

Endophilin在内吞及相关疾病中的作用

李晓萌^{1#}, 李晓伟^{1,2#}, 朱文华¹, 孟列素^{1,2*}

(¹西安交通大学医学部基础医学院, 西安 710061;

²西安交通大学第二附属医院, 生物诊断治疗国家地方联合工程研究中心, 西安 710061)

摘要: 内吞作用是细胞摄入大分子或颗粒性物质的过程, 根据是否需要网格蛋白参与可分为网格蛋白介导的内吞作用和非网格蛋白介导的内吞作用。已有研究显示, 胞质蛋白Endophilin在多种内吞途径中均发挥重要作用。本文主要介绍了Endophilin家族的基本特性及其在内吞机制中的生物学功能, 回顾了该家族在多种类型疾病中的研究进展, 并对Endophilin在内吞分子机制和疾病诊疗潜能研究方面进行了展望。

关键词: Endophilin; 内吞作用; Endophilin介导的快速内吞作用; 信号转导; 疾病

Roles of Endophilin in endocytosis and related diseases

LI Xiaomeng^{1#}, LI Xiaowei^{1,2#}, ZHU Wenhua¹, MENG Liesu^{1,2*}

(¹School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China;

²National-Local Joint Engineering Research Center of Biodiagnostics & Biotherapy,
The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: Endocytosis is a process through which macromolecules or granular substances are transported into cells. It can be classified as clathrin-mediated endocytosis and clathrin-independent endocytosis based on whether clathrin is required. Previous studies have shown that Endophilin, a cytoplasmic protein, plays a vital role in a variety of endocytic pathways. This review mainly introduces the basic characteristics of the Endophilin family and its biological function in the endocytosis mechanism, discusses the research progress of the family in many kinds of diseases, and puts forward the prospect of Endophilin research on the endocytic molecular mechanism and disease diagnosis potential.

Key Words: Endophilin; endocytosis; fast Endophilin-mediated endocytosis; signal transduction; diseases

Endophilin家族是一组与细胞内吞密切相关的蛋白质, 它在体内参与了囊泡内吞、信号转导、线粒体代谢、凋亡自噬等多种生物学功能的调节^[1]。内吞作用对于维持细胞生长代谢及机体内环境稳态具有重要作用, 过去的研究主要集中在网格蛋白介导的内吞作用(clathrin-dependent

endocytosis, CME)。近年来, 多种非网格蛋白依赖的内吞途径(clathrin-independent endocytosis, CIE)被发现并日益受到重视, 如Endophilin介导的快速内吞作用(fast Endophilin-mediated endocytosis, FEME)^[2-4]。本文主要关注Endophilin在CIE中的作用机制, 同时简要阐述受体内吞对信

收稿日期: 2021-12-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(82171784, 82171724, 32070913); 2019年度教育部“春晖计划”合作科研项目; 陕西省自然科学基金项目(2020JQ082)

#共同第一作者: 李晓萌, E-mail: LiXiaomengTMU@163.com; 李晓伟, E-mail: lixiaowei2021@xjtu.edu.cn

*通信作者: E-mail: mengliesu@xjtu.edu.cn

号转导通路的调节方式, 以及如何介导相关疾病的发生发展。

1 Endophilin家族基本特性

1.1 发现与命名

Endophilin家族蛋白属于一类含有SH3(Src homology region 3)结构域的蛋白质, 目前发现的家族成员包括Endophilin A1、Endophilin A2、Endophilin A3、Endophilin B1和Endophilin B2。编码人Endophilin蛋白的基因最初是在一个急性髓系白血病病例中发现的, 该基因位于染色体19p13, 由于患者11号与19号染色体发生异位, 使其与*MLL*基因融合, 因而称为*EEN*(extra eleven nineteen)^[5]。早在1996年, Sparks等^[6]就通过SH3配体对小鼠和人cDNA文库进行了筛选, 在分离的74个克隆中有69个至少编码一个SH3结构域。这些克隆编码了18种不同的含SH3结构域的蛋白质, 其中有10种是以前未曾发现的, 包括SH3P4、SH3P8、SH3P13。经验证, *EEN*与小鼠*SH3P8*同源, 而*EEN-B1*、*EEN-B2*分别与*SH3P4*、*SH3P13*同源。根据该蛋白家族与细胞内吞蛋白的亲合性, 最终将其统一命名为Endophilin, 其中*SH3P4*、*SH3P8*、*SH3P13*编码的蛋白质分别对应Endophilin A1、Endophilin A2、Endophilin A3^[7]。在利用双酵母杂交系统筛选促凋亡蛋白Bax相关蛋白的过程中, 研究者在文库中发现了一个新的cDNA, 并命名为*SH3GLB1*(SH3 domain GRB2-like Endophilin B1), 随后又利用其编码的蛋白质筛选出了它的相互作用蛋白SH3GLB2^[8]。SH3GLB2的整个序列, 尤其是SH3结构域, 与Endophilin家族高度相似, 后更名为Endophilin B1、Endophilin B2。

1.2 基本结构

Endophilin蛋白家族具有相似的结构特点, 都是由N端的BAR(Bin/Amphiphysin/Rvs)结构域、C端的SH3结构域以及中间可变区三部分组成。以Endophilin A1为例, 该蛋白质由352个氨基酸残基组成, 其中18~249区域为BAR结构域, 290~349序列构成SH3结构域, 剩余250~289为中间可变区。

BAR结构域二聚体是一个相对保守的刚性新月形螺旋束, 具备稳定、感应、诱导膜曲度改变的能力^[9], 该区域内含有的溶血磷脂酸脂酰基转移

酶可促进膜的凹向变形^[10], 有利于囊泡脱离供体膜。中间可变区含有氨基酸残基磷酸化位点, 可通过修饰这些位点来调节Endophilin的自身功能; 同时它还含有一个钙通道结合位点, 通过与SH3结构域结合与否决定内吞的促进或抑制。SH3结构域可通过识别富含脯氨酸的肽区域来介导特定蛋白质复合物的组装, 也可辅助诱导膜弯曲^[11], 在细胞内吞和外排机制中发挥重要作用^[12]。这些组成结构域是Endophilin与其他蛋白质相互作用的基础, 为研究者筛选该家族的互作蛋白及后续的功能研究提供了重要线索。

1.3 表达与分布

Endophilin A1由352个氨基酸残基构成, 编码基因为*SH3GL2*; 主要分布于脑组织^[13]; 通常定位于细胞胞质、早期内体, 在神经元中主要位于突触前膜。Endophilin A2含有368个氨基酸残基, 编码基因为*SH3GL1*, A2亚型几乎存在于所有组织中, 在胰腺、胎盘、前列腺、睾丸和子宫中表达较高^[14]; 位于细胞胞质, 同时参与构成细胞骨架, 在神经元突触前、后膜中也有分布。Farsad等^[15]研究发现, 与神经元不同, Endophilin A2在造血细胞、成纤维细胞和上皮起源的各种细胞系中定位于细胞核, 并在细胞周期的不同阶段呈现动态定位。Endophilin A3包含347个氨基酸残基, 编码基因为*SH3GL3*; 特异分布于大脑和睾丸组织^[16]; 亚细胞定位与A1亚型相似, 在神经元中主要位于突触后膜。

Endophilin B1含有365个氨基酸残基, 由*SH3GLB1*基因编码; 在心脏、骨骼肌、肾脏和胎盘中高表达, 在脑、结肠、胸腺、脾、肝、小肠、肺和外周血白细胞中可检测到水平较低。与Endophilin A家族不同, B1亚型主要定位于线粒体膜、高尔基体膜、自噬体膜及胞质, 这与其生物学功能相关^[15,17]。Endophilin B2含395个氨基酸残基, 由*SH3GLB2*基因编码; 分布于骨骼肌、脂肪细胞、脑、肺、结肠和乳腺; 定位于细胞胞质^[15]。

2 Endophilin在内吞作用中的生物学功能

2.1 细胞内吞作用

在细胞生命活动过程中, 位于胞外的很多物质均为细胞代谢所必需。其中, 部分小分子可以

在膜运输蛋白的作用下进入细胞,但大分子物质不能直接穿过细胞膜,这就需要通过内吞作用来完成^[18]。一般来说,细胞内吞可分为CME和CIE两种,它们对于物质运输起到了至关重要的作用(表1)。

CME是真核细胞最主要的内吞机制,它对于细胞的营养摄取、信号转导、生长调节等生理过程至关重要^[19]。CME起始于质膜的成核模块,即网格蛋白被招募及囊泡发芽的位置^[36],配体与胞膜受体结合后,衔接蛋白被招募。衔接蛋白通过 μ 和 σ 亚基与跨膜受体胞质尾部的基序相互作用,同时结合配体特异的辅助蛋白参与配体选择。接下来,衔接蛋白招募网格蛋白,牵拉质膜内陷形成凹窝^[37,38]。囊泡出芽依赖发动蛋白,它在凹窝的颈部组装成项圈样的螺旋结构,GTP水解使其进一步收缩,囊泡颈部膜断裂^[19]。囊泡脱离后,网格蛋白的去包被过程由两种机制协调进行,一种是在ATP-热休克同源蛋白70及其辅助因子的作用下,网格蛋白返回质膜下循环利用^[39];另一种为突触小泡磷酸酶催化PI(4,5)P₂去磷酸化生成PI(4)P,从而实现去包被^[40]。CME通常运输一些细胞外液中浓度较低的物质,如激素、生长因子、酶、血浆蛋白等;同时,CME也是一些病毒的感染方式,如狂犬病病毒^[41]、流感病毒^[24]、艾滋病毒^[42]等。

CIE通常在需要迅速控制或临时调节细胞功能时发挥作用^[43],它的内吞速度比CME更快,可实现质膜的快速内化^[44],如应激状态下激素发挥作用时。此外,CIE也参与调节受体介导的信号转导,从而避免过度刺激。如在低剂量的表皮生长因子刺激下,CIE受体几乎完全通过CME内化,内化的受体再循环回到细胞表面以维持细胞外调节

蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路以促进细胞增殖。当表皮生长因子剂量较高时,CIE与受体结合后会触发高ERK信号转导和细胞抗凋亡反应,促进细胞过度增殖,这在肿瘤发生过程中经常观察到。因此,受体必须从细胞表面快速移除并运送至溶酶体,以实现效应减弱及一定时间内的细胞脱敏^[45]。

CIE可根据是否需要发动蛋白参与分为两大类:一类是发动蛋白依赖型,包括RhoA/Rac1(ras homolog family member A/ras-related C3 botulinum toxin substrate 1)依赖的内吞作用、FEME等;另一类是非发动蛋白依赖型,包括CLIC/GEEC(clathrin-independent carrier/GPI-enriched endocytic compartments)、巨胞饮等^[46]。依赖于RhoA的内吞作用在2001年被提出^[27],随后的研究表明,该途径还需要Rac1和磷脂酰肌醇3-激酶共同参与^[43]。FEME主要由Endophilin介导,并在某些刺激下迅速诱导内吞囊泡的形成^[30],具体机制将在后文中详细介绍。CLIC/GEEC途径也被称为Cdc42/GRAF(cell division cycle 42/GTPase regulator associated with focal adhesion kinase)内吞途径,独立于发动蛋白^[25]。尽管GRAF1可以招募发动蛋白,但在此似乎只作为Cdc42的GTP酶激活蛋白发挥作用。该途径主要内化大容量的液体以及细胞表面没有相应受体的胞外物质。此外,内吞物质还包括糖基化磷脂酰肌醇锚定蛋白、结合糖脂的蛋白毒素以及CD44等跨膜蛋白^[26,33,47]。脂筏相关蛋白Flotillin1和Flotillin2在内吞过程中也发挥作用,同时参与发动蛋白依赖型和非依赖型CIE;它们还可以通过聚集脂质相关受体和某些脂质在内陷的膜区外产生囊泡来影响摄取效率^[48]。同样,许多病原体也可以

表1 细胞内吞途径

途径名称	Endophilin是否参与	主要参与成分	内吞物质
CME	几乎不	网格蛋白、衔接蛋白、发动蛋白、SNX9等 ^[19]	激素、生长因子、酶、RTK等 ^[20,21]
FEME	参与	Endophilin、Cdc42、FBP17、CIP4等 ^[22]	α -2a和 β -1肾上腺素受体、多巴胺受体D3等 ^[4]
CLIC/GEEC途径	不参与	Cdc42、GRAF ^[23]	糖基磷脂酰肌醇、CD44等 ^[24-26]
RhoA/Rac1途径	可参与	RhoA、Rac1、磷脂酰肌醇3-激酶 ^[27]	白介素2受体等 ^[27]
Flotillin途径	不参与	Flotillin1、Flotillin2 ^[24]	霍乱毒素B亚单位、CD59等 ^[28,29]
超快速内吞	参与	肌动蛋白、发动蛋白 ^[30]	突触囊泡 ^[30]
巨胞饮作用	不参与	Rac、Pak1、Cdc42、肌动蛋白等 ^[31,32]	大量液体、RTK等 ^[24,33]
吞噬作用	不参与	肌动蛋白、Rho激酶、双载蛋白1等 ^[34]	病原体、凋亡细胞、细胞碎片等 ^[35]

通过CIE途径感染细胞, 其中包括轮状病毒^[49]、细菌毒素^[33]等。

巨胞饮作用是一种不依赖网格蛋白、由肌动蛋白驱动将液体摄取到细胞内的过程, 目前认为该过程不需要发动蛋白参与^[32]。细胞膜在肌动蛋白丝驱动下形成褶皱, 随后胞饮体闭合、分离、入胞。对生长因子受体和整合素持续强烈的刺激会诱导Ras、黏着斑激酶和Src44活化, 这些活化的分子可激发Rac1和Cdc42的活性, 它们位于N-WASP(neural Wiskott-Aldrich syndrome protein)和WAVE(WASP family verprolin homolog)诱导的肌动蛋白分支和聚合的中心, 是膜褶皱形成的必备条件^[50,51]。一些肿瘤细胞会发生Ras突变, 可绕过生长因子直接通过巨胞饮摄取大量蛋白质, 从而维持其高代谢^[31,52]。巨胞饮作用和吞噬作用均为非特异性内吞过程, 巨胞饮几乎存在于所有真核细胞中, 是巨噬细胞和树突状细胞捕获抗原的主要途径^[53]; 而吞噬作用通常只发生于特定的细胞, 如巨噬细胞吞噬细菌、细胞碎片等大颗粒物质时^[21,34]。

2.2 Endophilin A与CME

Endophilin家族在发现初期就已经被证实可与发动蛋白和突触小泡磷酸酶相互作用, 并且Endophilin A集中于突触前神经末梢, 三者分布高度重叠^[13,14]。先前观点认为, Endophilin A参与CME的质膜内陷、凹窝形成及囊泡回收多个环节^[54,55]。但后来的研究表明, Endophilin并非主要参与CME过程, 因为Endophilin缺乏并不会显著影响发动蛋白的招募, 它的作用可被双载蛋白和SNX9(sorting nexin 9)取代^[56]。Endophilin A与突触小泡磷酸酶在囊泡循环利用^[57]以及网格蛋白去包被中发挥协同作用, 但这似乎并非发挥功能所必需, 而只是促进了它们的共同定位。同时, 研究者发现, Endophilin在部分非网格蛋白介导的内吞作用中意义重大^[3]。

2.3 Endophilin A参与CIE途径

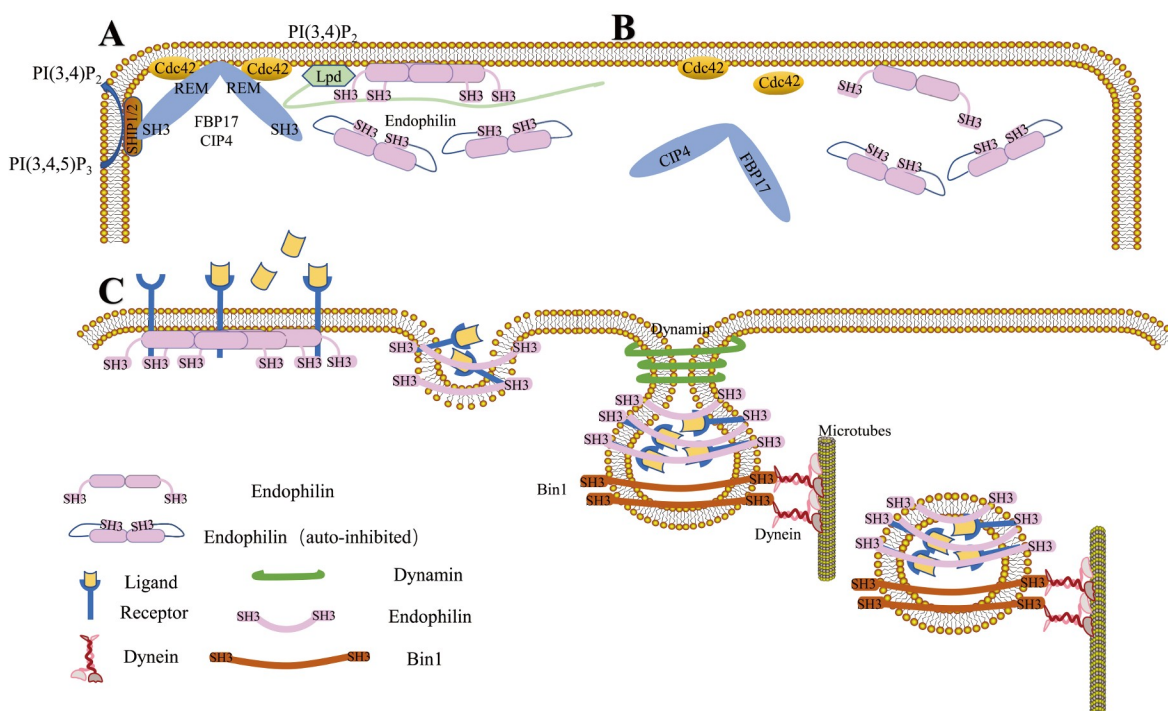
非网格蛋白介导的内吞作用(CIE)包含很多种不同的分支, Endophilin A在多种途径中都发挥作用, 如FEME、RhoA/Rac1途径、超快速内吞等。在这里, 我们主要关注由Endophilin介导的CIE途径——FEME。

在FEME起始之前, 静息细胞中的Endophilin

被募集到细胞膜上成簇存在, 这不仅可以避免静息状态下Endophilin的自体结合^[58], 使BAR结构域与膜结合, 感知、诱导局部曲率变化, 还可以在接收信号刺激后迅速作出反应。这一过程是由Cdc42启动的, Cdc42通过结合FBP17(formin-binding protein 17)和CIP4(Cdc42-interacting protein 4)的REM基序将它们募集到膜上^[59]。接下来, FBP17和CIP4的SH3结构域招募SHIP1/2(SH2-containing inositol phosphatase 1/2)和Lamellipodin(Lpd), 磷酸酶将PI(3,4,5)P₃局部水解为PI(3,4)P₂, Lpd通过其PH结构域与PI(3,4)P₂结合而稳定。Lpd具有多个可与Endophilin结合的脯氨酸富集区域, 从而达到募集的效果(图1A)^[60]。若此时受体未被激活, Endophilin簇将在5~10 s后被分解(图1B), 继而新的聚集在附近形成, 如此循环往复。

在FEME载体形成阶段, 当配体与受体识别后, Endophilin可与受体直接或通过胞质中的衔接蛋白间接结合, 进而形成FEME载体^[22]。最初膜曲率形成的机制可能与Endophilin BAR结构域功能有关, 或是配体的捕获、受体的聚集本身促进了膜弯曲^[2,33], 这一机制目前尚无定论。胞膜剪切阶段需要发动蛋白参与, 与CME不同的是, Endophilin需要通过对发动蛋白进行局部阻断来避免囊泡过早地分离。阻断作用包括局部肌动蛋白丝提供的膜张力^[61]以及BAR结构域摩擦驱动的剪切作用^[62]。FEME载体运输阶段是由Bin1招募的动力蛋白驱动, 在此期间, Endophilin停留在载体上直至与内体融合(图1C)。Bin1是一种含有BAR结构域的蛋白质, 同样在FEME起始前被招募至细胞膜下, 它对动力蛋白(dynein)的招募作用可被周期蛋白依赖性激酶5和糖原合成酶激酶3 β 抑制^[63]。

通过FEME作用, 一些膜蛋白受体可以被迅速内化, 其中包括G蛋白偶联受体、细胞因子受体、生长因子受体等。其中, α -2a和 β -1肾上腺素受体、多巴胺受体D3和D4、毒蕈碱型乙酰胆碱受体4的胞质部分含有富含脯氨酸的序列, 可以直接与Endophilin的SH3结构域结合形成FEME载体。除G蛋白偶联受体外, Endophilin也可以通过衔接蛋白识别受体型酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)从而实现间接结合。对于生长因子受体而言, 如表皮生长因子受体、肝细胞生长因子受体



A: 静息状态, 细胞膜内Endophilin簇形成过程; B: 受体未激活状态, Endophilin簇分解; C: 受体激活状态, FEME过程启动

图1 FEME机制示意图

等, 只有在被激活后才能被泛素连接酶Cbl(Casitas B-lineage lymphoma)识别进而与CIN85(Cbl-interacting protein of 85 kDa)-Endophilin复合体结合^[4]。

2.4 Endophilin调控细胞内信号转导

Endophilin可通过SH3结构域与其他蛋白质结合并相互作用, 从而调节相关信号转导通路, 其中占主要地位的是胞膜受体。实质上, Endophilin与相应受体结合后依旧是通过内吞作用来实现对信号转导的调控。几乎所有信号家族的受体都可以通过CME内化, 其中部分受体同时依赖CIE发挥功能。

在配体的作用下, Endophilin介导的内吞作用可通过减少细胞表面配体可用的受体浓度或将活化的受体与配体分离从而减弱信号强度或降低持续时间^[64], 如Endophilin参与调节RTK介导的信号通路。Endophilin A1通过CIN85-Cbl蛋白系统促进表皮生长因子受体内化^[65], Endophilin A3也可通过相同的机制作用于肝细胞生长因子受体, 从而阻断RTK1/2活化, 受体功能下调。然而, 调节作用并非总是负性的, 活化的受体也可通过内吞启动信号转导。Endophilin A2通过介导血管内皮生长

因子受体2内吞激活下游蛋白激酶A信号通路, 促进内皮细胞迁移和血管生成^[66]。BPGAP1(一种Rho激酶)与Endophilin A2结合后可促进受体内吞, 共同介导RTK1/2磷酸化增强, 进而活化下游信号转导通路^[67]。

因此, Endophilin介导的受体内吞对于信号转导的调节作用不能一概而论, 对于不同的通路促进或抑制的效果可能不同。即使是在同一信号通路中, 正负调节也可能同时存在。Wnt信号通路调节机体形态发生和生长发育, 在进化中具有高度保守性, 有研究发现, 它可通过拮抗作用调节应激反应^[68]。对于Wnt通路而言, 一方面, 内吞作用介导Wnt分子的运输和分布^[69], 促进Wnt信号通路在细胞内的启动和传导^[70]; 另一方面, E3泛素连接酶ZNR3/RNF43也可引发Wnt受体内吞, 随后经蛋白酶体降解, 导致Wnt信号通路下调^[71]。

此外, 在研究Endophilin A1功能的过程中, 研究者通过在大鼠脑组织表达库中筛选与SH3结构域相互作用的蛋白质, 发现并克隆了hGLK(human germinal center kinase-like kinase)的大鼠同源物。进一步研究表明, hGLK调控区域(含SH3结构域的结合位点)的缺失并不影响激酶的催化活性, 但激

活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路的能力明显受损,表明Endophilin A1可能是将hGLK靶向JNK通路上游的调节蛋白或通路激活后的效应蛋白^[72]。

3 Endophilin与疾病的关系

Endophilin与神经退行性疾病、癌症等多种疾病都有相关性(表2)。

3.1 神经退行性疾病

神经退行性疾病是由大脑和脊髓中神经元进行性退化引起的疾病,最终导致认知、运动等功能障碍。到目前为止,还未找到有效的治疗方法来预防或延缓该类疾病的发生和进展^[73]。Endophilin家族在神经元中广泛分布并对突触功能具有重要意义,近年来在神经退行性疾病中受到了广泛的关注。

帕金森综合征是一种慢性的神经中枢退化性疾病,突触囊泡内吞中断被认为是该疾病重要的致病机制之一,Endophilin A1由于具有与囊泡内吞及帕金森综合征相关蛋白的邻近性而备受关注^[74]。LRRK2突变是常染色体显性型帕金森综合征最常见的病因,在LRRK2突变携带者的多巴胺能培养物中,Endophilin A1水平降低^[75]。此外,A1亚型还可被LRRK2在Ser75位点磷酸化,改变它与胞膜间的相互作用,造成囊泡内吞缺陷。同时,SH3GL2还曾被全基因组关联分析系统鉴定为帕金森综合征的风险基因位点^[76,77]。

淀粉样蛋白 β 可导致突触功能障碍和神经元死亡,是造成阿尔茨海默病认知障碍的主要病因^[78]。在患者大脑的神经元细胞中,Endophilin A1

水平显著增高,高表达的Endophilin A1通过激活JNK信号通路促进淀粉样蛋白 β 形成,进而引起认知功能损伤。同时,有实验表明,敲除Endophilin A1可减轻由淀粉样蛋白 β 寡聚体介导的突触功能障碍,这为临床阿尔茨海默病的防治提供了新的靶点^[79]。

3.2 癌症

癌症一直是医学界关注的焦点。近来,越来越多的研究关注Endophilin在癌症发生发展过程中扮演的角色,期望发现其作为肿瘤诊断和预后生物标志物的可能性。Endophilin在不同种类癌症中的表达变化大致为:Endophilin A亚族通常下调;Endophilin B1大多下调,部分上调;Endophilin B2上调。

Endophilin A1在多种癌症中均表达下调,如乳腺癌^[80]、尿路上皮癌^[81]等,表明其具有肿瘤抑制因子的作用,这与其促进生长因子受体内吞的功能一致,可以避免由于受体过度激活导致的细胞异常生长与增殖。Endophilin A3可通过FEME作用于细胞表面的CD166,使之表达下调^[82],抑制癌细胞黏附及迁徙。此外,Endophilin A3可在转录水平上调p21,并借此抑制肺癌细胞增殖和迁移^[83]。Endophilin A2可抑制Ras信号转导及其诱导的细胞转化,以此达到抑癌效果^[1],但大部分研究认为,Endophilin A2具有促癌作用。

MLL基因是一种血液学恶性肿瘤细胞的遗传学异常,存在于多种类型的急性白血病中,尤其是婴儿急性白血病和治疗相关性白血病^[84]。EEN基因(SH3GL1)可与MLL形成融合基因,在白血病的发生和进展中发挥作用^[85]。EBP(EEN binding

表2 Endophilin与相关疾病

Endophilin	相关疾病	
Endophilin A	A1	神经退行性疾病 帕金森综合征 ^[74] 、阿尔兹海默病 ^[78] 等
		癌症 乳腺癌 ^[80] 、尿路上皮癌 ^[81] 等
	A2	癌症 白血病 ^[87] 、乳腺癌 ^[88] 、结直肠癌 ^[89] 、胶质瘤 ^[90] 、骨肉瘤 ^[91] 等
		自身免疫病 类风湿关节炎 ^[98] 等
		心血管疾病 动脉粥样硬化 ^[101] 、心肌梗大 ^[102] 等
Endophilin B	A3	癌症 肺癌 ^[83] 等
	B1	癌症 肺癌 ^[92] 、乳腺癌 ^[92] 、黑色素细胞瘤 ^[92] 、前列腺癌 ^[93] 等
	B2	癌症 前列腺癌 ^[94] 、牙源性肿瘤 ^[96] 等

protein)是一种胞质蛋白,可与Endophilin A2特异性结合,Endophilin A2-EBP-Sos三聚体可明显抑制Ras介导的信号转导和细胞转化,从而达到抑癌的效果。但当*EEN*与*MLL*形成融合基因后,这一抑制作用就会被削弱甚至颠覆^[86]。*AML1-ETO*是急性髓细胞白血病患者最常见的融合基因,可占M2型急性髓细胞白血病的40%~80%。研究表明,*EEN*过表达具有与*AML1-ETO*共同的生物学功能,如细胞转化、促进细胞增殖等,这可能是该类白血病发生的关键因素^[87]。由此可见,*EEN*可能是*MLL*融合基因和*AML1-ETO*融合基因相关急性白血病的共同靶点。

除此之外,Endophilin A2在其他类型的癌症中也发挥作用。在乳腺癌方面,Endophilin A2过表达会增强RTK1/2激活而致瘤,通过促进HER2内化及下游信号转导可诱导癌细胞侵袭、转移^[88]。在结直肠癌患者的肿瘤标本和几种对化疗药物具有抗性的结直肠癌细胞中,Endophilin A2均显示高表达;抑制*SH3GL1*可通过表皮生长因子受体/ERK/AP-1(activator protein-1)通路下调P糖蛋白水平,进而逆转癌细胞的多重耐药^[89]。采用免疫组化染色和ELISA的检测结果表明,Endophilin A2在低级别胶质瘤细胞中过表达,并诱导了强烈的体液免疫,血清中抗体水平明显升高^[90]。针对骨肉瘤的研究表明,敲除*SH3GL1*可消除白介素6和血管内皮生长因子诱导的瘤细胞增殖和迁移,从而抑制肿瘤的生长^[91]。

Endophilin B1在对多种癌症的前期研究中均为表达降低,如肺癌、乳腺癌、黑色素细胞瘤等^[92],也有不同研究结果,如有研究发现,在前列腺癌患者中Endophilin B1表达上调,并随病情进展而逐渐增加^[93]。同时,研究发现,Endophilin B2在前列腺癌^[94,95]、牙源性肿瘤^[96]中表达增加。

3.3 免疫相关性疾病

B淋巴细胞是体液免疫的效应细胞,接受抗原刺激后,B细胞分化为浆细胞,合成并分泌各类免疫球蛋白参与免疫应答。同时,B细胞也可作为抗原提呈细胞发挥作用。由B细胞受体介导的抗原内化不仅依赖CME过程,还可通过Endophilin A2介导的FEME。活细胞成像分析结果表明,Endophilin A2介导的FEME参与了B细胞受体介导

的抗原内化,这一过程独立于CME。虽然Endophilin A2在B细胞受体的内化中发挥作用,但在B细胞抗原提呈过程中并不是必需的,可能是一种代偿机制,因为其同时抑制了B细胞受体入胞后的降解和MHC II表达。此外,活化的B细胞需要通过内吞转铁蛋白受体摄取铁来维持线粒体的呼吸作用,在此过程中Endophilin A2的调节作用必不可少^[97]。因此,Endophilin A2缺陷可能影响机体正常的免疫应答,进而导致免疫缺陷病等免疫相关性疾病的发生。

自身反应性T细胞活化是引发和驱动自身免疫性疾病的重要机制之一,如类风湿关节炎。我们的研究发现,Endophilin A2参与调节T细胞受体内化,T细胞受体内化和免疫突触的形成对于T细胞受体信号转导和T细胞功能具有重要作用。Endophilin A2缺失会导致T细胞信号转导减少,进而使自身反应性T细胞的数量下降,从而限制关节炎的发展。进一步的实验结果表明,Endophilin A2缺陷的啮齿动物对癌症和感染具有正常的免疫反应,这意味着Endophilin A2缺陷可以通过T细胞受体调节自身反应性T细胞激活,同时保留对病原体的应答能力。因此,Endophilin A2靶向治疗很可能是一种针对类风湿关节炎和其他T细胞介导的免疫性疾病的有前景的治疗策略^[98]。

3.4 心血管疾病

动脉粥样硬化引起的冠状动脉疾病和脑卒中在世界范围内的发病率和死亡率都很高^[99]。动脉粥样硬化的早期病变特征是氧化低密度脂蛋白在内皮下层沉积,巨噬细胞源性泡沫细胞形成是该过程中的一个关键步骤^[100]。氧化低密度脂蛋白可诱导Endophilin A2依赖的凋亡信号调节激酶-1/JNK/p38信号通路激活,从而促进其自身与细胞膜结合及泡沫细胞形成。因此,Endophilin A2可能是阻断氧化低密度脂蛋白在内皮沉积和治疗动脉粥样硬化的潜在靶分子^[101]。

心肌肥大是慢性心力衰竭的主要危险因素之一,血管紧张素II与心肌肥大的发病机制密切相关。研究表明,Endophilin A2与细胞内血管紧张素II 1型受体之间存在相互作用,它可以通过介导该受体由细胞质向细胞膜的转运来抑制信号转导,从而在血管紧张素II诱导的心肌肥大中发挥

保护作用。此外, Endophilin A2还能抑制内质网应激过度引起的细胞凋亡, 这同样对心肌肥大发挥着有益作用^[102]。

CIC-3氯通道是电压门控CIC氯离子通道家族中的一员, 在调节细胞体积、增殖、凋亡和氧化还原介导的信号转导中起关键作用, 并因此与高血压脑血管重建、动脉粥样硬化和血管炎症等疾病的病理过程密切相关^[103]。Liu等^[104]发现, Endophilin A2是CIC-3通道的结合伙伴, 可将其转运至细胞膜, 这无疑提供了一种调节CIC-3通道活性的新机制。因此, Endophilin A2可能参与了与CIC-3信号改变相关心血管疾病的发展, 这为Endophilin A2在血管系统的生理和病理功能中的研究提供了新的见解。

4 小结与展望

Endophilin作为一种重要的内吞蛋白, 目前研究者对其在细胞内吞方面的作用已经有了比较深入的了解, 但对于FEME过程中各分子间的作用机制仍然缺乏精准的描述。最初的膜曲率是如何产生的? 发动蛋白被招募至FEME载体的具体时间、与Endophilin作用的分子机制及胞膜切割究竟需要多少发动蛋白? 这些问题还需要更多的研究去进一步探索。其中, 对Endophilin家族互作蛋白的系统性筛选可能会为探究其功能提供更多的重要线索。此外, Endophilin在多种疾病中发挥作用, 这为疾病的诊断和治疗提供了新的思路和靶点, 靶向Endophilin治疗药物的开发将成为未来研究的关键。但已有的与疾病相关研究多集中于现象描述, 其参与疾病的机制仍需研究者的更多投入与关注。

参考文献

- [1] Kjaerulff O, Brodin L, Jung A. The structure and function of endophilin proteins. *Cell Biochem Biophys*, 2011, 60(3): 137-154
- [2] Renard HF, Boucrot E. Unconventional endocytic mechanisms. *Curr Opin Cell Biol*, 2021, 71: 120-129
- [3] Renard HF, Simunovic M, Lemi re J, et al. Endophilin-A2 functions in membrane scission in clathrin-independent endocytosis. *Nature*, 2015, 517(7535): 493-496
- [4] Boucrot E, Ferreira APA, Almeida-Souza L, et al. Endophilin marks and controls a clathrin-independent endocytic pathway. *Nature*, 2015, 517(7535): 460-465
- [5] So CW, Caldas C, Liu MM, et al. EEN encodes for a member of a new family of proteins containing an Src homology 3 domain and is the third gene located on chromosome 19p13 that fuses to MLL in human leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(6): 2563-2568
- [6] Sparks AB, Hoffman NG, McConnell SJ, et al. Cloning of ligand targets: systematic isolation of SH3 domain-containing proteins. *Nat Biotechnol*, 1996, 14(6): 741-744
- [7] Micheva KD, Kay BK, McPherson PS. Synaptojanin forms two separate complexes in the nerve terminal. *J Biol Chem*, 1997, 272(43): 27239-27245
- [8] Pierrat B, Simonen M, Cueto M, et al. SH3GLB, a new endophilin-related protein family featuring an SH3 domain. *Genomics*, 2001, 71(2): 222-234
- [9] Carman PJ, Dominguez R. BAR domain proteins—a linkage between cellular membranes, signaling pathways, and the actin cytoskeleton. *Biophys Rev*, 2018, 10(6): 1587-1604
- [10] Zhukovsky MA, Filograna A, Luini A, et al. The structure and function of acylglycerophosphate acyltransferase 4/ lysophosphatidic acid acyltransferase delta (AGPAT4/LPAAT ). *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 147
- [11] Mondal S, Narayan KB, Powers I, et al. Endophilin recruitment drives membrane curvature generation through coincidence detection of GPCR loop interactions and negative lipid charge. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100140
- [12] Gowrisankaran S, Houy S, Del Castillo JGP, et al. Endophilin-A coordinates priming and fusion of neurosecretory vesicles via intersectin. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1266
- [13] Ringstad N, Nemoto Y, De Camilli P. The SH3p4/Sh3p8/SH3p13 protein family: binding partners for synaptojanin and dynamin via a Grb2-like Src homology 3 domain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(16): 8569-8574
- [14] So CW, Sham MH, Chew SL, et al. Expression and protein-binding studies of the EEN gene family, new interacting partners for dynamin, synaptojanin and huntingtin proteins. *Biochem J*, 2000, 348 Pt 2: 447-458
- [15] Farsad K, Ringstad N, Takei K, et al. Generation of high curvature membranes mediated by direct endophilin bilayer interactions. *J Cell Biol*, 2001, 155(2): 193-200
- [16] Giachino C, Lantelme E, Lanzetti L, et al. A novel SH3-containing human gene family preferentially expressed in the central nervous system. *Genomics*, 1997, 41(3): 427-434

- [17] Modregger J, Schmidt AA, Ritter B, et al. Characterization of Endophilin B1b, a brain-specific membrane-associated lysophosphatidic acid acyl transferase with properties distinct from endophilin A1. *J Biol Chem*, 2003, 278(6): 4160-4167
- [18] Estadella I, Pedrós-Gámez O, Colomer-Molera M, et al. Endocytosis: a turnover mechanism controlling ion channel function. *Cells*, 2020, 9(8): 1833
- [19] Kaksonen M, Roux A. Mechanisms of clathrin-mediated endocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(5): 313-326
- [20] McMahon HT, Boucrot E. Molecular mechanism and physiological functions of clathrin-mediated endocytosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(8): 517-533
- [21] Khan I, Steeg PS. Endocytosis: a pivotal pathway for regulating metastasis. *Br J Cancer*, 2021, 124(1): 66-75
- [22] Casamento A, Boucrot E. Molecular mechanism of fast endophilin-mediated endocytosis. *Biochem J*, 2020, 477(12): 2327-2345
- [23] Francis MK, Holst MR, Vidal-Quadras M, et al. Endocytic membrane turnover at the leading edge is driven by a transient interaction between Cdc42 and GRAF1. *J Cell Sci*, 2015, 128(22): 4183
- [24] Doherty GJ, McMahon HT. Mechanisms of endocytosis. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78(1): 857-902
- [25] Hemalatha A, Mayor S. Recent advances in clathrin-independent endocytosis. *F1000Research*, 2019, 8: 138
- [26] Howes MT, Kirkham M, Riches J, et al. Clathrin-independent carriers form a high capacity endocytic sorting system at the leading edge of migrating cells. *J Cell Biol*, 2010, 190(4): 675-691
- [27] Lamaze C, Dujancourt A, Baba T, et al. Interleukin 2 receptors and detergent-resistant membrane domains define a clathrin-independent endocytic pathway. *Mol Cell*, 2001, 7(3): 661-671
- [28] Glebov OO, Bright NA, Nichols BJ. Flotillin-1 defines a clathrin-independent endocytic pathway in mammalian cells. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(1): 46-54
- [29] Frick M, Bright NA, Riento K, et al. Coassembly of flotillins induces formation of membrane microdomains, membrane curvature, and vesicle budding. *Curr Biol*, 2007, 17(13): 1151-1156
- [30] Watanabe S, Boucrot E. Fast and ultrafast endocytosis. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 47: 64-71
- [31] Kay RR. Endocytosis: rasGAPs help organize macropinosomes. *Curr Biol*, 2020, 30(15): R883-R885
- [32] King JS, Kay RR. The origins and evolution of macropinosomes. *Phil Trans R Soc B*, 2019, 374(1765): 20180158
- [33] Ferreira APA, Boucrot E. Mechanisms of carrier formation during clathrin-independent endocytosis. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(3): 188-200
- [34] Gray M, Botelho RJ. Phagocytosis: hungry, hungry cells. *Methods Mol Biol*, 2017, 1519: 1-16
- [35] Lancaster CE, Ho CY, Hipolito VEB, et al. Phagocytosis: what's on the menu? *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(1): 21-29
- [36] Henne WM, Boucrot E, Meinecke M, et al. FCHo proteins are nucleators of clathrin-mediated endocytosis. *Science*, 2010, 328(5983): 1281-1284
- [37] Mino RE, Chen Z, Mettlen M, et al. An internally eGFP-tagged α -adaptin is a fully functional and improved fiduciary marker for clathrin-coated pit dynamics. *Traffic*, 2020, 21(9): 603-616
- [38] Kelly BT, McCoy AJ, Späte K, et al. A structural explanation for the binding of endocytic dileucine motifs by the AP2 complex. *Nature*, 2008, 456(7224): 976-979
- [39] Xing Y, Böcking T, Wolf M, et al. Structure of clathrin coat with bound Hsc70 and auxilin: mechanism of Hsc70-facilitated disassembly. *EMBO J*, 2010, 29(3): 655-665
- [40] Posor Y, Eichhorn-Grünig M, Haucke V. Phosphoinositides in endocytosis. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(6): 794-804
- [41] Guo Y, Duan M, Wang X, et al. Early events in rabies virus infection—attachment, entry, and intracellular trafficking. *Virus Res*, 2019, 263: 217-225
- [42] Januário YC, daSilva LLP. Hijacking of endocytosis by HIV-1 Nef is becoming crystal clear. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27(9): 773-775
- [43] Sandvig K, Kavalaiuskiene S, Skotland T. Clathrin-independent endocytosis: an increasing degree of complexity. *Histochem Cell Biol*, 2018, 150(2): 107-118
- [44] Hilgemann DW, Lin MJ, Fine M, et al. On the existence of endocytosis driven by membrane phase separations. *Biochim Biophys Acta*, 2020, 1862(1): 183007
- [45] Barbieri E, Di Fiore PP, Sigismund S. Endocytic control of signaling at the plasma membrane. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 39: 21-27
- [46] Thottacherry JJ, Sathe M, Prabhakara C, et al. Spoiled for choice: diverse endocytic pathways function at the cell surface. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 35(1): 55-84
- [47] Bendris N, Schmid SL. Endocytosis, metastasis and beyond: multiple facets of SNX9. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(3): 189-200
- [48] Sandvig K, Pust S, Skotland T, et al. Clathrin-independent endocytosis: mechanisms and function. *Curr Opin Cell Biol*, 2011, 23(4): 413-420
- [49] Baker M, Prasad BV. Rotavirus cell entry. *Curr Top*

- Microbiol Immunol, 2010, 343: 121-148.
- [50] Mercer J, Helenius A. Gulping rather than sipping: macropinocytosis as a way of virus entry. *Curr Opin Microbiol*, 2012, 15(4): 490-499
- [51] Singh V, Davidson AC, Hume PJ, et al. Arf GTPase interplay with Rho GTPases in regulation of the actin cytoskeleton. *Small GTPases*, 2019, 10(6): 411-418
- [52] Commisso C, Davidson SM, Soydaner-Azeloglu RG, et al. Macropinocytosis of protein is an amino acid supply route in Ras-transformed cells. *Nature*, 2013, 497(7451): 633-637
- [53] Stow JL, Hung Y, Wall AA. Macropinocytosis: insights from immunology and cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 65: 131-140
- [54] Bhatia VK, Madsen KL, Bolinger PY, et al. Amphipathic motifs in BAR domains are essential for membrane curvature sensing. *EMBO J*, 2009, 28(21): 3303-3314
- [55] Sundborger AC, Hinshaw JE. Regulating dynamin dynamics during endocytosis. *F1000Prime Rep*, 2014, 6: 85
- [56] Bertot L, Grassart A, Lagache T, et al. Quantitative and statistical study of the dynamics of clathrin-dependent and -independent endocytosis reveal a differential role of EndophilinA2. *Cell Rep*, 2018, 22(6): 1574-1588
- [57] Dong Y, Gou Y, Li Y, et al. Synaptojanin cooperates in vivo with endophilin through an unexpected mechanism. *eLife*, 2015, 4: e05660
- [58] Chen Z, Chang K, Capraro BR, et al. Intradimer/intermolecular interactions suggest autoinhibition mechanism in endophilin A1. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(12): 4557-4564
- [59] Chan Wah Hak L, Khan S, Di Meglio I, et al. FBP17 and CIP4 recruit SHIP2 and lamellipodin to prime the plasma membrane for fast endophilin-mediated endocytosis. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(9): 1023-1031
- [60] Vehlow A, Soong D, Vizcay-Barrena G, et al. Endophilin, lamellipodin, and mena cooperate to regulate F-actin-dependent EGF-receptor endocytosis. *EMBO J*, 2013, 32(20): 2722-2734
- [61] Hinze C, Boucrot E. Local actin polymerization during endocytic carrier formation. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(3): 565-576
- [62] Simunovic M, Manneville JB, Renard HF, et al. Friction mediates scission of tubular membranes scaffolded by BAR proteins. *Cell*, 2017, 170(1): 172-184
- [63] Ferreira APA, Casamento A, Carrillo Roas S, et al. Cdk5 and GSK3 β inhibit fast endophilin-mediated endocytosis. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2424
- [64] Sorkin A, von Zastrow M. Endocytosis and signalling: intertwining molecular networks. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(9): 609-622
- [65] Zheng X, Zhang J, Liao K. The basic amino acids in the coiled-coil domain of CIN85 regulate its interaction with c-Cbl and phosphatidic acid during epidermal growth factor receptor (EGFR) endocytosis. *BMC Biochem*, 2014, 15(1): 13
- [66] Genet G, Boyé K, Mathivet T, et al. Endophilin-A2 dependent VEGFR2 endocytosis promotes sprouting angiogenesis. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2350
- [67] Lua BL, Low BC. Activation of EGF receptor endocytosis and ERK1/2 signaling by BPGAP1 requires direct interaction with EEN/Endophilin II and a functional RhoGAP domain. *J Cell Sci*, 2005, 118(12): 2707-2721
- [68] Costa-Mattioli M, Walter P. The integrated stress response: From mechanism to disease. *Science*, 2020, 368(6489): eaat5314
- [69] Linnemannstöns K, Witte L, Karuna M P, et al. Ykt6-dependent endosomal recycling is required for Wnt secretion in the *Drosophila* wing epithelium. *Development*, 2020, 147: dev185421
- [70] Brunt L, Scholpp S. The function of endocytosis in Wnt signaling. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(5): 785-795
- [71] Wu YC, Chiang YC, Chou SH, et al. Wnt signalling and endocytosis: mechanisms, controversies and implications for stress responses. *Biol Cell*, 2021, 113(2): 95-106
- [72] Ramjaun AR, Angers A, Legendre-Guillemin V, et al. Endophilin regulates JNK activation through its interaction with the germinal center kinase-like kinase. *J Biol Chem*, 2001, 276(31): 28913-28919
- [73] Takeuchi T. Pathogenic and protective roles of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases. *J Biochem*, 2021, 169(2): 181-186
- [74] Cunningham LA, Moore DJ. Endosomal sorting pathways in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Brain Res*, 2020, 252: 271-306
- [75] Connor-Robson N, Booth H, Martin JG, et al. An integrated transcriptomics and proteomics analysis reveals functional endocytic dysregulation caused by mutations in LRRK2. *Neurobiol Dis*, 2019, 127: 512-526
- [76] Nguyen M, Wong YC, Ysselstein D, et al. Synaptic, mitochondrial, and lysosomal dysfunction in parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 2019, 42(2): 140-149
- [77] Chang D, Nalls MA, Hallgrímsdóttir IB, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nat Genet*, 2017, 49(10): 1511-1516
- [78] Morsy A, Trippier PC. Amyloid-binding alcohol dehydrogenase (ABAD) inhibitors for the treatment of alzheimer's disease. *J Med Chem*, 2019, 62(9): 4252-4264

- [79] Yin Y, Cha C, Wu F, et al. Endophilin 1 knockdown prevents synaptic dysfunction induced by oligomeric amyloid β . *Mol Med Report*, 2019, 19(6): 4897
- [80] Sinha S, Chunder N, Mukherjee N, et al. Frequent deletion and methylation in SH3GL2 and CDKN2A loci are associated with early- and late-onset breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(4): 1070-1080
- [81] Majumdar S, Gong EM, Di Vizio D, et al. Loss of Sh3gl2/endophilin A1 is a common event in urothelial carcinoma that promotes malignant behavior. *Neoplasia*, 2013, 15(7): 749-IN16
- [82] Renard HF, Tyckaert F, Lo Giudice C, et al. Endophilin-A3 and Galectin-8 control the clathrin-independent endocytosis of CD166. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1457
- [83] Lin Z, Liu Z, Tan X, et al. SH3GL3 functions as a potent tumor suppressor in lung cancer in a SH3 domain dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 787-794
- [84] Marschalek R. MLL leukemia and future treatment strategies. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 2015, 348(4): 221-228
- [85] Sun Q, Kong CT, Huang FP, et al. Aberrant dendritic cell differentiation initiated by the *Mll-Een* fusion gene does not require leukemic transformation. *J Leukocyte Biol*, 2008, 83(1): 173-180
- [86] Yam JWP, Jin DY, So CW, et al. Identification and characterization of EBP, a novel EEN binding protein that inhibits Ras signaling and is recruited into the nucleus by the MLL-EEN fusion protein. *Blood*, 2004, 103(4): 1445-1453
- [87] Ma LH, Liu H, Xiong H, et al. Aberrant transcriptional regulation of the MLL fusion partner EEN by AML1-ETO and its implication in leukemogenesis. *Blood*, 2007, 109(2): 769-777
- [88] Baldassarre T, Truesdell P, Craig AW. Endophilin A2 promotes HER2 internalization and sensitivity to trastuzumab-based therapy in HER2-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 110
- [89] Guan H, Zhao P, Dai Z, et al. SH3GL1 inhibition reverses multidrug resistance in colorectal cancer cells by downregulation of MDR1/P-glycoprotein via EGFR/ERK/AP-1 pathway. *Tumor Biol*, 2016, 37(9): 12153-12160
- [90] Matsutani T, Hiwasa T, Takiguchi M, et al. Autologous antibody to src-homology 3-domain GRB2-like 1 specifically increases in the sera of patients with low-grade gliomas. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31(1): 85
- [91] Li EQ, Zhang JL. Essential role of SH3GL1 in interleukin-6(IL-6)- and vascular endothelial growth factor (VEGF)-triggered p130cas-mediated proliferation and migration of osteosarcoma cells. *Hum Cell*, 2017, 30(4): 300-310
- [92] Frange , Fernández-Marrero Y, Stojkov D, et al. BIF-1 inhibits both mitochondrial and glycolytic ATP production: its downregulation promotes melanoma growth. *Oncogene*, 2020, 39(26): 4944-4955
- [93] Zhu JY, Xiong Y, Zhang W, et al. Endophilin B1 regulates EGFR endocytic degradation in prostate cancer cell. *Cell Mol Biol*, 2016, 62(10): 37-42
- [94] Fassò M, Waitz R, Hou Y, et al. SPAS-1 (stimulator of prostatic adenocarcinoma-specific T cells)/SH3GLB2: a prostate tumor antigen identified by CTLA-4 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(9): 3509-3514
- [95] Lapointe J, Li C, Higgins JP, et al. Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(3): 811-816
- [96] Carinci F, Francioso F, Rubini C, et al. Genetic portrait of malignant granular cell odontogenic tumour. *Oral Oncol*, 2003, 39(1): 69-77
- [97] Malinova D, Wasim L, Newman R, et al. Endophilin A2 regulates B-cell endocytosis and is required for germinal center and humoral responses. *EMBO Rep*, 2021, 22(9): e51328
- [98] Norin U, Rintisch C, Meng L, et al. Endophilin A2 deficiency protects rodents from autoimmune arthritis by modulating T cell activation. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 610
- [99] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update. *Circulation*, 2016, 133(4): 447-454
- [100] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*, 2011, 145(3): 341-355
- [101] Huang EW, Liu CZ, Liang SJ, et al. Endophilin-A2-mediated increase in scavenger receptor expression contributes to macrophage-derived foam cell formation. *Atherosclerosis*, 2016, 254: 133-141
- [102] Liu Y, Shen HJ, Wang XQY, et al. EndophilinA2 protects against angiotensin II-induced cardiac hypertrophy by inhibiting angiotensin II type 1 receptor trafficking in neonatal rat cardiomyocytes. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10): 8290-8303
- [103] Tao J, Liu CZ, Yang J, et al. CIC-3 deficiency prevents atherosclerotic lesion development in ApoE^{-/-} mice. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 87: 237-247
- [104] Liu CZ, Li XY, Du RH, et al. Endophilin A2 influences volume-regulated chloride current by mediating CIC-3 trafficking in vascular smooth muscle cells. *Circ J*, 2016, 80(11): 2397-2406