

综述

溶质载体家族4结构、功能及疾病相关性研究进展

董晶^{1,2,#}, 钟靖雯^{2,#}, 许亚丽^{1,2}, 马宇^{1,2}, 段小红^{2,*}

¹西北大学生命科学学院, 西安 710069; ²军事口腔医学国家重点实验室, 口腔疾病国家临床医学研究中心, 陕西省口腔医学重点实验室, 第四军医大学口腔医学院口腔生物学教研室, 西安 710032

摘要: 溶质载体家族4 (solute carrier family 4, SLC4) 包括10个成员(SLC4A1~5, SLC4A7~11), 分别表达于人体内多个组织, 不同成员在其底物依赖、电荷转运化学计量和组织表达等方面有所不同, 其共同功能是参与多种离子的跨膜交换, 涉及许多重要的生理过程, 如红细胞CO₂运输、细胞体积和细胞内pH调节等。近几年, 很多研究发现SLC4家族成员与人类疾病发生相关, 当SLC4家族成员发生基因突变时, 机体会发生一系列功能障碍进而导致一些疾病发生。本综述对SLC4家族各成员的结构和功能以及疾病相关性的研究进展进行了总结和分析, 以期为此类疾病的防治提供参考。

关键词: 溶质载体家族4; 碳酸氢盐转运体; 结构和功能; 遗传病

Research progress on structure, function and disease correlation of solute carrier family 4

DONG Jing^{1,2,#}, ZHONG Jing-Wen^{2,#}, XU Ya-Li^{1,2}, MA Yu^{1,2}, DUAN Xiao-Hong^{2,*}

¹The College of Life Sciences of Northwest University, Xi'an 710069, China; ²State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Disease & Shaanxi Key laboratory of Stomatology, Department of Oral Biology, School of Stomatology, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: The solute carrier family 4 (SLC4) includes 10 members (SLC4A1–5, SLC4A7–11), which are expressed in multiple tissues in the human body. The SLC4 family members differ in their substrate dependence, charge transport stoichiometry and tissue expression. Their common function is responsible for the transmembrane exchange of multiple ions, which is involved in many important physiological processes, such as erythrocyte CO₂ transport and the regulation of cell volume and intracellular pH. In recent years, many studies have focused on the role of SLC4 family members in the occurrence of human diseases. When SLC4 family members have gene mutations, a series of functional disorders will occur in the body, leading to the occurrence of some diseases. This review summarizes the recent progress about the structures, functions and disease correlation of SLC4 members, in order to provide clues for the prevention and treatment of related human diseases.

Key words: solute carrier family 4; bicarbonate transporter; structure and function; genetic disorder

溶质载体家族4 (solute carrier family 4, SLC4) 也被称为碳酸氢盐转运体家族, 该家族蛋白在红细胞CO₂运输、上皮细胞离子分泌等方面发挥重要的作用, 同时也负责维持机体酸碱平衡和内环境稳态。SLC4家族包括10个成员(SLC4A1~5, SLC4A7~11),

根据它们的结构和功能特性, 这些成员可分为3类: (1) 非Na⁺依赖的Cl⁻/HCO₃⁻交换器或阴离子交换器(anion exchangers, AEs), 即SLC4A1~A3 (AE1~3); (2) Na⁺/HCO₃⁻共转运体(Na⁺/HCO₃⁻ cotransporters, NBCs), 主要包括生电型的SLC4A4 (NBCe1)、SLC4A5

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81974145).

[#]These authors contributed equally to this work.

^{*}Corresponding author. Tel: +86-29-84776169; E-mail: xhduan@fmmu.edu.cn

(NBCe2) 以及电中性的 SLC4A7 (NBCn1) 和 SLC4A10 (NBCn2); (3) Na^+ 耦联 Cl^- - HCO_3^- 交换体 (Na^+ -coupled $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ transporters, NDCBE), 即 SLC4A8。SLC4A11 (BTR1) 作为 Na^+ 耦联的硼酸盐转运体, 其编码 H^+ (或 OH^-)-转运膜蛋白, 是 SLC4 转运蛋白家族中唯一不转运 HCO_3^- 的成员^[1,2]。而 SLC4A9 (AE4) 在小鼠下颌腺中承担着 Na^+ 依赖性 $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ 转运体的功能, 其引起的 Cl^- 内流参与 β 肾上腺素受体激活的 cAMP 信号通路^[3,4]。SLC4 家族各成员之间的关系见图 1。SLC4 转运体介导 HCO_3^- 和 Cl^- 的跨膜转运, 这是调控 pH、上皮细胞转运 H^+ 和维持离子稳态所必需的。具有不同化学计量和特异性的底物传输是通过交换机制和/或通过耦合阴离子底物的吸收和共传输的 Na^+ 来实现的。一般来说, 在生理条件下, SLC4 家族各成员会以一定的离子流方向转运不同的离子, 通过转运体的离子流方向可能在不同的组织/细胞中发生变化, 这取决于穿过质膜的局部电化学驱动力 (图 2)。当其发生基因突变时, 机体会发生一系列功能障碍。本课题组近年来一直在研究离子通道异常导致疾病发生的病理机制, 研究表明离子转运异常会引起疾病发生^[5-8]。本文就 SLC4 家族每个成员结构及功能的特点进行总结和分析, 并对其参与疾病发生的研究进展进行综述。研究者们对 SLC4 家族成员的研究比较早,

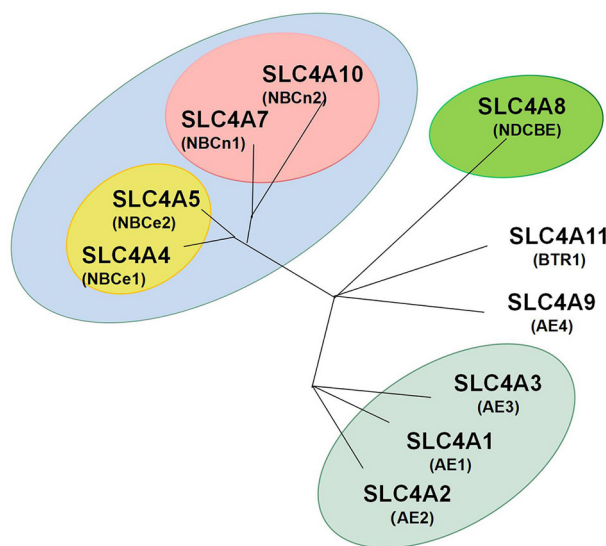


图 1. SLC4 家族树 (利用 SLC4 家族 10 个基因的代表性氨基酸序列进行计算机系统发育分析)

Fig. 1. SLC4 family tree. Computer phylogenetic analysis was performed using representative amino acid sequences of 10 genes in the SLC4 family.

各成员的名称存在混用的现象, 本综述提到的相关基因我们统一采用美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 现有的官方名称。

1 SLC4 家族成员中 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换器结构和功能以及相关疾病

SLC4 家族的 AE1~3 成员为阴离子交换器 (即 AE1、AE2 和 AE3), 主要介导两种单价阴离子的跨膜交换。首选的底物是 Cl^- 等卤族元素和 HCO_3^- ; Cl^- 与 HCO_3^- 的交换方向由这两种离子的跨膜电化学梯度决定。其次是 OH^- ; AE1 可以共同运输 SO_4^{2-} 和 H^+ 以交换 Cl^- , 但与一价阴离子交换相比, 其交换速率非常低^[9]。二苯乙烯衍生物 4-乙酰氨基-4'-异硫氰基-2,2'-二磺酸二苯乙烯 (4-Acetamido-4'-isothiocyano-2,2'-disulfonic stilbene, SITS) 和 4,4'-二异硫氰酸-2,2'-二苯乙烯二磺酸盐 (4,4'-Diisothiocyanatostilbene-2,2'-disulfonic acid, DIDS) 能够阻断三种 AEs 的转运活性^[10,11]。AEs 蛋白进行的阴离子交换是由细胞内 pH (intracellular pH, pH_i) 和各种组织中的激素或神经递质来调节的。

1.1 SLC4A1 (AE1)

1.1.1 SLC4A1 (AE1) 结构和功能

AE1 是 SLC4 家族成员中第一个在生理学上被鉴定的转运蛋白, 也是第一个被克隆的、研究最深入、了解最多的家族成员^[12]。人类 AE1 由 911 个氨基酸残基组成, 包括 N 端胞浆结构域 (1~360 氨

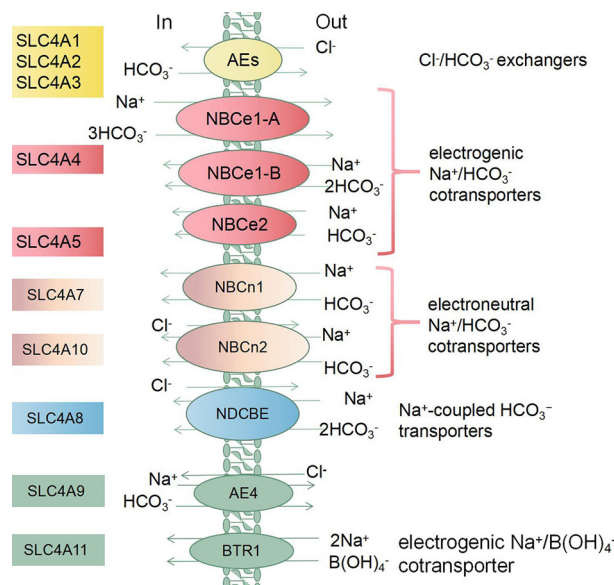


图 2. SLC4 家族成员的离子转运模式

Fig. 2. Ion transport patterns of SLC4 family members.

氨基酸残基)和C端细胞膜结构域(361~911氨基酸残基)。N端胞浆结构域可与血红蛋白、细胞骨架蛋白、糖酵解酶等结合,C端膜结构域负责阴离子交换,包含碳酸酐酶II(carbonic anhydrase II, CAII)的结合位点,可与 CO_2 水合生成 HCO_3^- 和 H^+ ,从而调节pH值^[13, 14]。AE1膜结构域包含14个 α -螺旋跨膜段,其由两个反向的跨膜重复序列(TM1~7和TM8~14)组成。跨膜段具有复杂的拓扑结构并且相互缠绕形成两个子域:核心区(TM1~4, TM8~11)和门控区(TM5~7, TM12~14),这种排列模式称为7-TM反向重复折叠^[15]。核心区通过多种途径与门控区连接,包括TM4和TM5之间的细胞质螺旋H2、TM11和TM12之间的细胞外螺旋H3以及TM7和TM8之间的细胞外长序列^[16]。在AE1膜结构域中,位于核心区的TM3和TM10之间存在阴离子结合位点。人类AE1蛋白存在两个底物结合位点,即中央结合位点(S1)和入口结合位点(S2)。位点S2作为瞬时结合位点,其功能是在离子运动到中心位点S1之前将阴离子从细胞外溶液吸引到空腔。位点S1与蛋白质中心接近,在TM3和TM10的催化部分的交界处,该位点的占据是启动蛋白质构象变化所必需的,导致阴离子发生易位^[17]。

AE1蛋白包括两个亚型:位于红细胞表面的eAE1和肾脏 α -闰细胞基膜侧的kAE1^[18]。eAE1,也称带三蛋白,是一种在红细胞中表达最丰富的跨膜糖蛋白,通过介导 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 的跨膜转运,帮助红细胞将组织中 CO_2 运输至肺泡并排出体外,同时对其双凹圆盘形状的维持至关重要。kAE1表达于肾脏闰细胞外侧基底膜,与其他蛋白经协同作用将 H^+ 泵入管腔,使新生成的 HCO_3^- 进入肾间质并进一步进入血液,以实现远端肾小管酸化功能。

AE1的转运机制是通过离子交换机制和/或耦合阴离子底物来实现的。在正常生理条件下,AE1介导单价阴离子以1:1进行电中性交换。在组织中, CO_2 通过扩散或水通道蛋白进入红细胞,CAII与AE1 COOH端附近酸性序列结合,将 CO_2 转化为碳酸氢盐,然后将其运出细胞以交换 Cl^- 。在肺部,碳酸氢盐通过AE1进入细胞以交换 Cl^- ,碳酸氢盐和 H^+ 通过CAII转化为 CO_2 和水,然后 CO_2 从红细胞中扩散出来,并通过肺部排出。在肾脏的 α -闰细胞中,进入细胞的 CO_2 被CAII转化为碳酸氢盐和 H^+ 。碳酸氢盐被kAE1输送到血液中以交换 Cl^- ,而 H^+ 被 H^+ -ATP酶泵入尿液,尿液酸化并将

碳酸氢盐输送到血液中^[19]。

嘌呤激动剂ATP可以使AE1的酪氨酸磷酸化并且激活阴离子的交换。ATP诱导激活酪氨酸激酶Src和Fyn以及酪氨酸激酶Fyn和非受体酪氨酸激酶FAK与AE1的关联。体内特异性抑制Src家族激酶阻止了AE1的嘌呤活化^[20]。

1.1.2 SLC4A1 (AE1)相关疾病

SLC4A1突变导致红细胞形态异常,从而引起遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis, HS)^[21]。与HS相关的许多SLC4A1显性突变会导致蛋白错误折叠和不稳定,而最终使蛋白缺失。在HS的主要发病机制中,HS相关基因的多个突变会导致红细胞膜蛋白的失调或数量异常而降低红细胞的稳定性和变形性,细胞渗透性增加并且易破碎,引起溶血^[22]。人类SLC4A1突变也可导致远端肾小管酸中毒(distal renal tubule acidosis, dRTA)。由于SLC4A1在肾脏 α -闰细胞中转运的异常,导致其无法发挥正常的离子交换功能^[23]。当AE1蛋白转运功能异常或活性丧失时, HCO_3^- 无法进入肾间质, Cl^- 滞留在肾小管腔内,患者出现高氯血代谢性酸中毒,伴有不适当的碱性尿。SLC4A1异常也会引起东南亚卵圆细胞增多症(Southeast Asian ovalocytosis, SAO),其是由细胞质域边界和TM1开始处的9个氨基酸缺失引起的^[24]。这一缺失导致错误折叠,破坏了突变蛋白进入膜的能力,故而不能介导阴离子转运或结合抑制剂^[25-28]。SLC4A1在心脏的生理功能目前尚不清楚。但有研究显示,Slc4a1基因敲除小鼠伴发心肌肥厚,这种肥大也可能归因于Slc4a1基因敲除导致的血液缺陷^[29]。SLC4A1还能通过分子调控来影响疾病的发展。例如,SLC4A1被报道在胃癌细胞中表达,其C端112氨基酸残基与抑癌基因p16相互作用,在胃癌进展中发挥关键作用^[30]。另外,有研究报道Inc-SLC4A1-1可以通过调控NF- κ B/CXCL8来促进乳腺癌的发展^[31, 32]。

1.2 SLC4A2 (AE2)

1.2.1 SLC4A2 (AE2)结构和功能

AE2是分布最广泛的阴离子交换剂,表达于大多数上皮细胞的基底外侧膜,如胃壁细胞、脉络丛上皮细胞、结肠表面肠细胞和肾集合管。人类SLC4A2基因包含三个可替代的启动子,至少有三个不同的转录本(AE2a, AE2b, AE2c)。AE2的N端和C端位于细胞质内,可以与调节其活性或亚细胞定位的蛋白相互作用。AE2a蛋白包含1240个氨基

酸残基, 其 N 端能与高尔基体特有的锚蛋白异构体结合^[33], C 端尾与 CAII (或 IV) 相互作用, 增强 AE2 的阴离子转运活性和 CAII 的催化活性。

AE2 在分泌酸的胃壁细胞中, 将碳酸氢盐重新吸收到血液中, 而 H^+ -P 型 ATP 酶将胞浆 CAII 产生的 H^+ 泵入胃腺管腔, AE2 在其 C 末端尾部含有一个 CAII 结合位点, 可以将酶定位到基底外侧膜。碱性 pH 和高渗透压刺激 AE2 的活性, 活性主要由 N-末端胞浆结构域中的保守序列起作用^[34]。当与 Na^+ - H^+ 交换器协同作用时, AE2 有助于 NaCl 摄取。此外, 在上皮细胞如脉络膜丛中, AE2 可能有助于 Na^+ 和 Cl^- 在上皮细胞间的离子转运^[10]。在肝脏中, AE2 参与胆道碳酸氢盐的分泌^[35]。AE2 同时也定位于人气道上皮细胞的基底外侧膜, 通过将 HCO_3^- 转运到膜外调节细胞内 pH, 并与钠-钾-氯离子共转运体 1 (sodium-potassium-chloride cotransporter 1, NKCC1) 协同作用, 促进细胞内 Cl^- 的积累^[36]。

1.2.2 SLC4A2 (AE2)相关疾病

SLC4A2 的单核苷酸多态性与一种自身免疫性疾病即原发性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC) 相关^[37]。PBC 患者 *SLC4A2* 基因表达降低, 其主要机制是 *SLC4A2* 启动子区域存在高甲基化, 阻止 DNA 结合蛋白的招募, 导致转录失活^[35]。胆管细胞和淋巴样细胞中 *SLC4A2* 功能缺失, 使胆道碳酸氢盐分泌减少, 胆管细胞胞质碱化, 损伤胆道上皮细胞, 并阻止有毒性的非极性胆汁盐进入胆管细胞^[38]。SLC4A2 在破骨细胞分化过程中表达上调, 是破骨细胞分化过程中的关键介质, 并在体内和体外发挥作用^[39], 其功能障碍可导致骨质疏松症^[40]。这与 *CLCN7* 突变导致骨质疏松症有相似的作用, 但两者的致病机制有所不同^[41]。SLC4A2 通过促进高尔基体膜的净酸外流, 促进肿瘤细胞恶性生长。净酸外流这个过程能够增加高尔基体膜内 pH 值并减弱与癌症相关的糖基表达。在 SW-48 结肠癌细胞中, 敲除 *SLC4A2* 能够恢复这两种生物学现象, 并且逆转其侵袭性和生长表型^[33]。有研究报道, 靶向 SLC4A2 可以促进肿瘤细胞凋亡和增强 T 细胞介导的免疫应答, 具有作为肿瘤免疫治疗的潜在靶点的作用^[42]。

1.3 SLC4A3 (AE3)

1.3.1 SLC4A3 (AE3)结构和功能

AE3 主要存在于大脑、视网膜、心脏和平滑肌, 对大脑和心脏的功能至关重要。人类 AE3 有两种

主要的剪接变体 (AE3a, AE3b), 它们来自于两种不同的启动子, 其 N 端区域的长度不同。较长的 AE3a 形式在大脑 (也被称为大脑形式, bAE3)、视网膜和平滑肌中大量表达^[43–45]。而 AE3 作为心肌中最丰富的 Cl^-/HCO_3^- 交换器, 介导心肌细胞主要的 HCO_3^- 外排机制, 并以更短形式的 AE3b 在心脏中表达 (也称为心脏形式, cAE3)^[46]。AE3 介导细胞内 HCO_3^- 与细胞外 Cl^- 跨膜交换, 其活性有助于调节 pH_i 、细胞体积和细胞内 Cl^- 浓度^[34]。AE3 转运蛋白可能在大脑和心脏以外的器官发挥作用。比如, AE3 在人回肠和结肠上皮细胞的基底外侧膜囊泡中以及视网膜上皮细胞基底端足突中有表达。AE3 参与催化内层视网膜 Müller 细胞的 Cl^-/HCO_3^- 交换, 有助于清除光感受器产生的 CO_2 废物和维持视网膜内部的酸平衡^[44]。

1.3.2 SLC4A3 (AE3)相关疾病

在心肌细胞转运体介导 CO_2 转运的模型中, 心肌细胞线粒体产生 CO_2 , CAII 能够催化 CO_2 和 H_2O 反应并产生 HCO_3^- 和 H^+ , 由 AE3 介导外排的 HCO_3^- 与电压门控通道释放的 H^+ 一起生成 CO_2 ^[47]。由于 SLC4A3 在心肌细胞具有重要的生理功能, 其发生突变会导致短 QT 综合征 (short QT syndrome, SQTs)。SLC4A3 突变使其在心肌细胞中表达降低, 导致膜转运蛋白数量减少。心肌细胞内 pH 值增加和细胞内 Cl^- 浓度减少会缩短动作电位时间, 由于细胞内 Cl^- 浓度下降, 心肌细胞中的氯通道受到抑制, 这可能直接导致 SQTs 心律失常发生^[48]。SLC4A3 作为一个诊断高血压性血管疾病的新的候选基因, 与癫痫的发生有关。在大脑中, AE3 转运活性降低会导致细胞内 pH 值异常和细胞体积变化, 进而可能促进神经元的高兴奋性和癫痫的发作^[49, 50]。SLC4A3 缺乏也会导致大多数玻璃体视网膜发生变性, 出现玻璃体和视网膜异常。有文献报道缺乏 *Slc4a3* 的小鼠视网膜中其蛋白质丢失, 最后引起失明^[51]。

2 SLC4家族成员中 Na^+/HCO_3^- 共转运体结构和功能以及相关疾病

已鉴定的两个生电型的 Na^+/HCO_3^- 共转运体 (NBCe1 和 NBCe2) 介导一个 Na^+ 、两个或三个 HCO_3^- 在相同方向上的运动, 最终呈现出一个或两个负电荷穿过质膜, 即 Na^+ 运动以阴离子的形式出现。SLC4A7、SLC4A10 基因编码膜蛋白, 介导 Na^+ 、

HCO_3^- 跨质膜的电中性运动。NBCn1 通常介导一个 Na^+ 和一个 HCO_3^- 的摄取, 但 Cl^- 没有运动。NBCn2, 也被称为 NCBE, 伴随 Na^+ 和 HCO_3^- 流入和 Cl^- 流出。DIDS 和 SITS 是目前研究最广泛的 NBCs 抑制剂, DIDS 的异硫氰酸酯基团可能发挥了主要的抑制作用, 而其二苯乙烯二磺酸酯主链被激活^[10]。

2.1 SLC4A4 (NBCe1)

2.1.1 SLC4A4 (NBCe1) 结构和功能

NBCe1 是一种生电型的 NaHCO_3 共转运蛋白。NBCe1 由两个单体组成, 每个 NBCe1 单体由 14 个跨膜段 (分为两个结构相关的倒置重复序列: TMS1~7 和 TMS8~14) 组成, 具有四个亲水性亲脂性螺旋 (H1~4)、一个短的细胞质螺旋 (H5) 以及连接所有这些螺旋的环状结构。每个单体分为门控区和核心区。门控区由六个跨膜段 (TM5~7 和 12~14)、具有亲水性和亲脂性的螺旋 H4 和短的细胞质螺旋 H5 组成。核心区由八个跨膜段 (TM1~4 和 8~11) 和具有亲水性和亲脂性的螺旋 H1~3 组成^[52]。在人类中, NBCe1 有三种变异: kNBC1 (NBCe1-A)、pNBC1 (NBCe1-B) 和 hNBC1 (NBCe1-C)。三种 NBCe1 剪接变体共同的特征是选择性剪接, 故而导致 N-末端和 C-末端的变化, 使其在转运蛋白的活性和调控方面存在差异^[53]。NBCe1 离子配位区 (TM3, TM8 和 TM10 螺旋附近) 和 TM3、TM10 之前的反向平行 β -链内的一个相对较小的残基组合发生突变时, NBCe1 从生电型 Na^+ 耦合同向转运体转化为电中性阴离子交换体^[52]。NBCe1 具有有序的底物结合动力学, HCO_3^- 的结合先于 Na^+ , 并且在内流模式下工作的 NBCe1 移动 $1\text{Na}^+ + 2\text{HCO}_3^-$, 而在流出模式下工作的 NBCe1 移动 $1\text{Na}^+ + 1\text{HCO}_3^- + 1\text{CO}_3^{2-}$ ^[54]。

NBCe1-A (kNBC1) 主要存在于肾近端小管的基底外侧膜中, 介导 HCO_3^- 通过基底外侧膜进入管周, 完成 HCO_3^- 重吸收过程^[55]。相比之下, NBCe1-B (pNBC1) 广泛分布于体内, 主要表达于分泌 HCO_3^- 的上皮细胞 (如胰管上皮细胞、牙釉质细胞和消化道上皮细胞), 将 Na^+ 和 HCO_3^- 从间质组织运输到上皮细胞^[56, 57]。NBCe1-C (hNBC1) 几乎只在大脑的中枢神经系统中表达, 并主要在星形胶质细胞中通过 pH_i 和细胞外 pH (pH_o) 的变化来调节神经元的兴奋性^[52]。

NBCe1 的 HCO_3^- 分泌受到 WNK/SPAK 激酶途径和 IRBIT/PP1 途径的高度调节, NBCe1-A 被磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸酯 (phosphatidylinositol 4,5-bis-

phosphate, PIP2) 激活, NBCe1-B 和 NBCe1-C 被肌醇 1,4,5-三磷酸受体结合蛋白 (inositol 1,4,5-triphosphate receptors binding protein, IRBIT) 有效激活, 并被无赖氨酸激酶 (with no lysine kinase, WNK) 和 STE20 相关的脯氨酸富含丙氨酸激酶 (Ste20-related proline alanine rich kinase, SPAK) 抑制, 通过 IRBIT 和 PIP2 激活转运体的作用是互补的^[58]。除此以外, Ca^{2+} /IP3 通过未知机制激活 NBCe1-B 和 NBCe1-C^[59]。

2.1.2 SLC4A4 (NBCe1) 相关疾病

目前已知的 *SLC4A4* 有害突变有 12 个, 与人类多种疾病相关。*SLC4A4* 突变会导致近端肾小管酸中毒 (proximal renal tubular acidosis, pRTA)、失明、生长发育异常、偏瘫、偏头痛、癫痫和认知功能受损, 表现出不同的组织分布, 介导不同的生理功能^[60]。

NBCe1-A 失活是 pRTA 的主要原因, 由于近端肾小管功能障碍导致 HCO_3^- 重吸收率降低, 血浆中 HCO_3^- 偏低, 血浆 pH 偏酸。pRTA 患者近端小管无运输异常; 其他表现为发育、智力障碍、基底节区钙化、白内障、带状角膜病变、青光眼等眼部缺陷和牙釉质缺陷^[61], 同时可能伴有癫痫的症状。NBCe1-B 缺失会导致角膜 pH 值异常升高, 从而导致角膜中磷酸钙沉淀。此外, NBCe1 失活直接影响角膜、小梁网和晶状体的稳态, 导致角膜病、青光眼和白内障^[62]。NBCe1-C 失活可能与偏头痛的发生有关, 大脑皮层高兴奋性导致皮层传播抑制是偏头痛的主要病理发生机制。与 *SLC4A4* 突变相关的偏头痛是一种原发性头痛, 很可能是由大脑局部 pH 值调控失调引起的, 而不是由系统内稳态问题引起的继发性头痛^[60, 63]。除此以外, *SLC4A4* 与癌症也有很大的相关性, 如 *SLC4A4* 基因下调与甲状腺乳头状癌的侵袭、转移和 MAPK 信号通路相关; hsa_circRNA_001587 上调 *SLC4A4* 的表达后通过结合 microRNA-223 抑制胰腺癌细胞的迁移、侵袭和血管生成; 肿瘤相关成纤维细胞衍生的细胞外囊泡携带靶向 *SLC4A4* 的 miR-224-5p 可以促进结肠癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[64-66]。此外, *SLC4A4* 突变也会引起牙釉质发育异常和先天缺牙^[67]。

非甾体抗炎药替力达普和尼氟美酸均能抑制 NBCe1 的活性, 它还可以抑制 Cl^- 和 K^+ 通道以及其他转运体的活性^[68]。其他阴离子转运体阻滞剂, 如阿米洛利、氧醇染料及其类似物, 也可以抑制 NBCe1^[69]。

2.2 SLC4A5 (NBCe2)

2.2.1 SLC4A5 (NBCe2)结构和功能

SLC4A5, 又称为 NBC4 和 NBCe2, 编码 NBC4a 和 NBC4b, NBC4a 包括 1 137 个氨基酸残基, 广泛表达于各种组织中。NBC4b 由 1 074 个氨基酸残基组成, 在心脏中高表达。两种 NBC4 变体的 1~1 046 氨基酸是相同的, 但在 C 端有所不同, NBC4b 的 C 端插入 16 个核苷酸从而产生一个移码。NBC4a 有两个在 NBC4b 中缺失的蛋白质相互作用域: 一个富含脯氨酸的序列和一个 PDZ 相互作用域^[70]。NBC4 是一种生电型转运蛋白, 以 1:2 或 1:3 的化学计量比进行 Na^+ 和 HCO_3^- 的跨膜运输。SLC4A5 在顶端脉络丛上皮中介导三个 HCO_3^- 和一个 Na^+ 通过顶端脉络丛上皮进入脑脊液。SLC4A5 的定位和转运方向使其成为脑酸中毒时维持脑脊液 pH 的明显候选基因^[71]。同样地, SLC4A5 是与视网膜色素上皮发育相关的候选基因。SLC4A5 可能是视网膜色素上皮基底外侧膜上的一种生电型的碳酸氢钠转运体。有研究表明, SLC4A5 的作用与血-视网膜外屏障的功能有关^[72]。

2.2.2 SLC4A5 (NBCe2)相关疾病

多项全基因组关联研究表明, SLC4A5 突变与血压升高和盐敏感性性状显著相关^[73, 74]。然而, 尽管 NBCe2 调节肾小管碳酸氢钠转运, 但 NBCe2 如何促进盐敏感性尚不清楚。SLC4A5 突变可引起肾代谢性酸中毒、动脉高血压和代偿性低肾性醛固酮增多症^[75]。Slc4a5 敲除小鼠侧脑室体积减小, 颅内压降低, 顶端脉络丛上皮结构改变^[76]。在胆管、肝脏、大脑和肾脏的上皮细胞中 Slc4a5 突变表现出异常表型, Slc4a5 剪接突变也会导致视网膜脱离和视网膜色素上皮功能障碍^[72]。

2.3 SLC4A7 (NBCn1)

2.3.1 SLC4A7 (NBCn1)结构和功能

NaHCO_3 共转运蛋白 NBCn1 55%~57% 的氨基酸序列与 NBCe 相同, 33%~43% 与阴离子交换家族相同。已报道 NBCn1 有 4 种亚型 (SLC4A7 A~D)。NBCn1 广泛表达于人体许多器官^[77], 介导 Na^+ 和 HCO_3^- 进入细胞。SLC4A7 在血管壁的平滑肌和内皮细胞中表达, 并对维持血管舒缩反应和可能的动脉结构至关重要^[78-80]。有研究表明, NBCn1 参与检测身体运动、探索行为和听力功能^[81]。在静息状态下, NBCn1 在胰管和唾液腺腔内吸收 HCO_3^- , 并且在囊性纤维化跨膜传导调节蛋白 (cystic fibrosis

transmembrane conductance regulator, CFTR) 刺激下受到抑制^[82]。在破骨细胞中, NBCn1 参与骨吸收和破骨细胞存活, 此外, NBCn1 还存在于骨发育过程中成骨细胞释放的基质囊泡中^[82]。

2.3.2 SLC4A7 (NBCn1)相关疾病

全基因组关联研究发现 SLC4A7 变异与乳腺癌、高血压、成瘾性和体内环境毒性金属积累有关^[83-86]。SLC4A7 在乳腺癌中上调, 其 30 个非编码区的 SNP 与乳腺癌风险增加相关。含有 rs820430 的高血压风险位点是 SLC4A7 表达的顺式调控增强子元件的一部分^[87], 这为高血压遗传风险提供了进一步的病理生理学机制。有研究报道缺乏碳酸氢钠转运蛋白 NBCn1 的小鼠饮酒增加^[88]。NBCn1 转运蛋白的下调可能与代谢性酸中毒的发生有关, NBCn1 在高钙血症诱导的慢性代谢碱中毒中下调, 相反, NH_4Cl 负荷引起的慢性代谢性酸中毒可上调 NBCn1^[82]。在破骨细胞中, NBCn1 参与骨吸收, 敲除 Slc4a7 会抑制骨吸收, 增加破骨细胞的细胞内酸化, NBCn1 也参与破骨细胞存活。此外, NBCn1 存在于骨发育过程中成骨细胞释放的基质囊泡中^[82]。SLC4A7 基因的新突变可导致呈常染色体隐性遗传的进行性杆状营养不良^[89]。

2.4 SLC4A10 (NBCn2/NCBE)

2.4.1 SLC4A10 (NBCn2/NCBE)结构和功能

哺乳动物 SLC4A10 基因包含多个启动子, 控制两组不同末端氨基端的全长 NBCn2 变体的表达。第一组 NBCn2 变体以“MEIK”(最初的四个残基)为起始位点, 在 SLC4A10 的远端启动子 P1 的控制下表达。第二组 NBCn2 变异来自 SLC4A10 的近端启动子 P2 或 P3, 这一组 NBCn2 的初始氨基末端由于基因组的变异而含有少量的物种特异性变异^[90]。在大鼠中, 这组 NBCn2 以“MCDL”开始, 人类同源物以“MQSL”开头, 而小鼠同源物以“MQPG”开头。在大鼠中, MCDL-NBCn2 主要表达于肾近端小管的顶膜^[90-92]。SLC4A10 参与小肠 NaCl 的重吸收, 同向运输 Na^+ 和 HCO_3^- , 其功能相当于 NH_3 泵和 CA 的协同作用。

2.4.2 SLC4A10 (NBCn2/NCBE)相关疾病

在人类中, 跨越 SLC4A10 所在的 2q24 位点的基因异常与复杂的癫痫、智力迟钝、自闭症谱系、认知障碍和听力障碍有关。在小鼠中, Slc4a10 的敲除降低了神经元的兴奋性, 导致癫痫发作阈值增加, 损害视力和对比敏感度, 并导致听力损失^[90]。

作为潜在的 Cl^- 外排分子, NBCn2 在视网膜神经元的细胞内 Cl^- 浓度 ($[\text{Cl}^-]_i$) 调节中可能也发挥作用。NBCn2 在视网膜中高表达, NBCn2 缺乏会导致视网膜反应改变和视觉功能受损^[93]。

3 SLC4家族成员中 Na^+ 耦联的碳酸氢盐转运体结构和功能以及相关疾病

SLC4A8 基因编码膜蛋白, 介导 Na^+ 、 HCO_3^- 跨质膜的运动。NDCBE 介导了一个 Na^+ 和两个 HCO_3^- 的摄取, 以及一个 Cl^- 的耦合 (即它是一个 Na^+ 驱动的 Cl^- - HCO_3^- 交换器)。

3.1 SLC4A8 (NDCBE)结构和功能

NDCBE 与 AE1 和 NBCe1 一样, 都是同型二聚体。每个二聚体由一个较大的 C 端跨膜结构域和一个较小的 N 端胞质结构域组成。N 端结构域参与各种细胞质和细胞骨架蛋白的相互作用, 而 C 端结构域介导离子转运。每个单体包括 14 个跨膜段 (TM1~14), 5 个有亲水性和亲脂性的螺旋 (H1~2, H7~9) 和一个 C 末端胞质螺旋 (H10), 以及连接所有这些螺旋的环, 包括长的胞外环 3。TM1~7 和 TM8~14 为倒置结构重复序列。TM 螺旋可以分成两个结构域, 核心区 (TM1~4 和 TM 8~11 与 H1~2 和 H7) 和门控区 (TM5~7 和 TM12~14 与 H8~9), 它们被蛋白质的细胞外侧的裂隙分开, 在核心区和门控区之间提供离子传输腔。螺旋 H1 位于细胞质侧, 在连接到 TM1 之前平行于细胞膜。NDCBE 全糖基化 EL3 环的解析结构具有折叠良好的 α/β 结构域, 有两个稳定的二硫键, 位于两个单体之间的界面^[94]。NDCBE 的 S-S 键形成于第 3 胞外环的第 1、4、2、3 半胱氨酸残基之间, 而 NBCe1 的 S-S 键形成于第 3 胞外环的第 1、2、3、4 半胱氨酸残基之间^[94, 95]。NDCBE 介导一个 Na^+ 和两个 HCO_3^- 的吸收以及一个 Cl^- 的释放。因此它具有阴离子交换器和共转运体的特性。

NDCBE 在大脑、脑下垂体和睾丸的所有主要区域高度表达, 也在气管、甲状腺、肾脏和胰腺中有表达。在睾丸和整个中枢神经系统中检测到大量的 NDCBE 转录本, 而在肾脏和卵巢中 NDCBE 转录本表达很少。在大脑中, NDCBE 蛋白主要调控神经元中 HCO_3^- 依赖的酸分泌^[62]。

3.2 SLC4A8 (NDCBE)相关疾病

Na^+ 驱动的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 转运体能够促进海马神经元的酸排出, 大脑 pH 值的升高与神经元兴奋性

的增加有关, 而 pH 值的降低则具有相反的效果^[96]。在这方面, 产生和调节 pH 变化的机制具有相当大的神经生物学和临床意义。此外, NDCBE 与不依赖于 Na^+ 的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换体 pendrin 共同介导肾收集管顶端 NaCl 重吸收^[97]。NDCBE 在调节不依赖于上皮 Na^+ 通道、对噻嗪类化合物敏感和电中性的 Na^+ 重吸收方面具有作用。这一发现对了解噻嗪类药物对 Na^+ 重吸收和血压的作用具有重要意义^[97]。一些抗惊厥药物, 如乙酰唑胺, 可降低脑内细胞外 pH 值, 表明酸中毒可能是其抗癫痫作用的原因之一。*Slc4a8* 的缺失使小鼠癫痫发作阈值升高, 表明抑制 *Slc4a8* 可能是抗癫痫治疗的靶点^[98]。

4 SLC4家族成员中其他成员结构和功能以及相关疾病

4.1 SLC4A9 (AE4)

与 AE4-a 相比, AE4-b 在细胞质 N 端缺乏 16 个氨基酸残基。SLC4A9 是电中性、非选择性阳离子依赖性 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换剂, 在分泌细胞中促进 Cl^- 内流, 以换取 K^+ 、 Na^+ 、 HCO_3^- 。*SLC4A9* 定位于 5q31.3, 有多个转录本, 最长的转录本含有 23 个外显子。SLC4A9 外显子大小从 56 bp (第 4 外显子) 到 263 bp (第 9 外显子) 不等。SLC4A9 蛋白由 990 个氨基酸残基组成, 具有 12 个跨膜结构域, 其在肾脏中特异性表达, 特别是肾脏的收集管, 参与细胞质膜的 $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ 互换; 在 β 型闰细胞中 SLC4A9 表达水平降低会导致 pendrin 的消失; 并且 SLC4A9 的功能受氯通道阻断剂 DIDS 的抑制^[99]。在小鼠下颌腺中, SLC4A9 承担着 Na^+ 依赖性 $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ 转运体的功能, 其引起的 Cl^- 内流参与 β 肾上腺素受体激活的 cAMP 信号通路^[3, 4]。

目前与 SLC4A9 相关的疾病没有明确的文献报道, 但 SLC4A9 在下颌腺的离子转运机制有所研究。研究表明, 下颌腺腺泡细胞中几乎所有的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换活性都依赖于 AE4 和 AE2 的表达^[100]。AE2 在腺泡细胞的基底外侧膜中表达, 下颌腺腺泡细胞中液体分泌过程的独特调控依赖于 AE4 的表达, AE4 被 cAMP 激活激酶 (PKA) 活化, 当 AE4 与 PKA 的催化亚基共表达时, AE4 介导的活性增加, PKA 的催化亚基具有活性。AE4 序列分析显示两个潜在的 PKA 磷酸化的丝氨酸残基位于细胞内 NH_2 末端结构域。 NH_2 末端丝氨酸残基突变为丙氨酸 (分别为 S173A 和 S273A), 其中突变

体 S173A 显示的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换活性未被 PKA 激活。相反, S273A 突变体保持 PKA 依赖性, $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换活性被 PKA 激活^[4]。AE4 介导 HCO_3^- 依赖的 Cl^- 摄取, 这对液体分泌至关重要。因此, AE4 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换器在分泌性腺泡细胞中 Cl^- 的细胞外运动中起着关键作用^[3, 100]。

4.2 SLC4A11 (BTR1)

4.2.1 SLC4A11 (BTR1)结构和功能

SLC4A11, 又称为 BTR1, 与已知的 SLC4 家族成员具有序列同源性。该基因编码含 891 个氨基酸残基的蛋白质, 这是一个约 100 kDa 生电型的蛋白质, 通过 N- 连锁糖基化而增加^[101]。SLC4A11 是二聚体, 有与 Na^+ 耦联的第三细胞外环, 但不具有典型的半胱氨酸残基。其单体具有一个较长的 N 端细胞质结构域、14 个跨膜结构域、胞外环糖基化位点和一个较短的 C 端细胞质结构域。SLC4A11 与植物中的硼转运蛋白 BOR1 具有相似的序列同源性, 这表明其具有硼酸盐转运特性。SLC4A11 广泛表达于各种组织中, 但在肾脏、唾液腺、睾丸、甲状腺和气管中表达最强^[102]。SLC4A11 支持水通过膜的运动, 转运 NH_3 , 也有助于 OH^- 或 H^+ 的转运^[103]。SLC4A11 位于线粒体内膜, 通过提供 NH_3 敏感的 H^+ 解耦, 降低谷氨酰胺驱动的线粒体膜电位超极化, 促进谷氨酰胺分解代谢, 抑制线粒体超氧化物的产生^[104]。SLC4A11 可能在调节氧化应激中发挥作用。

4.2.2 SLC4A11 (BTR1)相关疾病

SLC4A11 是一种基底外侧角膜内皮膜转运蛋白 ($\text{OH}^-/\text{H}^+/\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$), 其突变导致部分先天性遗传性内皮营养不良、Fuchs 内皮性角膜营养不良和 Harboyan 综合征^[103, 104]。SLC4A11 点突变通常会引起 SLC4A11 在内质网中的错误折叠和滞留; 一些 SLC4A11 疾病突变体的折叠功能受损, 导致无法移动到细胞表面, 这在某些情况下可以通过药物来纠正^[105]。SLC4A11 突变体最常见的分子表型是蛋白质错误折叠导致生物合成缺陷, 使得蛋白质无法从内质网合成位点转运到其正常细胞位置。同时, 氧化应激在角膜疾病的发病机制中起着重要作用, SLC4A11 的缺失通过未知的机制与氧化损伤和细胞凋亡的敏感性增加相关^[1, 106]。

非甾体抗炎药, 特别是双氯芬酸, 能有效增加大多数内质网保留的 SLC4A11 突变体的细胞表面丰度。此外, 非甾体抗炎药有望用于改善由于 SLC4A11

折叠缺陷而导致的角膜营养不良^[107]。

5 结论和展望

SLC4 家族共有 10 个成员, 目前除 SLC4A9 外, 研究者们对 9 个成员都进行了大量的研究, 人类 SLC4 家族成员的特征见表 1。自 40 多年前发现红细胞 AE1 (SLC4A1) 以来, 我们对 SLC4 家族 HCO_3^- 转运体的认识取得了极大的进展。通过以上综述, 我们了解到蛋白结构对离子转运的重要影响, 一些新的技术如冷冻电镜技术促使我们对 SLC4 家族成员有了更进一步的认识, 如 SLC4A1 和 SLC4A4 转运体的外向构象结构显示出相同的整体折叠, 而 SLC4A8 可以与 SLC4A1 和 SLC4A4 共同运输离子^[94]。目前很多研究证实了蛋白质-蛋白质相互作用对 SLC4 成员 AE1 (SLC4A1) 和 NBCE1 (SLC4A4) 的调节。其中, 碳酸酐酶, IRBIT-WNK/SPAK 路径, Src 家族激酶等蛋白已被证明在调节 AE1 和 / 或 NBCE1 活性中发挥重要作用^[20, 58]。此外, 遗传学研究已经确定了 SLC4 转运体的一系列突变, 这些研究结果为理解 HCO_3^- 转运体离子易位机制提供了重要线索, 从这些研究中获得关于 SLC4 家族转运体的结构和功能的知识提高了我们对这些蛋白的生理学作用的理解。

参考文献

- Quade BN, Marshall A, Parker MD. pH dependence of the Slc4a11-mediated H^+ conductance is influenced by intracellular lysine residues and modified by disease-linked mutations. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020; 319(2): C359–C370.
- Myers EJ, Marshall A, Jennings ML, Parker MD. Mouse Slc4a11 expressed in *Xenopus* oocytes is an ideally selective H^+/OH^- conductance pathway that is stimulated by rises in intracellular and extracellular pH. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016; 311(6): C945–C959.
- Peña-Münzenmayer G, George AT, Shull GE, Melvin JE, Catalán MA. Ae4 (Slc4a9) is an electroneutral monovalent cation-dependent $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger. *J Gen Physiol* 2016; 147(5): 423–436.
- Peña-Münzenmayer G, Kondo Y, Salinas C, Sarmiento J, Brauchi S, Catalán MA. Activation of the Ae4 (Slc4a9) cation-driven $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger by the cAMP-dependent protein kinase in salivary gland acinar cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2021; 321(6): G628–G638.
- Duan X, Mao Y, Yang T, Wen X, Wang H, Hou J, Xue Y, Zhang R. CIC-5 regulates dentin development through TGF-beta1 pathway. *Arch Oral Biol* 2009; 54(12): 1118–

表1. 人类SLC4家族各成员的特征(包括人类基因符号、别名、主要底物、组织分布和细胞/亚细胞表达、相关表型、基因位置、序列ID)

Table 1. Characteristics of the human SLC4 family members in terms of human gene symbols, aliases, major substrates, tissue distribution, and cell/subcellular expression, associated phenotypes, gene location and sequence ID

Human gene symbol	Aliases	Predominant substrates	Tissue distribution and cellular/subcellular expression	Related pathologies	Location	Sequence ID	References
<i>SLC4A1</i>	AE1, Band 3	Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻	Erythrocytes, intercalated cells of renal collecting duct, heart and colon	Hemolytic anemia, distal renal tubular acidosis	17q21-q22	NM_000342	[23-25, 108, 109]
<i>SLC4A2</i>	AE2	Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻	Widely distributed; basolateral membrane in most epithelial cells	Osteopetrosis, primary biliary cholangitis, primary biliary cirrhosis	7q36.1	NM_003040	[37, 40, 110]
<i>SLC4A3</i>	AE3	Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻	Brain, retina, heart and smooth muscle. Also epithelial cells of kidney and gastrointestinal tract	Blindness/epilepsy, short QT syndrome	2q35	NM_005070	[48, 49, 51]
<i>SLC4A4</i>	NBCe1, NBC, NBC1	Na ⁺ , HCO ₃ ⁻ (and/or CO ₃ ²⁻)	NBCe1-A: renal proximal tubule, eye NBCe1-B: widely distributed, pancreas, heart, eye NBCe1-C: brain	Proximal renal tubular acidosis, ocular abnormalities, short stature, blindness, abnormal growth and development, hemiplegia, migraine, epilepsy, dental enamel defects	4q13.3	NM_003759	[60, 67]
<i>SLC4A5</i>	NBCe2, NBC4	Na ⁺ , HCO ₃ ⁻ (and/or CO ₃ ²⁻)	Liver, testes, spleen	Renal metabolic acidosis, arterial hypertension, compensatory hyporenal aldosteronism	2p13.1	NM_133478	[75]
<i>SLC4A7</i>	NBCn1, NBC2, NBC3	Na ⁺ , HCO ₃ ⁻	Widely distributed, spleen, testes, brain, heart, lung, liver and kidney	Blindness, auditory impairment, breast cancer, hypertension, addiction and environmental toxic metals, progressive rod-cone dystrophy	3p24.1	NM_003615	[83, 84, 89]
<i>SLC4A8</i>	NDCBE, kNBC3	Na ⁺ , HCO ₃ ⁻ , CO ₃ ²⁻	Brain, testes, kidney and ovary	/	12q13.13	NM_004858	
<i>SLC4A9</i>	AE4		Kidney	/	5q31.3	NM_031467	
<i>SLC4A10</i>	NBCn2, NCBE	Na ⁺ , HCO ₃ ⁻ , CO ₃ ²⁻	Brain	Epilepsy, mental retardation, autism spectrum, cognitive impairment, and hearing impairment	2q24.2	NM_022058	[90, 93]
<i>SLC4A11</i>	BTR1, NaBC1	Na ⁺ , B(OH) ₄ ⁻	Kidney, salivary gland testis, thyroid, trachea	Congenital inherited endothelial dystrophy, Harboyan's syndrome, Fuchs corneal endothelial dystrophy	20p13	NM_032034	[103, 104]

- 1124.
- 6 Wang H, Mao Y, Zhang B, Wang T, Li F, Fu S, Xue Y, Yang T, Wen X, Ding Y, Duan X. Chloride channel ClC-3 promotion of osteogenic differentiation through Runx2. *J Cell Biochem* 2010; 111(1): 49–58.
- 7 Wang H, Pan M, Ni J, Zhang Y, Zhang Y, Gao S, Liu J, Wang Z, Zhang R, He H, Wu B, Duan X. ClC-7 deficiency impairs tooth development and eruption. *Sci Rep* 2016; 6: 19971.
- 8 Li L, Yang S, Zhang Y, Ji D, Jin Z, Duan X. ATP6V1H regulates the growth and differentiation of bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 502(1): 84–90.
- 9 Jennings ML. Proton fluxes associated with erythrocyte membrane anion exchange. *J Membr Biol* 1976; 28(2–3): 187–205.
- 10 Romero MF, Chen AP, Parker MD, Boron WF. The SLC4 family of bicarbonate (HCO_3^-) transporters. *Mol Aspects Med* 2013; 34(2–3): 159–182.
- 11 Remigante A, Spinelli S, Pusch M, Sarikas A, Morabito R, Marino A, Dossena S. Role of SLC4 and SLC26 solute carriers during oxidative stress. *Acta Physiol (Oxf)* 2022; 235(1): e13796.
- 12 Kopito RR, Lodish HF. Primary structure and transmembrane orientation of the murine anion exchange protein. *Nature* 1985; 316(6025): 234–238.
- 13 Zhang D, Kiyatkin A, Bolin JT, Low PS. Crystallographic structure and functional interpretation of the cytoplasmic domain of erythrocyte membrane band 3. *Blood* 2000; 96(9): 2925–2933.
- 14 Grinstein S, Ship S, Rothstein A. Anion transport in relation to proteolytic dissection of band 3 protein. *Biochim Biophys Acta* 1978; 507(2): 294–304.
- 15 Chang YN, Geertsma ER. The novel class of seven transmembrane segment inverted repeat carriers. *Biol Chem* 2017; 398(2): 165–174.
- 16 Arakawa T, Kobayashi-Yurugi T, Alguet Y, Iwanari H, Hatae H, Iwata M, Abe Y, Hino T, Ikeda-Suno C, Kuma H, Kang D, Murata T, Hamakubo T, Cameron AD, Kobayashi T, Hamasaki N, Iwata S. Crystal structure of the anion exchanger domain of human erythrocyte band 3. *Science* 2015; 350(6261): 680–684.
- 17 Zhekova HR, Pushkin A, Kayık G, Kao L, Azimov R, Abuladze N, Kurtz D, Damergi M, Noskov SY, Kurtz I. Identification of multiple substrate binding sites in SLC4 transporters in the outward-facing conformation: Insights into the transport mechanism. *J Biol Chem* 2021; 296: 100724.
- 18 Hu MY, Yan JJ, Petersen I, Himmerkus N, Bleich M, Stumpp M. A SLC4 family bicarbonate transporter is critical for intracellular pH regulation and biomineralization in sea urchin embryos. *Elife* 2018; 7: e36600.
- 19 Jennings ML. Cell physiology and molecular mechanism of anion transport by erythrocyte band 3/AE1. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021; 321(6): C1028–C1059.
- 20 Pucéat M, Roche S, Vassort G. Src family tyrosine kinase regulates intracellular pH in cardiomyocytes. *J Cell Biol* 1998; 141(7): 1637–1646.
- 21 Huang Y, Zhang YH, Chi ZP, Huang R, Huang H, Liu G, Zhang Y, Yang H, Lin J, Yang T, Cao SZ. The handling of oxalate in the body and the origin of oxalate in calcium oxalate stones. *Urol Int* 2020; 104(3–4): 167–176.
- 22 He BJ, Liao L, Deng ZF, Tao YF, Xu YC, Lin FQ. Molecular genetic mechanisms of hereditary spherocytosis: current perspectives. *Acta Haematol* 2018; 139(1): 60–66.
- 23 Cao XX (曹茜茜), Ren Y, Yang J. Research progress of SLC4A1 in hereditary distal renal tubular acidosis. *Med Recapit (医学综述)* 2021; 27(1): 53–57, 62 (in Chinese).
- 24 Jarolim P, Palek J, Amato D, Hassan K, Sapak P, Nurse GT, Rubin HL, Zhai S, Sahr KE, Liu SC. Deletion in erythrocyte band 3 gene in malaria-resistant Southeast Asian ovalocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(24): 11022–11026.
- 25 Schofield AE, Reardon DM, Tanner MJ. Defective anion transport activity of the abnormal band 3 in hereditary ovalocytic red blood cells. *Nature* 1992; 355(6363): 836–838.
- 26 Groves JD, Ring SM, Schofield AE, Tanner MJ. The expression of the abnormal human red cell anion transporter from South-East Asian ovalocytes (band 3 SAO) in *Xenopus* oocytes. *FEBS Lett* 1993; 330(2): 186–190.
- 27 Moriyama R, Ideguchi H, Lombardo CR, Van Dort HM, Low PS. Structural and functional characterization of band 3 from Southeast Asian ovalocytes. *J Biol Chem* 1992; 267(36): 25792–25797.
- 28 Sarabia VE, Casey JR, Reithmeier RA. Molecular characterization of the band 3 protein from Southeast Asian ovalocytes. *J Biol Chem* 1993; 268(14): 10676–10680.
- 29 Wang HS, Chen Y, Vairamani K, Shull GE. Critical role of bicarbonate and bicarbonate transporters in cardiac function. *World J Biol Chem* 2014; 5(3): 334–345.
- 30 Fei HJ, Zu LD, Wu J, Jiang XS, Wang JL, Chin YE, Fu GH. PCAF acts as a gastric cancer suppressor through a novel PCAF-p16-CDK4 axis. *Am J Cancer Res* 2016; 6(12): 2772–2786.
- 31 Yi T, Zhou X, Sang K, Huang X, Zhou J, Ge L. Activation of lncRNA lnc-SLC4A1-1 induced by H3K27 acetylation promotes the development of breast cancer via activating CXCL8 and NF- κ B pathway. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*

- 2019; 47(1): 3765–3773.
- 32 Yi T, Zhou X, Sang K, Huang X, Zhou J, Ge L. Expression of Concern: Activation of lncRNA lnc-SLC4A1-1 induced by H3K27 acetylation promotes the development of breast cancer via activating CXCL8 and NF- κ B pathway. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2020; 48(1): 706.
- 33 Khosrowabadi E, Rivinoja A, Risteli M, Tuomisto A, Salo T, Mäkinen MJ, Kellokumpu S. SLC4A2 anion exchanger promotes tumour cell malignancy via enhancing net acid efflux across golgi membranes. *Cell Mol Life Sci* 2021; 78(17–18): 6283–6304.
- 34 Cordat E, Reithmeier RA. Structure, function, and trafficking of SLC4 and SLC26 anion transporters. *Curr Top Membr* 2014; 73: 1–67.
- 35 Arenas F, Hervías I, Sáez E, Melero S, Prieto J, Parés A, Medina JF. Promoter hypermethylation of the AE2/SLC4A2 gene in PBC. *JHEP Rep* 2019; 1(3): 145–153.
- 36 Ibrahim SH, Turner MJ, Saint-Criq V, Garnett J, Haq IJ, Brodlie M, Ward C, Borgo C, Salvi M, Venerando A, Gray MA. CK2 is a key regulator of SLC4A2-mediated $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchange in human airway epithelia. *Pflugers Arch* 2017; 469(9): 1073–1091.
- 37 Ciocan D, Voican CS, Barbu V, Corpechot C, Rainteau D, Prevot S, Lebrun A, Perlemuter G. Intrahepatic cholestasis owing to a novel heterozygous ABCG8 mutation and SLC4A2 polymorphism with favorable outcome under ursodeoxycholic Acid. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(9): 1556–1559.
- 38 Prieto J, Banales JM, Medina JF. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol* 2021; 37(2): 91–98.
- 39 Wu J, Glimcher LH, Aliprantis AO. $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ anion exchanger SLC4A2 is required for proper osteoclast differentiation and function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(44): 16934–16939.
- 40 Xue JY, Grigelioniene G, Wang Z, Nishimura G, Iida A, Matsumoto N, Tham E, Miyake N, Ikegawa S, Guo L. SLC4A2 deficiency causes a new type of osteopetrosis. *J Bone Miner Res* 2022; 37(2): 226–235.
- 41 Zhang Y, Ji D, Li L, Yang S, Zhang H, Duan X. CIC-7 regulates the pattern and early development of craniofacial bone and tooth. *Theranostics* 2019; 9(5): 1387–1400.
- 42 Celay J, Lozano T, Concepcion AR, Beltrán E, Rudilla F, García-Barchino MJ, Robles EF, Rabal O, de Miguel I, Panizo C, Casares N, Oyarzabal J, Prieto J, Medina JF, Lasarte JJ, Martínez-Climent JÁ. Targeting the anion exchanger 2 with specific peptides as a new therapeutic approach in B lymphoid neoplasms. *Haematologica* 2018; 103(6): 1065–1072.
- 43 Kudrycki KE, Newman PR, Shull GE. cDNA cloning and tissue distribution of mRNAs for two proteins that are related to the band 3 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger. *J Biol Chem* 1990; 265(1): 462–471.
- 44 Kobayashi S, Morgans CW, Casey JR, Kopito RR. AE3 anion exchanger isoforms in the vertebrate retina: developmental regulation and differential expression in neurons and glia. *J Neurosci* 1994; 14(10): 6266–6279.
- 45 Brosius FC 3rd, Pisoni RL, Cao X, Deshmukh G, Yannoukakos D, Stuart-Tilley AK, Haller C, Alper SL. AE anion exchanger mRNA and protein expression in vascular smooth muscle cells, aorta, and renal microvessels. *Am J Physiol* 1997; 273(6): F1039–F1047.
- 46 Linn SC, Kudrycki KE, Shull GE. The predicted translation product of a cardiac AE3 mRNA contains an N terminus distinct from that of the brain AE3 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger. Cloning of a cardiac AE3 cDNA, organization of the AE3 gene, and identification of an alternative transcription initiation site. *J Biol Chem* 1992; 267(11): 7927–7935.
- 47 Vairamani K, Wang HS, Medvedovic M, Lorenz JN, Shull GE. RNA SEQ analysis indicates that the AE3 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger contributes to active transport-mediated CO_2 disposal in heart. *Sci Rep* 2017; 7(1): 7264.
- 48 Thorsen K, Dam VS, Kjaer-Sorensen K, Pedersen LN, Skeberdis VA, Jurevičius J, Treinys R, Petersen IMBS, Nielsen MS, Oxvig C, Morth JP, Matchkov VV, Aalkjær C, Bundgaard H, Jensen HK. Loss-of-activity-mutation in the cardiac chloride-bicarbonate exchanger AE3 causes short QT syndrome. *Nat Commun* 2017; 8(1): 1696.
- 49 Downs LM, Webster AR, Moore AT, Michaelides M, Ali RR, Hardcastle AJ, Mellersh CS. Investigation of SLA4A3 as a candidate gene for human retinal disease. *J Negat Results Biomed* 2016; 15: 11.
- 50 Salameh AI, Hübner CA, Boron WF. Role of $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger AE3 in intracellular pH homeostasis in cultured murine hippocampal neurons, and in crosstalk to adjacent astrocytes. *J Physiol* 2017; 595(1): 93–124.
- 51 Alvarez BV, Gilmour GS, Mema SC, Martin BT, Shull GE, Casey JR, Sauvé Y. Blindness caused by deficiency in AE3 chloride/bicarbonate exchanger. *PLoS One* 2007; 2(9): e839.
- 52 Huynh KW, Jiang J, Abuladze N, Tsirolnikov K, Kao L, Shao X, Newman D, Azimov R, Pushkin A, Zhou ZH, Kurtz I. CryoEM structure of the human SLC4A4 sodium-coupled acid-base transporter NBCe1. *Nat Commun* 2018; 9(1): 900.
- 53 Pushkin A, Kurtz I. SLC4 base (HCO_3^- , CO_3^{2-}) transporters: classification, function, structure, genetic diseases, and knockout models. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(3): F580–F599.

- 54 Wu H, Liu S, Su P, Xie ZD, Gui TX, Zhao L, Liu Y, Chen LM. Molecular insight into coordination sites for substrates and their coupling kinetics in $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter NBCe1. *J Physiol* 2022; 600(13): 3083–3111.
- 55 Guo YM (郭义敏), Liu Y, Chen LM. Bicarbonate reabsorption in proximal renal tubule: molecular mechanisms and metabolic acidosis. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2014; 66(4): 398–414 (in Chinese).
- 56 Marino CR, Jeanes V, Boron WF, Schmitt BM. Expression and distribution of the $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter in human pancreas. *Am J Physiol* 1999; 277(2): G487–G494.
- 57 Zhao H, Star RA, Muallem S. Membrane localization of H^+ and HCO_3^- transporters in the rat pancreatic duct. *J Gen Physiol* 1994; 104(1): 57–85.
- 58 Hong JH, Yang D, Shcheynikov N, Ohana E, Shin DM, Muallem S. Convergence of IRBIT, phosphatidylinositol (4,5) biphosphate, and WNK/SPAK kinases in regulation of the $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporters family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(10): 4105–4110.
- 59 Thornell IM, Wu J, Liu X, Bevensee MO. PIP2 hydrolysis stimulates the electrogenic Na^+ -bicarbonate cotransporter NBCe1-B and -C variants expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *J Physiol* 2012; 590(23): 5993–6011.
- 60 Gil-Perotín S, Jaijo T, Verdú AG, Rubio P, Mazón M, Gasqué-Rubio R, Díaz S. Epilepsy, status epilepticus, and hemiplegic migraine coexisting with a novel SLC4A4 mutation. *Neurol Sci* 2021; 42(9): 3647–3654.
- 61 Duan X. Ion channels, channelopathies, and tooth formation. *J Dent Res* 2014; 93(2): 117–125.
- 62 Du L, Zahra A, Jia M, Wang Q, Wu J. Understanding the functional expression of Na^+ -coupled SLC4 transporters in the renal and nervous systems: A Review. *Brain Sci* 2021; 11(10): 1276.
- 63 Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, Horita S, Yamada H, Bergmans BA, Legius E, Riant F, De Jonghe P, Li Y, Sekine T, Igarashi T, Fujimoto I, Mikoshiba K, Shimadzu M, Shiohara M, Braverman N, Al-Gazali L, Fujita T, Seki G. Defective membrane expression of the $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(36): 15963–15968.
- 64 Zhang X, Tan P, Zhuang Y, Du L. hsa_circRNA_001587 upregulates SLC4A4 expression to inhibit migration, invasion, and angiogenesis of pancreatic cancer cells via binding to microRNA-223. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 319(6): G703–G717.
- 65 Huang F, Wang H, Xiao J, Shao C, Zhou Y, Cong W, Gong M, Sun J, Shan L, Hao Z, Wang L, Ding S, Yu Z, Liu J, Jia H. SLC34A2 up-regulation and SLC4A4 down-regulation correlates with invasion, metastasis, and the MAPK signaling pathway in papillary thyroid carcinomas. *J Cancer* 2021; 12(18): 5439–5453.
- 66 Zheng Y, Zeng J, Lin D, Xia H, Wang X, Chen L, Chen H, Huang L, Zeng C. Extracellular vesicles derived from cancer-associated fibroblast carries miR-224-5p targeting SLC4A4 to promote the proliferation, invasion and migration of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2021; 42(9): 1143–1153.
- 67 Kantaputra P, Guven Y, Aksu B, Kalayci T, Doğan C, Intachai W, Olsen B, Tongsima S, Ngamphiw C, Noppakun K. Distal renal tubular acidosis, autoimmune thyroiditis, enamel hypomaturation, and tooth agenesis caused by homozygosity of a novel double-nucleotide substitution in SLC4A4. *J Am Dent Assoc* 2022; 153(7): 668–676.
- 68 Ducoudret O, Diakov A, Müller-Berger S, Romero MF, Frömter E. The renal $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter expressed in *Xenopus laevis* oocytes: inhibition by tenidap and benzamil and effect of temperature on transport rate and stoichiometry. *Pflugers Arch* 2001; 442(5): 709–717.
- 69 Boedtker E, Bunch L, Pedersen SF. Physiology, pharmacology and pathophysiology of the pH regulatory transport proteins NHE1 and NBCn1: similarities, differences, and implications for cancer therapy. *Curr Pharm Des* 2012; 18(10): 1345–1371.
- 70 Pushkin A, Abuladze N, Newman D, Lee I, Xu G, Kurtz I. Two C-terminal variants of NBC4, a new member of the sodium bicarbonate cotransporter family: cloning, characterization, and localization. *IUBMB Life* 2000; 50(1): 13–19.
- 71 Millar ID, Brown PD. NBCe2 exhibits a 3 HCO_3^- :1 Na^+ stoichiometry in mouse choroid plexus epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373(4): 550–554.
- 72 Collin GB, Shi L, Yu M, Akturk N, Charette JR, Hyde LF, Weatherly SM, Pera MF, Naggert JK, Peachey NS, Nishina PM, Krebs MP. A splicing mutation in Slc4a5 results in retinal detachment and retinal pigment epithelium dysfunction. *Int J Mol Sci* 2022; 23(4): 2220.
- 73 Barkley RA, Chakravarti A, Cooper RS, Ellison RC, Hunt SC, Province MA, Turner ST, Weder AB, Boerwinkle E; Family Blood Pressure Program. Positional identification of hypertension susceptibility genes on chromosome 2. *Hypertension* 2004; 43(2): 477–482.
- 74 Trepiccione F, Soukaseum C, Baudrie V, Kumai Y, Teulon J, Villoutreix B, Cornière N, Wangemann P, Griffith AJ, Byung Choi Y, Hadchouel J, Chambrey R, Eladari D. Acute genetic ablation of pendrin lowers blood pressure in mice. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(7): 1137–1145.
- 75 Gröger N, Vitzthum H, Fröhlich H, Krüger M, Ehmke H, Braun T, Boettger T. Targeted mutation of SLC4A5 induces

- arterial hypertension and renal metabolic acidosis. *Hum Mol Genet* 2012; 21(5): 1025–1036.
- 76 Kant S, Stopa EG, Johanson CE, Baird A, Silverberg GD. Choroid plexus genes for CSF production and brain homeostasis are altered in Alzheimer's disease. *Fluids Barriers CNS* 2018; 15(1): 34.
 - 77 Olesen CW, Vogensen J, Axholm I, Severin M, Schnipper J, Pedersen IS, von Stemmann JH, Schröder JM, Christensen DP, Pedersen SF. Trafficking, localization and degradation of the $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ co-transporter NBCn1 in kidney and breast epithelial cells. *Sci Rep* 2018; 8(1): 7435.
 - 78 Boedtker E, Praetorius J, Fuchtbauer EM, Aalkjaer C. Antibody-independent localization of the electroneutral $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter NBCn1 (slc4a7) in mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294(2): C591–C603.
 - 79 Boedtker E, Praetorius J, Matchkov VV, Stankevicius E, Mogensen S, Fuchtbauer AC, Simonsen U, Fuchtbauer EM, Aalkjaer C. Disruption of $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter NBCn1 (slc4a7) inhibits NO-mediated vasorelaxation, smooth muscle Ca^{2+} sensitivity, and hypertension development in mice. *Circulation* 2011; 124(17): 1819–1829.
 - 80 Boedtker E, Aalkjaer C. Acid-base transporters modulate cell migration, growth and proliferation: Implications for structure development and remodeling of resistance arteries. *Trends Cardiovasc Med* 2013; 23(3): 59–65.
 - 81 Choi I, Beedholm K, Dam VS, Bae SH, Noble DJ, Garraway SM, Aalkjaer C, Boedtker E. Sodium bicarbonate cotransporter NBCn1/Slc4a7 affects locomotor activity and hearing in mice. *Behav Brain Res* 2021; 401: 113065.
 - 82 Aalkjaer C, Boedtker E, Choi I, Lee S. Cation-coupled bicarbonate transporters. *Compr Physiol* 2014; 4(4): 1605–1637.
 - 83 Ahmed S, Thomas G, Ghousaini M, Healey CS, Humphreys MK, Platte R, Morrison J, Maranian M, Pooley KA, Luben R, Eccles D, Evans DG, Fletcher O, Johnson N, dos Santos Silva I, Peto J, Stratton MR, Rahman N, Jacobs K, Prentice R, Anderson GL, Rajkovic A, Curb JD, Ziegler RG, Berg CD, Buys SS, McCarty CA, Feigelson HS, Calle EE, Thun MJ, Diver WR, Bojesen S, Nordestgaard BG, Flyger H, Dörk T, Schürmann P, Hillemanns P, Karstens JH, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Zalutsky IV, Bermisheva M, Fedorova S, Khusnutdinova E; SEARCH; Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Devilee P, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Seynaeve C, Garcia-Closas M, Lissowska J, Brinton L, Peplonska B, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomäki K, Blomqvist C, Hopper JL, Southey MC, Smith L, Spurdle AB, Schmidt MK, Brooks A, van Hien RR, Cornelissen S, Milne RL, Ribas G, González-Neira A, Benitez J, Schmutzler RK, Burwinkel B, Bartram CR, Meindl A, Brauch H, Justenhoven C, Hamann U; GENICA Consortium; Chang-Claude J, Hein R, Wang-Gohrke S, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kosma VM, Kataja V, Olson JE, Wang X, Fredericksen Z, Giles GG, Severi G, Baglietto L, English DR, Hankinson SE, Cox DG, Kraft P, Vatten LJ, Hveem K, Kumle M, Sigurdson A, Doody M, Bhatti P, Alexander BH, Hooning MJ, van den Ouweland AM, Oldenburg RA, Schutte M, Hall P, Czene K, Liu J, Li Y, Cox A, Elliott G, Brock I, Reed MW, Shen CY, Yu JC, Hsu GC, Chen ST, Anton-Culver H, Ziogas A, Andrulis IL, Knight JA; kConFab; Australian Ovarian Cancer Study Group; Beesley J, Goode EL, Couch F, Chenevix-Trench G, Hoover RN, Ponder BA, Hunter DJ, Pharoah PD, Dunning AM, Chanock SJ, Easton DF. Newly discovered breast cancer susceptibility loci on 3p24 and 17q23.2. *Nat Genet* 2009; 41(5): 585–590.
 - 84 The International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478(7367): 103–109.
 - 85 Uhl GR, Liu QR, Naiman D. Substance abuse vulnerability loci: converging genome scanning data. *Trends Genet* 2002; 18(8): 420–425.
 - 86 Whitfield JB, Dy V, McQuilty R, Zhu G, Heath AC, Montgomery GW, Martin NG. Genetic effects on toxic and essential elements in humans: arsenic, cadmium, copper, lead, mercury, selenium, and zinc in erythrocytes. *Environ Health Perspect* 2010; 118(6): 776–782.
 - 87 Wang L, Li H, Yang B, Guo L, Han X, Li L, Li M, Huang J, Gu D. The hypertension risk variant Rs820430 functions as an enhancer of SLC4A7. *Am J Hypertens* 2017; 30(2): 202–208.
 - 88 Schank JR, Lee S, Gonzalez-Islas CE, Nennig SE, Fulenwider HD, Chang J, Li JM, Kim Y, Jeffers LA, Chung J, Lee JK, Jin Z, Aalkjaer C, Boedtker E, Choi I. Increased alcohol consumption in mice lacking sodium bicarbonate transporter NBCn1. *Sci Rep* 2020; 10(1): 11017.
 - 89 Ahn J, Chiang J, Gorin MB. Novel mutation in SLC4A7 gene causing autosomal recessive progressive rod-cone dystrophy. *Ophthalmic Genet* 2020; 41(4): 386–389.
 - 90 Wang JL, Zhao L, Zhu J, Wang DK, Ren MJ, Wang M, Liu Y, Boron WF, Chen LM. Expression, localization, and effect of high salt intake on electroneutral $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter NBCn2 in rat small intestine: implication in intestinal NaCl absorption. *Front Physiol* 2019; 10: 1334.
 - 91 Liu Y, Wang DK, Jiang DZ, Qin X, Xie ZD, Wang QK, Liu M, Chen LM. Cloning and functional characterization of novel variants and tissue-specific expression of alternative amino and carboxyl termini of products of slc4a10. *PLoS One* 2013; 8(2): e55974.

- 92 Guo YM, Liu Y, Liu M, Wang JL, Xie ZD, Chen KJ, Wang DK, Occhipinti R, Boron WF, Chen LM. $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter NBCn2 mediates HCO_3^- reclamation in the apical membrane of renal proximal tubules. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(8): 2409–2419.
- 93 Hilgen G, Huebner AK, Tanimoto N, Sothilingam V, Seide C, Garcia Garrido M, Schmidt KF, Seeliger MW, Löwel S, Weiler R, Hübner CA, Dedek K. Lack of the sodium-driven chloride bicarbonate exchanger NCBE impairs visual function in the mouse retina. *PLoS One* 2012; 7(10): e46155.
- 94 Wang W, Tsurulnikov K, Zhekova HR, Kayık G, Khan HM, Azimov R, Abuladze N, Kao L, Newman D, Noskov SY, Zhou ZH, Pushkin A, Kurtz I. Cryo-EM structure of the sodium-driven chloride/bicarbonate exchanger NDCBE. *Nat Commun* 2021; 12(1): 5690.
- 95 Wang W, Tsurulnikov K, Zhekova HR, Kayık G, Khan HM, Azimov R, Abuladze N, Kao L, Newman D, Noskov SY, Zhou ZH, Pushkin A, Kurtz I. Publisher Correction: Cryo-EM structure of the sodium-driven chloride/bicarbonate exchanger NDCBE. *Nat Commun* 2021; 12(1): 6083.
- 96 Chesler M. Regulation and modulation of pH in the brain. *Physiol Rev* 2003; 83(4): 1183–1221.
- 97 Levie F, Hübner CA, Houillier P, Morla L, El Moghrabi S, Brideau G, Hassan H, Parker MD, Kurth I, Kougioumtzes A, Sinning A, Pech V, Riemyndy KA, Miller RL, Hummler E, Shull GE, Aronson PS, Doucet A, Wall SM, Chambrey R, Eladari D. The Na^+ -dependent chloride-bicarbonate exchanger SLC4A8 mediates an electroneutral Na^+ reabsorption process in the renal cortical collecting ducts of mice. *J Clin Invest* 2010; 120(5): 1627–1635.
- 98 Sinning A, Liebmann L, Kougioumtzes A, Westermann M, Bruehl C, Hübner CA. Synaptic glutamate release is modulated by the Na^+ -driven $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger Slc4a8. *J Neurosci* 2011; 31(20): 7300–7311.
- 99 Ko SB, Luo X, Hager H, Rojek A, Choi JY, Licht C, Suzuki M, Muallem S, Nielsen S, Ishibashi K. AE4 is a DIDS-sensitive $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger in the basolateral membrane of the renal CCD and the SMG duct. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283(4): C1206–C1218.
- 100 Peña-Münzenmayer G, Catalán MA, Kondo Y, Jaramillo Y, Liu F, Shull GE, Melvin JE. Ae4 (Slc4a9) anion exchanger drives Cl^- uptake-dependent fluid secretion by mouse submandibular gland acinar cells. *J Biol Chem* 2015; 290(17): 10677–10688.
- 101 Romero MF. Molecular pathophysiology of SLC4 bicarbonate transporters. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(5): 495–501.
- 102 Parker MD, Ourmozdi EP, Tanner MJ. Human BTR1, a new bicarbonate transporter superfamily member and human AE4 from kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282(5): 1103–1109.
- 103 Alka K, Casey JR. Molecular phenotype of SLC4A11 missense mutants: Setting the stage for personalized medicine in corneal dystrophies. *Hum Mutat* 2018; 39(5): 676–690.
- 104 Tananuvat N, Tananuvat R, Chartapisak W, Mahanupab P, Hokierti C, Srikumool M, Kampuansai J, Intachai W, Olsen B, Ketudat Cairns JR, Kantaputra P. Harboyan syndrome: novel SLC4A11 mutation, clinical manifestations, and outcome of corneal transplantation. *J Hum Genet* 2021; 66(2): 193–203.
- 105 Loganathan SK, Casey JR. Corneal dystrophy-causing SLC4A11 mutants: suitability for folding-correction therapy. *Hum Mutat* 2014; 35(9): 1082–1091.
- 106 Shyam R, Ogando DG, Choi M, Liton PB, Bonanno JA. Mitochondrial ROS induced lysosomal dysfunction and autophagy impairment in an animal model of congenital hereditary endothelial dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62(12): 15.
- 107 Alka K, Casey JR. Ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a therapy for corneal dystrophies caused by SLC4A11 mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(10): 4258–4267.
- 108 Imamura T, Matsuo T, Yanase T, Kagiya S. Hereditary spherocytosis associated with a variant of band 3 protein in the erythrocyte membrane. *Jpn J Med* 1984; 23(3): 216–219.
- 109 Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, Schofield AE, Burley M, Povey S, Unwin RJ, Wrong O, Tanner MJ. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. *J Clin Invest* 1997; 100(7): 1693–1707.
- 110 Medina JF. Role of the anion exchanger 2 in the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis* 2011; 29(1): 103–112.