动^[13]等生物学事件以及肿瘤^[14,15]等疾病发生和胚胎发育^[16]等生理过程中发挥重要作用. 目前, 对分选链接蛋白功能的研究方兴未艾, 已成为分子医学领域的一个热点. 本文梳理国内外的研究轨迹, 为拓展和深化对其功能及相关疾病发生机理的认识提供理论依据和方法线索.

1 分选链接蛋白的发现

分选链接蛋白最早发现于 1996 年, Kurten 等人^[4]通

过酵母双杂交发现一个与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)有相互作用的蛋白; 氨基酸序列比对分析发现, 该蛋白含有与酵母液泡运输蛋白 Mvp1p 同源的一个片段, 且其过表达时, 会加速 EGF 受体的降解. 因 EGF 受体降解发生在溶酶体中, 故猜想该蛋白参与 EGF 受体分选到溶酶体的过程, 并将该蛋白命名为 Sorting Nexin-1 (SNX1), 也是该蛋白家族在哺乳动物中被发现的第一个成员^[4,17].

SNXs 的特征性结构域 PX domain, 氨基酸残基数为 100~130, 易与 PtdIns(3)P 结合, 而 PtdIns(3)P 主要定位于早期内涵体, 参与细胞内蛋白分选, 因而 SNXs 可能参与胞内蛋白分选和膜的运输. 通过序列表达标签数据库的比对分析发现, SNX 家族广泛存在于真菌、酵母乃至人类. 目前为止, 已发现并被证

引用格式: 马秀娥, 崔映宇, 陈义汉. 分选链接蛋白家族研究进展. 科学通报, 2014, 59: 3442-3449

Ma X E, Cui Y Y, Chen Y H. The research status of the Sorting Nexins Family (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2014, 59: 3442-3449, doi: 10.1360/N972014-00042

实的 SNX 家族成员在哺乳动物中约 33 个, 酵母中约 10 个。越来越多的证据表明, SNXs 不但参与细胞内膜运输和蛋白分选, 而且还与细胞骨架重建、受体下调、信号转导和肿瘤的发生发展等密切相关。其中大多数家族成员功能尚未报道, 故对 SNX 家族的研究充满机遇和挑战^[1-3,18]。

2 分选链接蛋白的结构

基于 SNX 家族特征性结构域 PX, 不同的 SNXs 尚含有差别较大的其他结构域, 依据差异结构域的不同, 可进一步分为 3 大类^[19]。第一类的特点是 C-端都具有远距离调控的蛋白结构域(Bin, Amphiphsin, Rvs, BAR), 故又称 BAR-SNXs, 其结构通式见图 1(a), 包括 SNX1, SNX2, SNX4, SNX5, SNX6, SNX7, SNX8, SNX9, SNX18, SNX30, SNX32, SNX33, 是目前研究比较多的一类; 第二类的特点是仅含 PX 结构域, 结构最简单, 但目前对此类研究很少, 其结构通式见图 1(b), 包括 SNX3, SNX10, SNX11, SNX12, SNX16, SNX20, SNX21, SNX22, SNX24, SNX29; 其他的 SNXs 归为第三类图 1(c), 具有其他更大差异的结构域, 如突触后密度蛋白类(postsynaptic density protein-95, Discs-large, Zona-occludens-1 or Psd-95/Dlg/ZO1, PDZ)结构域^[3,10,12], Src 同源区 3 结构域(Src homology 3, SH3)^[20], 参与蛋白与蛋白相互作用的肽重复序列结构域(tetratricopeptide repeat, TPR)^[21], 参

与 G 蛋白调节的 G 蛋白信号调节器(regulator of G-protein signaling, RGS)^[22], 以及能与低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)家族作用的 FERM 结构域(protein 4.1, Ezrin, Radixin, Moesin family, FERM)^[23]等, 故该类 SNXs 无共同的结构通式, 包括 SNX13, SNX14, SNX15, SNX17, SNX19, SNX23, SNX25, SNX26, SNX27, SNX28, SNX31。值得注意的是, SNX9, SNX18 和 SNX33 虽然同时含有 SH3 和 BAR 结构域, 可能因 BAR 为主要结构域而被归为第一类^[3]。

3 分选链接蛋白的功能

PX 结构域 SNX 家族的特征结构域, 该结构域最早发现于吞噬细胞 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, p47phox 和 p40phox)^[24], 是一种磷脂结合结构域, 通过结合磷脂及其相应的磷酸化衍生物, 将蛋白定位到该磷脂富集的膜上, 从而发挥其功能。PX 磷脂结合特性是在研究 Vam7p^[25], SNX3^[26]和 p40phox^[27]时发现的, 它们都特异地与 PtdIns(3)P 结合。故早期的研究结果认为, PX 结构域主要的结合靶点是 PtdIns(3)P, 即肌醇环上第 3 位被磷酸化的磷脂酰肌醇, 这是一种广布于内涵体膜上的磷脂。近年研究显示 PX 结合的特性差异很大, 已确认 PX 结构域可结合的磷脂酰肌醇磷酸盐(Phosphatidylinositol phosphates, PtdInsPs)除 PtdIns(3)P 外, 还有磷脂酰肌醇-3,5-二磷

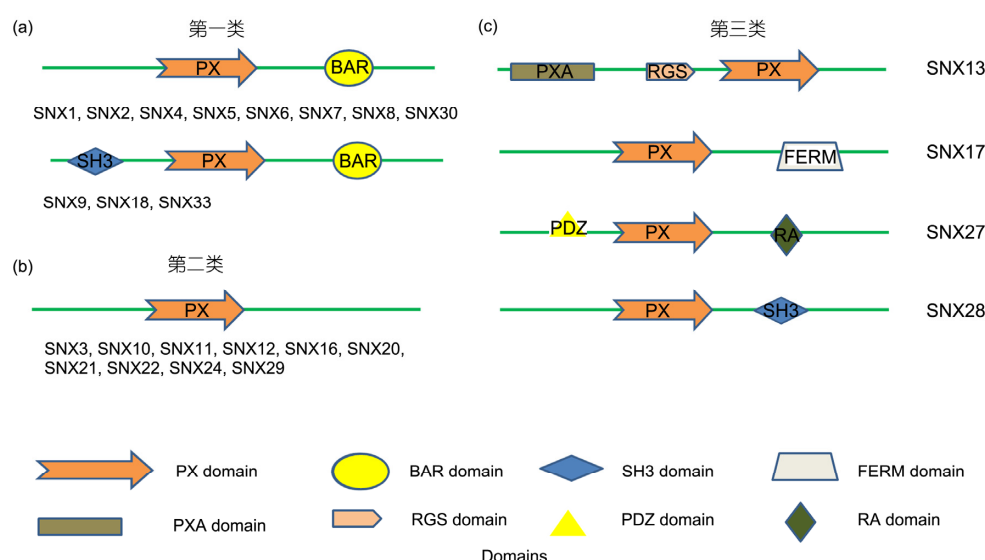


图 1 (网络版彩色)哺乳动物 SNXs 结构模式图

PXA, PX-associated domain; RA, RasGTP effector(改自 Worby 和 Dixon^[19], Seet 和 Hong^[1], Cullen^[3])

酸(phosphatidylinositol-3,5-bisphosphate, PtdIns (3,5)P₂), 磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸(phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate, PtdIns(3,4)P₂), 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PtdIns(4,5)P₂), 磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3, 4, 5-triphosphate, PtdIns(3,4,5)P₃)等^[3,19,28,29].

SNX 家族大多数成员的细胞, 分子水平功能尚未见报道. 现仅知部分 SNXs 的功能: 参与调节包括 EGFR, 转铁蛋白受体(Transferrin receptor, TfR)等在内的一系列细胞表面蛋白内吞、胞内分选过程, 如已知的 SNX1^[4,30], SNX2^[30], SNX4^[11], SNX5^[6,28], SNX6^[7], SNX9^[31], SNX13^[32], SNX16^[33], SNX17^[8,34], SNX20^[9]和 SNX27^[10,12,35]等. SNX4 参与 TfR 的分选^[11], SNX5 参与 6-P 甘露糖受体(Mannose 6-phosphate Receptors, M6PRs)向反面高尔基体管网状结构(trans-Golgi network, TGN)的分选运输^[6], SNX27 是 SNX 家族中唯一具有一个 PDZ 结构域的成员, 具有促进 G 蛋白偶联钾离子通道蛋白降解的作用等^[12,36].

3.1 第一类含 BAR 结构域, 又称 BAR-SNXs

SNX1 是首个被发现的 SNX 蛋白, 含有 PX 和 BAR 两个结构域. 其 PX 结合靶点为 PtdIns(3,5)P₂, 定位于内涵体膜上; 在此过程中, 肝细胞生长因子调节酪氨酸激酶底物(Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate, Hrs)先与 SNX1 形成复合体, 再与 EGFR 作用定位于早期内涵体, 进而调节 EGFR 从早期内涵体向晚期内涵体的转运^[4,37]. 此外, SNX1 还可以与 SNX2 一起调节自内涵体向 TGN 的逆向运输^[38]. SNX1 与 SNX2 也可以形成二聚体, 两者功能可相互代替. SNX1/SNX2 通过 PX 结构域定位到内涵体膜上, 将膜泡分选蛋白(vacuolar protein sorting, Vps)如 VPS26/29/35 募集到膜上一起形成 retromer(膜泡分选蛋白结合而成的五聚体蛋白)复合体; 此复合体引导一些相关受体如 M6PR 向 TGN 方向转运^[39-41]. SNX2 亦可参与早期内涵体形成, 但研究表明, SNX2 对阳离子非依赖性的 M6PR 从内涵体到 TGN 的转运并非必需^[42]. SNX5, SNX6 也可与 SNX1 共同定位于早期内涵体, 调节物质从内涵体向 TGN 的转运^[7,43]. SNX1, SNX2, SNX5, SNX6 可形成蛋白多聚体调节阳离子非依赖性的 6-磷酸甘露糖受体(cation-independent mannose 6-phosphate receptor, CI-MPR)向 TGN 的转运, DOCK180 通过 SNX5 调节

CI-MPR 的运转. 因均为含 BAR 结构的 SNX, 该 retromer 亦称为 SNX-BAR retromer^[6].

3.2 第二类仅含 PX 结构域, 结构最简单

此类中研究得较深入的是 SNX3 和 SNX16. SNX3 通过 PX 与 PtdIns(3)P 结合, 定位于早期内涵体, 多方面调节其物质转运与输送. 一方面, 可影响 TfR 从早期内涵体进入循环内涵体^[26], 另一方面, 与 Hrs 和多泡体(multivesicular bodies, MVB)协同, 影响晚期内涵体/溶酶体方向的物质转运^[44]. 近来研究发现, 某些受体从早期内涵体到 TGN 的逆向运输中 SNX3 也起到了关键作用. 如 SNX3 与 VPS26, VPS29 和 VPS35 形成 retromer, 进而调节 Wnt 信号从早期内涵体向 TGN 的输送^[45]. SNX3 也可以募集 TfR 并调节铁稳态^[46].

SNX16 含 1343 个氨基酸, 其羧基端的 coiled-coil 结构, 不仅为其定位于晚期内涵体所必需, 而且对其同源寡聚化(homo-oligomerization)也非常重要, 生化和细胞研究证明 SNX16 在早期和晚期内涵体/溶酶体(endosome/lysosome), 循环内涵体中均有分布^[33,47]. 现在已知 SNX16 很可能参与了病毒核衣壳从内涵体到细胞溶质(endosome-to-cytosol)的运输^[48]. SNX16 能定位于被称为管池状(tubulo-cisternal)区的晚期内涵体, 并影响其膜的运动性, 从而影响胆固醇等向晚期内涵体的转运^[49].

此外, 该类中的 SNX10 也很值得研究, 与现已知功能的 SNXs 相比, 它可以在哺乳动物的细胞中形成巨型的空泡状结构, SNX10 的 PX 结构域和 C 末端结构域(C-terminal domain, CD)皆为成泡所必需, 成泡活性为 SNX 家族的一项新功能; 目前的研究结果还不能说明 SNX10 是直接参与还是通过与其他蛋白形成复合物间接参与该成泡过程, 但是 SNX10 成泡活性的发现为进一步研究内涵体稳定性的调控机制提供了一个模型系统^[17,50].

在斑马鱼的体内及体外实验中, SNX10/V-ATPase 参与纤毛以及左右内脏器官的形成, 提示 SNX10 对生物个体胚胎发育十分重要^[16].

3.3 第三类具有更大差异的结构域

SNX17 是此类的典型代表, 除 PX 结构域外尚含有一个 FERM 结构域; 它能与 P-selectin 互作, 一方面加速其胞膜内吞, 另一方面又阻止其向溶酶体转运,

从而减缓其降解^[34,51]。

SNX17 还可通过 FERM 结构域与 LDLR 家族(如 LDLR, VLDLR, ApoER2 及 LDLR 相关蛋白 LRP)的 NPxY 基序(NPxY motif)互作, 从而影响 LDL 受体内吞作用^[23]。进一步研究表明, SNX17 能促进 LRP 回收循环, 从而调节 LRP 在细胞表面的水平, NPxY 基序的功能突变不会影响 LRP 的内吞作用, 但会减少 LRP 的回收循环, 最后致其在溶酶体中降解增多^[17]。SNX17 的 FERM 的晶体结构研究表明, PX-FERM 蛋白可以与一大类货物分子(cargo molecules)作用, 包括受体酪氨酸蛋白激酶和一些公认的与膜, 调节蛋白具有相互协调作用的分子等^[52]。人乳头状瘤病毒 16 (HPV-16)L2 的衣壳蛋白为病毒性感染所必需, 在某种程度上与 SNX17 互作; 在多种 PV 类型中, L2 和 SNX17 都具有保守性, 也说明此病毒侵染机制有高保守性, 对 SNX17 的研究可能为此病的治疗提供新思路^[14]。

三类 SNXs 部分功能概览见表 1。

4 分选链接蛋白相关疾病

细胞正常生命活动离不开胞内蛋白分选, 内涵体作为一种特别的细胞器, 参与一些重要蛋白的细胞内吞及部分来自 TGN 的蛋白分选^[2]。当 SNXs 中某些成员出问题, 就会出现相应的功能失调。如 PX 氨基酸序列的保守区发生变化, 细胞就不能有效地行使胞吞和蛋白分选功能, 导致一系列相关疾病。

4.1 肿瘤

EGFR 在多种肿瘤中异常高水平表达, 研究证实 EGFR 在人结直肠癌发生和发展中具有重要作用, 而

EGFR 与 SNX 家族的多个成员可相互作用^[53-55]。因此, 对 SNX 家族的深研有望能为结直肠癌的治疗提供理论依据。

SNX6 与乳腺癌转移抑制基因 1(breast cancer metastasis suppressor 1, BRMS1)蛋白存在相互作用, 从而能够抑制乳腺癌细胞中相关基因的转录, 进而有助于乳腺癌的防治^[15]。

新近发现 SNX10 的突变能够影响破骨细胞的形成和骨吸收活性, 引起恶性婴儿骨硬化病, 提示包括骨质疏松症在内的骨科疾病, 如骨癌可能与 SNX10 的基因突变有关联^[56,57]。

4.2 阿尔茨海默病

不溶性β淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)在大脑中沉积形成神经细胞外的淀粉样斑是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)重要的病理特征。Aβ是由β淀粉样蛋白前体蛋白(β-amyloid precursor protein, APP)经过β分泌酶(beta-site APP cleaving enzyme-1, BACE1)和γ-分泌酶依次切割产生的, 首先 BACE1 切割 APP 产生 APP-βCTF 片段, 进而 APP-βCTF 被γ-分泌酶进一步切割产生 Aβ^[58]。有文献报道, SNX 家族中的一些成员与 AD 有密切的关系, 如 SNX6 可以负调控 BACE1 对 APP 的剪切, 在细胞水平下调 SNX6 能够升高 BACE1 水平并增强它在内吞过程中的逆向运输, 从而增加 Aβ的水平^[59]。此外, 当 SNX12 过表达时, Aβ的水平减少, 而敲下 SNX12 时, Aβ 的水平则会增加。进一步的研究发现, 过表达 SNX12 对 APP, BACE1 及γ-分泌酶组分的蛋白水平没有明显的影响, 但会使 BACE1 与 APP 在细胞内的共定位减少, 并降低 APP-βCTF 的产生, 由于 BACE1

表 1 SNXs 功能概览

第一类	第二类	第三类
1 参与 EGFR 的转运, 如 SNX1 ^[4,37]	1 影响 TfR 的转运, 如某些 SNX 家族的 PX 结构域 ^[26]	1 减缓 P-selectin 的降解, 如 SNX17 ^[34,51]
2 参与内涵体向 TGN 的转运, 如 SNX1/SNX2 ^[38]	2 与 Hrs 和 MVB 作用影响物质向晚期内涵体/溶酶体方向, 如某些 SNX 家族的 PX 结构 ^[44]	2 影响 LDL 受体的内吞作用, 如 SNX17 ^[23]
3 参与 M6PR 向 TGN 方向的转运, 如 SNX1/SNX2 ^[39,41]	3 参与了病毒核衣壳从内涵体到细胞溶质的运输, 如 SNX16 ^[48]	3 能促进 LRP 回收循环, 如 SNX17 ^[17]
	4 参与巨型的空泡状结构的形成, 如 SNX10 ^[17,50]	4 与人乳头状瘤病毒 16 (HPV-16)L2 的衣壳蛋白的形成有关, 如 SNX17 ^[14]
	5 参与斑马鱼纤毛的形成, 如 SNX10 ^[16]	

与 APP 的相互作用对 A β 产生非常重要, SNX12 很可能是通过改变 BACE1 在细胞内的转运和分布, 从而影响了 A β 的产生^[60]. 另外, SNX17 作为 APP 的接头蛋白(adaptor protein), 也可以调节 APP 在早期内涵体的转运并影响 A β 的产生^[61]. 可见, SNX 家族的某些成员与 AD 的发生联系密切.

4.3 其他神经系统疾病

研究发现, SNX18 在鸡和老鼠的胚胎脊髓运动神经元中存在特异性表达, 但当运动神经元成熟时, 其表达量下降, 且在生长锥细胞中表达的融合有增强型绿色荧光蛋白的 SNX18(enhanced green fluorescent protein SNX18, EGFP-SNX18)存在着动态变化. 提示 SNX18 可能在神经回路的形成中发挥独特作用^[62].

在大脑皮层发育过程中, SNX12 在神经元中起重要作用. 在鼠成神经细胞瘤, N1E-115 细胞以及原代皮层神经元培养中, SNX12 表达量在神经突起生长过程中有所增加, SNX12 敲下后, 神经突起的生长受到抑制, 提示 SNX12 在大脑皮层的发育过程中能够调控神经突起的形成^[63].

转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)的信号通路异常可致癫痫发生, SNX25 通过胞内分选 TGF- β 受体到溶酶体的降解而调节 TGF- β 信号, 研究发现, 在癫痫病人和匹鲁卡品诱发的癫痫大鼠的大脑中, SNX25 的表达水平上调, 提示其很可能参与颞叶癫痫的发生^[64].

4.4 心脏疾病

研究发现, 法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)等心脏畸形可能与染色体 7p22 缺失, 如其中的 MAD1L1, FT SJ2, NUD T1 和 SNX8, EIF3 等序列的缺失有关^[65], 而 SNX8 参与胞内分选(内涵体到高尔基体的运输)^[66], 提示先天心脏畸形可能是心脏发育过程中物质运输的某个阶段出现了故障导致. 此外, SNX27 的 PDZ 结构域影响钾离子通道的表达, 具有调节钾离子通道蛋白的作用^[12,35]; 而心肌细胞的钾通道决定心肌静息电位、心率、动作电位的形状和时程, 钾

表 2 SNXs 相关的一些疾病

种类		相关疾病
肿瘤	SNX6	乳腺癌 ^[15]
	SNX10	恶性婴儿骨硬化病 ^[56,57]
阿尔茨海默病	SNX6	调节 A β ^[59]
	SNX12	调节 BACE1 与 APP 在细胞内的共定位 ^[60]
	SNX17	调节 APP ^[61]
其他神经系统疾病	SNX18	调节鸡和老鼠的胚胎脊髓运动神经元发育 ^[62]
	SNX12	调控大脑皮层发育 ^[63]
	SNX25	调节癫痫 TGF- β 的信号通路 ^[64]
心脏类疾病	SNX8	法洛四联症 ^[65]
	SNX27	调控离子通道, 心率失常 ^[12,35,67]

通道功能异常与心律失常高度相关^[67], 提示对 SNX 家族功能和机理的深研可能为心脏相关疾病的治疗开辟新的道路.

目前, SNX 家族在心律失常方面的研究尚无明确报道, 但新近发现 SNX9 在心脏和胎盘中均高表达, 提示 SNXs 在该方面的研究可能会有重大突破^[68].

SNX 相关的一些疾病见表 2.

5 总结与展望

本文概述了 SNX 家族成员的编码基因及染色体定位、蛋白结构特点、相应的一些功能及其相关的一些疾病^[13], 为进一步深研其功能及相应疾病发生的分子机制奠定了基础, 提供了线索. 目前国内对 SNX 家族成员的研究还很少, 尤其是: (1) SNXs 基因在生物个体胚胎发育过程中的作用; (2) SNXs 在成体中的生理功能; (3) SNXs 的作用机制; (4) SNXs 在心率失常等相关疾病发生过程中的作用机理有待深入研究. 该家族成员的功能及作用机制将成为这些领域后续研究的热点. 随着技术进步和研究深入, 关于 SNXs 家族成员功能研究的报道会越来越多, 人们对该蛋白家族的认识将更加深入全面, 从而为相关疾病的防治提供更加有效的干预靶点.

参考文献

1 Seet L F, Hong W. The Phox (PX) domain proteins and membrane traffic. Biochim Biophys Acta, 2006, 1761: 878–896
2 Carlton J, Bujny M, Rutherford A, et al. Sorting nexins-unifying trends and new perspectives. Traffic, 2005, 6: 75–82

- 3 Cullen P J. Endosomal sorting and signaling: An emerging role for sorting nexins. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9: 574–582
- 4 Kurten R C, Cadena D L, Gill G N. Enhanced degradation of EGF receptors by a sorting nexin, SNX1. *Science*, 1996, 272: 1008–1010
- 5 van Weering J R, Verkade P, Cullen P J. SNX-BAR-mediated endosome tubulation is co-ordinated with endosome maturation. *Traffic*, 2012, 13: 94–107
- 6 Hara S, Kiyokawa E, Iemura S, et al. The DHR1 domain of DOCK180 binds to SNX5 and regulates cation-independent mannose 6-phosphate receptor transport. *Mol Biol Cell*, 2008, 19: 3823–3835
- 7 Hong Z, Yang Y, Zhang C, et al. The retromer component SNX6 interacts with dynactin p150(Glued) and mediates endosome-to-TGN transport. *Cell Res*, 2009, 19: 1334–1349
- 8 Steinberg F, Heesom K J, Bass M D, et al. SNX17 protects integrins from degradation by sorting between lysosomal and recycling pathways. *J Cell Biol*, 2012, 197: 219–230
- 9 Schaff U Y, Shih H H, Lorenz M, et al. SLIC-1/sorting nexin 20: A novel sorting nexin that directs subcellular distribution of PSGL-1. *Eur J Immunol*, 2008, 38: 550–564
- 10 Cai L, Loo L S, Atlashkin V, et al. Deficiency of sorting nexin 27(SNX27) leads to growth retardation and elevated levels of N-methyl-D-aspartate receptor 2C (NR2C). *Mol Cell Biol*, 2011, 31: 1734–1747
- 11 Traer C J, Rutherford A C, Palmer K J, et al. SNX4 coordinates endosomal sorting of TfnR with dynein-mediated transport into the endocytic recycling compartment. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 1370–1380
- 12 Lunn M L, Nassirpour R, Arrabit C, et al. A unique sorting nexin regulates trafficking of potassium channels via a PDZ domain interaction. *Nat Neurosci*, 2007, 10: 1249–1259
- 13 Teasdale R D, Collins B M. Insights into the PX (phox-homology) domain and SNX (sorting nexin) protein families: Structures, functions and roles in disease. *Biochem J*, 2012, 441: 39–59
- 14 Bergant M, Banks L. SNX17 facilitates infection with diverse papillomavirus types. *J Virol*, 2013, 87: 1270–1273
- 15 Rivera J, Megias D, Bravo J. Sorting nexin 6 interacts with breast cancer metastasis suppressor-1 and promotes transcriptional repression. *J Cell Biochem*, 2010, 111: 1464–1472
- 16 Chen Y, Wu B, Xu L, et al. A SNX10/V-ATPase pathway regulates ciliogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Cell Res*, 2012, 22: 333–345
- 17 许婷婷. 重组 SNX11 蛋白 PX 结构域的晶体学研究. 硕士学位论文. 合肥: 中国科学技术大学, 2011. 1–55
- 18 Verges M. Retromer: Multipurpose sorting and specialization in polarized transport. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2008, 271: 153–198
- 19 Worby C A, Dixon J E. Sorting out the cellular functions of sorting nexins. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3: 919–931
- 20 Mayer B J. SH3 domains: Complexity in moderation. *J Cell Sci*, 2001, 114: 1253–1263
- 21 Lamb J R, Tugendreich S, Hieter P. Tetratricopeptide repeat interactions: To TPR or not to TPR? *Trends Biochem Sci*, 1995, 20: 257–259
- 22 Hollinger S, Hepler J R. Cellular regulation of RGS proteins: Modulators and integrators of G protein signaling. *Pharmacol Rev*, 2002, 54: 527–559
- 23 Burden J J, Sun X M, Garcia A B, et al. Sorting motifs in the intracellular domain of the low density lipoprotein receptor interact with a novel domain of sorting nexin-17. *J Biol Chem*, 2004, 279: 16237–16245
- 24 Ponting C P. Novel domains in NADPH oxidase subunits, sorting nexins, and PtdIns 3-kinases: Binding partners of SH3 domains? *Protein Sci*, 1996, 5: 2353–2357
- 25 Cheever M L, Sato T K, de Beer T, et al. Phox domain interaction with PtdIns(3)P targets the Vam7 t-SNARE to vacuole membranes. *Nat Cell Biol*, 2001, 3: 613–618
- 26 Xu Y, Hortsman H, Seet L, et al. SNX3 regulates endosomal function through its PX-domain-mediated interaction with PtdIns(3)P. *Nat Cell Biol*, 2001, 3: 658–666
- 27 Kanai F, Liu H, Field S J, et al. The PX domains of p47phox and p40phox bind to lipid products of PI(3)K. *Nat Cell Biol*, 2001, 3: 675–678
- 28 Merino-Trigo A, Kerr M C, Houghton F, et al. Sorting nexin 5 is localized to a subdomain of the early endosomes and is recruited to the plasma membrane following EGF stimulation. *J Cell Sci*, 2004, 117: 6413–6424
- 29 Koharudin L M, Furey W, Liu H, et al. The phox domain of sorting nexin 5 lacks phosphatidylinositol 3-phosphate (PtdIns(3)P) specificity and preferentially binds to phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PtdIns(4,5)P₂). *J Biol Chem*, 2009, 284: 23697–23707
- 30 Gullapalli A, Garrett T A, Paing M M, et al. A role for sorting nexin 2 in epidermal growth factor receptor down-regulation: Evidence for distinct functions of sorting nexin 1 and 2 in protein trafficking. *Mol Biol Cell*, 2004, 15: 2143–2155
- 31 Badour K, McGavin M K, Zhang J, et al. Interaction of the Wiskott-Aldrich syndrome protein with sorting nexin 9 is required for CD28 endocytosis and cosignaling in T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 1593–1598
- 32 Zheng B, Tang T, Tang N, et al. Essential role of RGS-PX1/sorting nexin 13 in mouse development and regulation of endocytosis dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 16776–16781

- 33 Choi J H, Hong W P, Kim M J, et al. Sorting nexin 16 regulates EGF receptor trafficking by phosphatidylinositol-3-phosphate interaction with the Phox domain. *J Cell Sci*, 2004, 117: 4209–4218
- 34 Williams R, Schluter T, Roberts M S, et al. Sorting nexin 17 accelerates internalization yet retards degradation of P-selectin. *Mol Biol Cell*, 2004, 15: 3095–3105
- 35 Nassirpour R, Slesinger P A. Subunit-specific regulation of Kir3 channels by sorting nexin 27. *Channels (Austin)*, 2007, 1: 331–333
- 36 石大伟. 斑马鱼分拣蛋白 SNX10 基因功能研究. 硕士学位论文. 福州: 福建农林大学, 2008. 1–42
- 37 Chin L S, Raynor M C, Wei X, et al. Hrs interacts with sorting nexin 1 and regulates degradation of epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem*, 2001, 276: 7069–7078
- 38 Utskarpen A, Slagsvold H H, Dyve A B, et al. SNX1 and SNX2 mediate retrograde transport of Shiga toxin. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 358: 566–570
- 39 Mari M, Bujny M V, Zeuschner D, et al. SNX1 defines an early endosomal recycling exit for sortilin and mannose 6-phosphate receptors. *Traffic*, 2008, 9: 380–393
- 40 吴斌. SNX10、SNX11 蛋白功能研究. 博士学位论文. 合肥: 中国科学技术大学, 2011. 1–79
- 41 张莹. 禾谷镰刀菌中 retromer 复合体的功能初探. 硕士学位论文. 福州: 福建农林大学, 2011. 1–54
- 42 Carlton J G, Bujny M V, Peter B J, et al. Sorting nexin-2 is associated with tubular elements of the early endosome, but is not essential for retromer-mediated endosome-to-TGN transport. *J Cell Sci*, 2005, 118: 4527–4539
- 43 Wassmer T, Attar N, Bujny M V, et al. A loss-of-function screen reveals SNX5 and SNX6 as potential components of the mammalian retromer. *J Cell Sci*, 2007, 120: 45–54
- 44 Pons V, Luyet P P, Morel E, et al. Hrs and SNX3 functions in sorting and membrane invagination within multivesicular bodies. *PLoS Biol*, 2008, 6: e214
- 45 Harterink M, Port F, Lorenowicz M J, et al. A SNX3-dependent retromer pathway mediates retrograde transport of the Wnt sorting receptor Wntless and is required for Wnt secretion. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 914–923
- 46 Chen C, Garcia-Santos D, Ishikawa Y, et al. Snx3 regulates recycling of the transferrin receptor and iron assimilation. *Cell Metab*, 2013, 17: 343–352
- 47 Hanson B J, Hong W. Evidence for a role of SNX16 in regulating traffic between the early and later endosomal compartments. *J Biol Chem*, 2003, 278: 34617–34630
- 48 Le Blanc I, Luyet P P, Pons V, et al. Endosome-to-cytosol transport of viral nucleocapsids. *Nat Cell Biol*, 2005, 7: 653–664
- 49 Brankatschk B, Pons V, Parton R G, et al. Role of SNX16 in the dynamics of tubulo-cisternal membrane domains of late endosomes. *PLoS One*, 2011, 6: e21771
- 50 Qin B, He M, Chen X, et al. Sorting nexin 10 induces giant vacuoles in mammalian cells. *J Biol Chem*, 2006, 281: 36891–36896
- 51 Knauth P, Schluter T, Czubyko M, et al. Functions of sorting nexin 17 domains and recognition motif for P-selectin trafficking. *J Mol Biol*, 2005, 347: 813–825
- 52 Ghai R, Bugarcic A, Liu H, et al. Structural basis for endosomal trafficking of diverse transmembrane cargos by PX-FERM proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: E643–E652
- 53 Bouche O, Beretta G D, Alfonso P G, et al. The role of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36: S1–S10
- 54 Shankaran V, Obel J, Benson A R. Predicting response to EGFR inhibitors in metastatic colorectal cancer: Current practice and future directions. *Oncologist*, 2010, 15: 157–167
- 55 张伟新, 朱宏, 刘莉. SNX10 对人结直肠癌细胞增殖和 EGFR 表达的影响. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17: 1734–1737
- 56 Aker M, Rouvinski A, Hashavia S, et al. An SNX10 mutation causes malignant osteopetrosis of infancy. *J Med Genet*, 2012, 49: 221–226
- 57 Zhu C H, Morse L R, Battaglino R A. SNX10 is required for osteoclast formation and resorption activity. *J Cell Biochem*, 2012, 113: 1608–1615
- 58 LaFerla F M, Green K N, Oddo S. Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 499–509
- 59 Okada H, Zhang W, Peterhoff C, et al. Proteomic identification of sorting nexin 6 as a negative regulator of BACE1-mediated APP processing. *FASEB J*, 2010, 24: 2783–2794
- 60 王云姝, 赵永浩, 赵颖俊, 等. SNX12 调控 BACE1 的细胞内定位和 A β 的产生. *厦门大学学报(自然科学版)*, 2011, 50: 1070–1075
- 61 Lee J, Retamal C, Cuitino L, et al. Adaptor protein sorting nexin 17 regulates amyloid precursor protein trafficking and processing in the early endosomes. *J Biol Chem*, 2008, 283: 11501–11508
- 62 Nakazawa S, Gotoh N, Matsumoto H, et al. Expression of sorting nexin 18 (SNX18) is dynamically regulated in developing spinal motor neurons. *J Histochem Cytochem*, 2011, 59: 202–213
- 63 Mizutani R, Nakamura K, Kato N, et al. Expression of sorting nexin 12 is regulated in developing cerebral cortical neurons. *J Neurosci Res*, 2012, 90: 721–731

- 64 Du Y, Zou Y, Yu W, et al. Expression pattern of sorting Nexin 25 in temporal lobe epilepsy: A study on patients and pilocarpine-induced rats. *Brain Res*, 2013, 1509: 79–85
- 65 Richards E G, Zaveri H P, Wolf V L, et al. Delineation of a less than 200 kb minimal deleted region for cardiac malformations on chromosome 7p22. *Am J Med Genet A*, 2011, 155A: 1729–1734
- 66 Dyve A B, Bergan J, Utskarpen A, et al. Sorting nexin 8 regulates endosome-to-Golgi transport. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390: 109–114
- 67 陈明颖, 胡峻岩. 遗传性心律失常疾病相关离子通道病变的研究进展. *中国病理生理杂志*, 2013, 29: 554–559
- 68 尤晓娟, 刘劲松. 重组人 SNX9 蛋白在大肠杆菌中的表达、纯化及性质分析. *中国生物工程杂志*, 2008, 28: 11–17

The research status of the Sorting Nexins Family

MA XiuE^{1,2}, CUI YingYu^{1,2,3} & CHEN YiHan^{1,2,4,5}

¹Key Laboratory of Arrhythmias of the Ministry of Education of China (Tongji University), Shanghai 200092, China;

²Institute of Medical Genetics, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China;

³Department of Regenerative Medicine, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China;

⁴Department of Pathology and Pathophysiology, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China;

⁵Department of Cardiology, East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China

Sorting nexins (SNXs) is a general term for a large family of proteins containing a phox-homology (PX) domain. This family consists of 33 members in the mammalian proteome, whose PX domain efficiently binds phosphatidylinositol-3-phosphate, and is therefore recruited by early endosomal membranes. The PX domain is also involved in important protein-protein interactions, including the trafficking of cargo-adaptors and membrane-associated scaffolds in regulating cell signaling. Therefore, SNXs may play important roles in endocytosis, endosomal sorting, cell signaling, membrane trafficking, membrane remodeling and organelle motility. In the present article, we propose a classification of the SNX proteins into three distinct subfamilies on the basis of their structural differences. We also examine the evidence linking SNXs to various disorders, with a particular focus on cancer, Alzheimer's disease, neurological disorders, and cardiovascular disease. This review aims to summarize SNX protein discovery, genetic mapping, construction, classification, and role in disease.

sorting nexins (SNXs), endocytosis, endosomal sorting, cell signaling, disease

doi: 10.1360/N972014-00042

补充材料

表 S1 SNXs 编码基因信息一览表

本文的以上补充材料见网络版 csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.