

DOI: 10.13376/j.cblls/2021022

文章编号: 1004-0374(2021)02-0192-07

九次跨膜超家族蛋白(TM9SF)的表达及功能研究进展

刘佩军^{1,2}, 丁露², 毛春^{1,2}, 沈小芳², 郭雅碧¹, 詹燕¹,
颜起文¹, 柳红勤¹, 雷德宝¹, 翟宏宇¹, 范幸怡¹, 肖娟^{1,2*}

(1 湖北文理学院附属医院, 襄阳市中心医院, 康复医学科, 襄阳 441021;

2 湖北文理学院医学院分子医学平台, 襄阳 441053)

摘要: 九次跨膜超家族蛋白(transmembrane 9 superfamily proteins, TM9SFs, 又称Nonaspanins蛋白)由多个成员构成, 目前在哺乳动物中有4个成员被发现(TM9SF1~TM9SF4)。TM9SFs结构上均含有一个大的非胞质区和9个跨膜区, 在进化过程中高度保守并广谱表达。尽管目前关于该家族蛋白的功能性研究比较有限, 但根据目前已知研究成果, 其成员与细胞免疫、感染、自噬、肿瘤侵袭和预后等多种生物功能密切相关。该文总结了TM9SF1~TM9SF4的表达、功能研究和调控作用, 以期为科研工作者后续研究提供参考。

关键词: 九次跨膜超家族蛋白; 免疫; 感染; 自噬; 肿瘤

中图分类号: Q51 **文献标志码:** A

Research progress on the expression and function of TM9SFs

LIU Pei-Jun^{1,2}, DING Lu², MAO Chun^{1,2}, SHEN Xiao-Fang², GUO Ya-Bi¹, ZHAN Yan¹,
YAN Qi-Wen¹, LIU Hong-Qin¹, LEI De-Bao¹, ZHAI Hong-Yu¹, FAN Xing-Yi¹, XIAO Juan^{1,2*}

(1 Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital Of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, China;

2 Department of Molecular Medicine Laboratory, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441053, China)

Abstract: Transmembrane 9 superfamily proteins (TM9SFs) are mainly composed of four members in mammals called TM9SF1~TM9SF4. TM9SFs have a large non cytoplasmic region and nine transmembrane regions, which are highly conserved during evolution and widely expressed. Researches concerning the function of these superfamily proteins are limited to date, while mounting evidence suggests that the four members are closely related to many biological functions, such as cellular immunity, infection, autophagy, tumor invasion and prognosis. In this paper, we summarized recent studies on the expression, function and regulation of TM9SF1~TM9SF4, in order to provide reference for future study.

Key words: TM9SF; immunity; infection; autophagy; tumor

九次跨膜超家族蛋白(transmembrane 9 superfamily protein, TM9SF, 又称Nonaspanins蛋白)结构上均含有一个大的非胞质区(可变胞外N端结构域)和9个跨膜区, 在进化过程中高度保守^[1-3]。该家族蛋白在细菌、酵母、果蝇、植物和哺乳动物等多个物种均有表达, 进化过程中的高度保守现象表明其可能发挥重要的生物学作用^[3]。

盘基网柄菌(*Dictyostelium discoideum*, *D. discoideum*)属于真菌界黏菌亚界聚黏霉菌纲(Acrasiomycetes), 外形与变形虫“阿米巴”相似, 与哺乳类细胞在行

为、结构和信号通路方面有很多相同或相似之处, 合成蛋白质时具有与真核生物类似的翻译后修饰功能。*D. discoideum*基因组至少包含编码TM9蛋白的3个不同基因: Phg1a、Phg1b和Phg1c。2000年,

收稿日期: 2020-08-14; 修回日期: 2020-09-14

基金项目: 湖北省高等学校优秀中青年科技创新团队计划(No: T201715); 2019年襄阳市医疗卫生指导性科技计划项目(3); 湖北文理学院大学生创新训练项目(X201910519063)

*通信作者: E-mail: ju_126@126.com

Cornillon等^[4]利用反向遗传学方法研究*D. discoideum*, 首次发现TM9SF通过调节细胞表面黏附分子对细胞黏附和吞噬发挥至关重要作用, 并结合TM9SF结构特征和其调节黏附吞噬功能, 推测TM9SF可变胞外结构域赋予其不同的受体特异性, 保守跨膜相关结构域建立与细胞内信号机制的联系。目前, 在哺乳动物中发现了4个TM9SF成员(TM9SF1~TM9SF4), TM9SF2和TM9SF4与盘基网柄菌Phg1a同属于

TM9SF II亚群, TM9SF1和TM9SF3与盘基网柄菌Phg1b同属于I亚群^[5]。

TM9SF发现至今, 关于该家族蛋白的功能性研究比较有限, 但目前已知研究成果提示TM9SF与细胞免疫^[6-7]、感染^[8]、自噬^[9]、肿瘤侵袭和预后^[10]等多种生物功能密切相关。因此, TM9SF家族成员涉及的生物功能非常重要, 本文详细阐述了TM9SF家族成员目前已知的表达和功能(表1)。

表1 TM9SF家族成员的表达和功能研究

TM9SF	功能分类	表达及功能详情	文献
TM9SF1	血管功能	在破裂的颅内动脉瘤血管壁高表达	[11]
		参与颅内动脉瘤形成和破裂过程相关的炎性和血管壁蛋白质降解过程	[12]
		抑制TM9SF1可以抑制人脐静脉内皮细胞炎症相关基因(IL1 β 、IL8)和血管紧张素转化酶1(ACE1)的表达	[13]
	自噬	诱导宫颈癌细胞系HeLa细胞发生自噬	[9]
		绿茶多酚通过诱导自噬以及自噬相关基因TM9SF1的上调改善失重性肌萎缩	[14]
		角膜内皮细胞(CEC)抵抗内质网和氧化应激与自噬相关基因TM9SF1上调有关	[15]
		诱导自噬和内质网应激抑制293T细胞生长	[16]
	胞内运输 肿瘤	结合富含甘氨酸的TMDs, 但不改变相应蛋白质在内质网与高尔基复合体上的分配比例	[17]
		与宫颈癌的生存和复发有关, 可作为宫颈癌预后标志物	[18]
		是EBAG9的协同作用因子, 调节癌细胞上皮间质转化	[19]
TM9SF2	胚胎发育	是膀胱癌组织中的差异表达基因, 可能参与膀胱癌发生发展	[20]
		在嗜铬细胞瘤PC12细胞株中有表达差异性	[21]
	感染	是结直肠致癌基因, 高表达与肿瘤分期有关, 而低表达则与无复发存活有关	[22]
		LINC01232通过调节TM9SF2促进胰腺癌细胞增殖和进展	[29]
	肿瘤	主动脉-性腺-中肾区的发育过程中呈现明显差异表达	[22]
		其甲基化水平升高与产前可吸入颗粒物暴露有关, 提高哮喘发生率	[23]
		促进CHIKV感染宿主细胞	[8]
		促进肠出血性大肠杆菌毒素Stx介导宿主细胞死亡	[24]
		是一种高尔基体蛋白, 抑制TM9SF2可下调Stx受体 Gb3并出现内体运输缺陷	[25]
TM9SF3	细胞器标志物	抑制TM9SF2可破坏Gb3合成酶的亚细胞定位, 进而下调Gb3, 降低Stx毒性	[26]
		介导痘苗病毒感染的重要宿主因子	[27]
	肿瘤	在T细胞白血病细胞中高表达, 进展期表达高于慢性期; 促进Jurkat细胞的增殖和侵袭	[34]
TM9SF4	免疫作用	可能是药物作用于肿瘤细胞的分子靶点	[35]
		与细胞迁移、黏附与吞噬有关	[4,6,36]
	胞内运输	与含有甘氨酸、精氨酸或天冬氨酸的跨膜结构域相互作用, 并介导含有这三种类型TMD的蛋白从内质网迁移到高尔基体	[17]
		在黑色素瘤中高表达, 并与肿瘤恶性程度成正相关, 抑制TM9SF1可以显著抑制肿瘤转移	[37]
	肿瘤	是V-ATP酶相关蛋白, 参与调节肿瘤PH值变化, 促进肿瘤进展、转移和化疗/免疫抵抗,	[38]
		抑制TM9SF4则显著抑制结肠癌细胞的侵袭并增强对5-氟尿嘧啶的化疗敏感性	[39]
		减轻内质网应激, 保护耐药性乳腺癌细胞免于凋亡和坏死性细胞死亡, 抑制TM9SF4可以促进内质网应激, 引起化疗耐药的细胞死亡	[39]

1 TM9SF1

九次跨膜超家族蛋白1 (transmembrane 9 superfamily protein member 1, TM9SF1) 别称MP70, 于1997年首次被克隆, 是九次跨膜超家族成员之一, 在人体组织(尤其是肺、肾和胰腺表达水平较高)和多种细胞系中广谱表达, 人类TM9SF1蛋白与酵母相应蛋白同源性大约为30%^[3], 提示TM9SF1可能与某些古老而重要的生物功能有关。目前关于TM9SF1的研究多数集中在表达方面, 多数研究认为其主要是一个促自噬基因。

1.1 血管功能

Wang等^[11]通过蛋白质组学方法研究发现TM9SF1在破裂的颅内动脉瘤血管壁高表达, 随后组织学方面的验证结果提示TM9SF1持续高表达可能参与颅内动脉瘤形成和破裂过程相关的炎性和血管壁蛋白质降解过程^[12]。利用siRNA干扰内源性TM9SF1表达可以抑制人脐静脉内皮细胞炎症相关基因(IL1 β 、IL8)和血管紧张素转化酶1 (ACE1)的表达^[13]。

1.2 自噬

He等^[9]通过高通量筛选发现TM9SF1可以诱导宫颈癌细胞系HeLa细胞发生自噬现象, 然而并未揭示其相关分子机制。绿茶多酚(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)可以改善大鼠后肢悬吊(HS)模型诱导的骨骼肌纤维萎缩后恢复, 其作用机制与EGCG诱导自噬以及自噬相关基因TM9SF1的上调有关系^[14]。锂能提高培养的角膜内皮细胞(CEC)抵抗内质网和氧化应激的存活率, 这种作用和自噬相关基因TM9SF1的上调有关系^[15]。张国英等^[16]发现TM9SF1通过诱导自噬和内质网应激抑制293T细胞生长。

1.3 胞内运输

Vernay等^[17]发现TM9SF1主要定位于高尔基复合体, 能结合富含甘氨酸的跨膜结构域(transmembrane domains, TMDs), 但不改变相应蛋白质在内质网与高尔基复合体上的分配比例, 推测其可能介导相应蛋白质在其他细胞器之间的运输。

1.4 肿瘤

Hu等^[18]对253例宫颈癌患者进行选择性剪接(alternative splicing, AS)事件分析, 研究发现外显子跳跃(exon skip, ES)是宫颈癌患者的主要AS事件, 同时发现一个基因可能表现出几种不同类型的AS事件, 这些不同的AS事件可能与宫颈癌预后有关, 进一步研究发现TM9SF1与宫颈癌的生存和复

发有关, 可作为宫颈癌预后标志物。雌激素受体结合片段相关抗原9 (estrogen receptor-binding fragment-associated antigen 9, EBAG9)是一种肿瘤生物标志物, 发挥免疫抑制作用, 有助于肿瘤进展和免疫逃逸。Miyazaki等^[19]利用自发前列腺癌小鼠模型证实TM9SF1是EBAG9的协同作用因子, 可以调节癌细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。Zaravinos等^[20]利用基因芯片分析发现, TM9SF1是膀胱癌组织中的差异表达基因, 提示TM9SF1参与膀胱癌发生发展。

此外, Schlegel等^[21]报道, 在对6-羟基多巴胺耐受和敏感的PC12细胞株中, TM9SF1展现出表达差异性, 相关机制和生理意义尚无研究。

2 TM9SF2

近年来, 针对九次跨膜超家族的第二个成员九次跨膜超家族蛋白2 (transmembrane 9 superfamily protein member 2, TM9SF2)的研究逐渐增多, 其功能逐渐被揭示。

2.1 胚胎发育

Orelia和Dzierzak^[22]利用差异显示逆转录-聚合酶链反应(differential display reverse transcriptase-polymerase chain reaction, DD RT-PCR)发现TM9SF2参与成年造血干细胞(adult-repopulating hematopoietic stem cells, HSCs)的调控, 并在主动脉-性腺-中肾区的发育过程中呈现明显的差异表达, 可能与胚胎发育有关。Breton等^[23]通过甲基化芯片和线性回归模型研究了产前可吸入颗粒物暴露对新生儿DNA甲基化的影响, 发现TM9SF2甲基化水平升高跟产前可吸入颗粒物暴露有关, 并且哮喘的发生率提高36%。

2.2 感染

Tanaka等^[8]通过全基因组筛选的方式研究了基孔肯雅热病毒(chikungunya virus, CHIKV)感染人单倍体HAP1细胞过程中与宿主相关的因素, 发现TM9SF2对CHIKV感染宿主的过程至关重要: 硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)中的N-硫酸盐(N-sulfate)对于临床CHIKV菌株有效感染HAP1细胞必不可少, N-脱乙酰基酶/N-硫酸基转移酶1 (N-deacetylase/N-sulfotransferase 1, NDST1)可以催化HS中的N-硫酸化(N-sulfation), TM9SF2通过调节NDST1的正确定位和稳定性确保NDST1的活性, 促进HS中的N-硫酸化, 进而促进CHIKV感染宿主细胞。Pacheco等^[24]通过CRISPR技术发现肠出血性大

肠杆菌(*enterohemorrhagic Escherichia coli*, EHCC)的两种毒力因子III型分泌系统(type III secretion system, T3SS)和志贺杆菌毒素(shiga toxin, Stx)均依靠宿主因子TM9SF2感染宿主细胞, TM9SF2突变不仅可以逆转Stx介导的宿主细胞死亡, 而且可以抑制T3SS相关的细胞毒性。同时, Tian等^[25]也通过基因组CRISPR筛选技术发现TM9SF2是一个高尔基体蛋白, 对蛋白质糖基化、糖脂合成、维持高尔基体正常糖基化水平和Stx、蓖麻毒素发挥毒性起着重要作用: 细胞膜上的鞘糖脂神经酰胺三己糖苷(*globotriaosylceramide*, Gb3)是Stx的受体, 与志贺杆菌引起的中毒性腹泻、出血性结肠炎、溶血性尿毒症密切相关, TM9SF2敲除细胞显示Gb3和其他鞘糖脂均减少, 并显示出内体运输缺陷, 该研究提示TM9SF2可能是阻断Stxs和蓖麻毒素毒性新的治疗靶点。2019年, 日本科学家通过CRISPR筛选技术发现TM9SF2的缺失并不影响Gb3合成酶的活性, 反而破坏Gb3合成酶的亚细胞定位, 进而降低Gb3的生物合成, 影响Stx毒力的发挥^[26]。Luteijn等^[27]在人类单倍体细胞中采用全基因组插入突变技术来鉴定痘苗病毒感染的关键宿主因子, 证实TM9SF2是介导痘苗病毒感染的重要宿主因子, 其机制可能与TM9SF2调节HS表达有关。

2.3 肿瘤

此外, TM9SF2对肿瘤的发生发展也具有重要影响。Clark等^[28]通过小鼠转座子诱变筛选发现TM9SF2是一个新的结直肠致癌基因, TM9SF2高表达与肿瘤分期有关, 而TM9SF2低表达则与无复发存活有关, 敲除TM9SF2可以显著降低肿瘤的适应性。长链非编码RNA 1232 (*long intergenic non-protein coding RNA 1232*, LINC01232)通过调节TM9SF2促进胰腺癌细胞增殖和进展: LINC01232由SP1介导转录激活, 在胰腺癌组织中上调并与预后不良相关, 通过招募真核生物翻译起始因子4A3 (*eukaryotic translation initiation factor 4A3*, EIF4A3)来增强TM9SF2 mRNA的稳定性, 从而上调TM9SF2表达发挥促胰腺癌作用^[29]。

3 TM9SF3

对九次跨膜超家族蛋白3 (*transmembrane 9 superfamily protein member 3*, TM9SF3)的研究提示其在多种肿瘤组织中高表达, 发挥促肿瘤作用。

3.1 细胞器标志分子

Au等^[30]通过提取亚细胞成分发现, TM9SF3在

体细胞和生殖细胞的高尔基体中均高表达, 而在内质网中并未检测到, 很可能是一个新的高尔基体标志蛋白, 为其功能研究提供了线索。胰岛素分泌颗粒(*insulin secretory granule*, ISGs)是胰岛β细胞内一组特异性的细胞器, 负责胰岛素的储存和分泌, 维持血糖的动态平衡。Li等^[31]利用基于蛋白质相关分析(PCP)的蛋白质组学鉴定出TM9SF3是ISG相关蛋白, 免疫荧光提示其定位于ISG, 提示TM9SF3可能是一个新的ISG标记物。

3.2 肿瘤

Chang等^[32]通过寡核苷酸芯片技术研究了组蛋白去乙酰化酶抑制剂伏立诺他(*suberoylanilide hydroxamic acid*, SAHA)联合紫杉烷作用于乳腺癌细胞系过程中差异表达基因的变化, 发现二者联合治疗对紫杉烷耐受的乳腺癌细胞系具有协同细胞毒性效应, 在一系列差异表达基因中, TM9SF3表达上调, 其表达与SAHA和紫杉烷的联合效应有关, 提示其可能作为紫杉醇与SAHA联合治疗的潜在生物标志物来预测对乳腺癌的治疗效果。TM9SF3在胃癌中表达上调^[33], 在对胃癌的研究中, Oo等^[10]通过大肠杆菌氨苄西林分泌捕获技术(CAST)发现TM9SF3在硬性胃癌中高表达, 进一步研究证明TM9SF3的表达水平与胃癌浸润的深度、肿瘤分期和未分化胃癌呈相关性, 并且其表达与不良预后呈强相关, 而瞬时敲减TM9SF3可以降低肿瘤细胞侵袭能力。Shen等^[34]通过荧光素酶报告基因分析, 证实TM9SF3是miR-1193的靶基因, miR-1193通过靶向作用于TM9SF3抑制人T细胞白血病细胞的增殖和转移, TM9SF3在T细胞白血病细胞中高表达, 并且在肿瘤进展期表达水平高于慢性期, 体外过表达与敲减实验证实TM9SF3促进Jurkat细胞的增殖和侵袭。Zheng等^[35]采用竞争亲和性蛋白质组分析法证实TM9SF3可能是药物作用于肿瘤细胞的分子靶点。

4 TM9SF4

九次跨膜超家族蛋白4 (*transmembrane 9 superfamily protein member 4*, TM9SF4)在免疫与肿瘤领域发挥着重要作用。

4.1 细胞免疫

最初人们发现TM9SF4可以介导网柄菌属的黏附与吞噬^[4]。据Bergeret等^[6]报道, TM9SF4通过细胞黏附和吞噬作用在果蝇固有免疫应答过程中发挥不可或缺的作用。TM9SF4基因缺陷的果蝇巨噬细胞对革兰氏阴性菌的吞噬作用受到损害, 而对革兰

氏阳性菌的吞噬作用不受影响。该课题组进一步研究证明,在果蝇S2细胞中, TM9SF4和TM9SF2与糖肽识别蛋白-LC (PGRP-LC)相互作用,并调节其亚细胞定位和信号活性,其中TM9SF4的功能是非冗余的,它们可能通过直接与PGRP-LC相互作用,将细胞骨架网络识别信号与细菌识别信号耦联起来,从而促进革兰氏阴性菌的内化^[36]。

4.2 胞内运输

Vernay等^[17]发现, TM9SF4与含有多甘氨酸、单精氨酸或单天冬氨酸的三种TMDs相互作用,并介导含有这些TMDs的蛋白质从内质网迁移到高尔基复合体。

4.3 肿瘤

在肿瘤方面, Lozupone等^[37]研究发现TM9SF4在转移的恶性黑色素瘤中高表达(而在健康人体组织和细胞中却无法检测到),与肿瘤恶性程度成正相关: TM9SF4主要表达于黑色素瘤细胞的酸性囊泡中,与早期内体抗原Rab5和早期内体抗原1共定位, TM9SF4沉默可显著抑制肿瘤转移,提示TM9SF4可作为一种新的恶性肿瘤标记物,以及一种潜在的新的抗肿瘤治疗靶点。该课题组进一步研究证明, TM9SF4是一个新的(H⁺)空泡型ATP酶(vacuolar-ATPase, V-ATPase)相关蛋白,参与调节肿瘤pH值的变化,从而影响结肠癌细胞的耐药性和侵袭性: V-ATPase介导肿瘤细胞膜pH值改变,进而促进肿瘤进展、转移和化疗/免疫抵抗, TM9SF4与V-ATPase V1位点的ATP6V1H亚基相互作用,进而促进V-ATPase激活,利用siRNA抑制TM9SF4表达,显著降低V-ATPase V0/V1位点的组装,从而逆转肿瘤pH梯度(胞浆内pH值降低,细胞内小泡碱化,细胞外酸度降低),显著抑制结肠癌细胞的侵袭并增加对5-氟尿嘧啶细胞毒性作用的敏感性^[38]。Zhu等^[39]在对乳腺癌细胞的研究中发现TM9SF4减轻内质网应激,保护耐药性乳腺癌细胞免于凋亡和坏死性细胞死亡: TM9SF4在对阿霉素耐药的MCF-7细胞中高表达,敲减TM9SF4则抑制细胞生长并引起细胞死亡,该现象在化疗耐药的MDA-MB-231/GEM细胞中同样出现。机制研究提示,敲减TM9SF4可以促进内质网应激从而引起化疗耐药的细胞发生死亡。

5 总结与展望

九次跨膜超家族蛋白(TM9SF)由可变胞外N端结构域和9个跨膜区组成,不同成员之间跨膜区结

构保守,胞外结构域变化较大,因此猜测其家族成员不同功能可能由其“可变胞外N端结构域”决定。目前研究提示,其参与调节细胞黏附和吞噬过程,与感染、自噬、肿瘤、胞内运输、胚胎发育等均有关系。

通过分析总结现有的研究报道,发现4个家族成员(TM9SF1、TM9SF2、TM9SF3、TM9SF4)功能既有相似也有不同。例如, TM9SF2、TM9SF3、TM9SF4均发挥促肿瘤作用,虽有研究提示TM9SF1可诱导自噬,可作为宫颈癌预后标志物,可协同EBAG9调节癌细胞EMT,是膀胱癌差异表达基因,但是目前并没有其直接促瘤作用的研究报道。TM9SF4与含有多甘氨酸、单精氨酸或单天冬氨酸的3种TMDs相互作用,并介导含有这些TMDs的蛋白质从内质网迁移到高尔基复合体;而TM9SF1与高尔基体部分共定位,仅仅与富含甘氨酸的TMD作用,并不改变分泌过程中TMD的胞内定位^[17]。TM9SF2是一种高尔基体蛋白; TM9SF3在高尔基体高表达但是内质网不表达,有可能是新的高尔基体蛋白标志物。

随着基因组时代的发展,基因的功能研究逐渐成为科研工作者的主要研究方向。TM9SF进化保守、表达谱广,尽管目前关于该家族蛋白的功能性研究比较有限,但根据目前已知研究成果,其成员涉及的生物功能非常重要。例如, TM9SF1参与颅内动脉瘤形成和破裂过程,干扰内源性TM9SF1表达可以抑制人脐静脉内皮细胞炎症相关基因(IL1 β 、IL8)和ACE1的表达,提示TM9SF1基因可能对内皮细胞功能具有重要调节作用。TM9SF2促进CHIKV感染宿主细胞,抑制TM9SF2可下调Stx受体降低Stx毒性。TM9SF3参与胃癌细胞的侵袭过程,并且可以作为硬化型胃癌(弥散浸润型胃癌)新的预后因子^[10]。TM9SF4与细胞迁移、黏附与吞噬有关^[6-7,40]。

然而,目前TM9SF家族的许多特异性目标基因及其发挥功能的分子机制仍然尚不清楚。例如, TM9SF1已知具有自噬诱导功能,但其潜在机制仍不明确^[5];表达谱研究证实其在破裂的颅内动脉瘤高表达,推测TM9SF1持续高表达参与了颅内动脉瘤形成和破裂过程相关的炎症和血管壁蛋白质降解过程,但具体机制并未揭示^[9-10]。大数据相关性分析提示, TM9SF1与宫颈癌预后和生存具有强相关性,但是具体分子机制不清楚^[18]。尽管小鼠TM9SF2在主动脉-性腺-中肾区的发育过程中呈现明显的差异表达,可能与胚胎发育有关,但是缺乏具体机

制^[22]。TM9SF3在体细胞和生殖细胞的高尔基体均高表达, 但其功能未知^[30]。

对TM9SF的功能研究仍然有大量工作要做, 后续对TM9SF的进一步探索研究, 将有助于了解该家族成员的新功能, 为疾病诊断和治疗提供新的线索和思路。

[参 考 文 献]

- [1] Pruvot B, Laurens V, Salvadori F, et al. Comparative analysis of nonaspanin protein sequences and expression studies in zebrafish. *Immunogenetics*, 2010, 62: 681-99
- [2] Froquet R, Cherix N, Birke R, et al. Control of cellular physiology by TM9 proteins in yeast and *Dictyostelium*. *J Biol Chem*, 2008, 283: 6764-72
- [3] Chluba-de Tapia J, de Tapia M, Jaggin V, et al. Cloning of a human multispansing membrane protein cDNA: evidence for a new protein family. *Gene*, 1997, 197: 195-204
- [4] Cornillon S, Pech E, Benghezal M, et al. Phg1p is a nine-transmembrane protein superfamily member involved in *Dictyostelium* adhesion and phagocytosis. *J Biol Chem*, 2000, 275: 34287-92
- [5] Benghezal M, Cornillon S, Gebbie L, et al. Synergistic control of cellular adhesion by transmembrane 9 proteins. *Mol Biol Cell*, 2003, 14: 2890-9
- [6] Bergeret E, Perrin J, Williams M, et al. TM9SF4 is required for *Drosophila* cellular immunity via cell adhesion and phagocytosis. *J Cell Sci*, 2008, 121: 3325-34
- [7] Paolillo R, Spinello I, Quaranta MT, et al. Human TM9SF4 is a new gene down-regulated by hypoxia and involved in cell adhesion of leukemic cells. *PLoS One*, 2015, 10: e0126968
- [8] Tanaka A, Tumkosit U, Nakamura S, et al. Genome-wide screening uncovers the significance of n-sulfation of heparan sulfate as a host cell factor for chikungunya virus infection. *J Virol*, 2017, 91: e00432-17
- [9] He P, Peng Z, Luo Y, et al. High-throughput functional screening for autophagy-related genes and identification of TM9SF1 as an autophagosome-inducing gene. *Autophagy*, 2009, 5: 52-60
- [10] Oo HZ, Sentani K, Sakamoto N, et al. Identification of novel transmembrane proteins in scirrhous-type gastric cancer by the *Escherichia coli* ampicillin secretion trap (CAST) method: TM9SF3 participates in tumor invasion and serves as a prognostic factor. *Pathobiology*, 2014, 81: 138-48
- [11] Wang C, Qu B, Wang Z, et al. Proteomic identification of differentially expressed proteins in vascular wall of patients with ruptured intracranial aneurysms. *Atherosclerosis*, 2015, 238: 201-6
- [12] 王成东, 曲秉坤, 鞠吉雨, 等. 颅内动脉瘤壁差异蛋白TM9SF1和AZU1的验证分析及临床意义. *中华神经外科杂志*, 2014, 30: 1085-8
- [13] 张国英, 杨朵, 高娜娜, 等. siRNA干扰内源性TM9SF1基因对人脐静脉内皮细胞炎症因子及血管紧张素转化酶1表达的影响. *广西医科大学学报*, 2017, 34: 1127-30
- [14] Takahashi H, Suzuki Y, Mohamed JS, et al. Epigallocatechin-3-gallate increases autophagy signaling in resting and unloaded plantaris muscles but selectively suppresses autophagy protein abundance in reloaded muscles of aged rats. *Exp Gerontol*, 2017, 92: 56-66
- [15] Kim EC, Meng H, Jun AS. Lithium treatment increases endothelial cell survival and autophagy in a mouse model of Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97: 1068-73
- [16] 张国英, 杨朵, 高娜娜, 等. 慢病毒介导的重组TM9SF1蛋白通过诱导自噬和内质网应激抑制293T细胞生长. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33: 600-6
- [17] Vernay A, Lamrabet O, Perrin J, et al. TM9SF4 levels determine sorting of transmembrane domains in the early secretory pathway. *J Cell Sci*, 2018, 131: jcs220830
- [18] Hu YX, Zheng MJ, Zhang WC, et al. Systematic profiling of alternative splicing signature reveals prognostic predictor for cervical cancer. *J Transl Med*, 2019, 17: 379
- [19] Miyazaki T, Ikeda K, Sato W, et al. Extracellular vesicle-mediated EBAG9 transfer from cancer cells to tumor microenvironment promotes immune escape and tumor progression. *Oncogenesis*, 2018, 7: 7
- [20] Zaravinos A, Lambrou GI, Boulalas I, et al. Identification of common differentially expressed genes in urinary bladder cancer. *PLoS One*, 2011, 6: e18135
- [21] Schlegel J, Neff F, Piontek G. Serial induction of mutations by ethylnitrosourea in PC12 cells: a new model for a phenotypical characterization of the neurotoxic response to 6-hydroxydopamine. *J Neurosci Methods*, 2004, 137: 215-20
- [22] Orelio C, Dzierzak E. Identification of 2 novel genes developmentally regulated in the mouse aorta-gonadomesonephros region. *Blood*, 2003, 101: 2246-9
- [23] Breton CV, Gao L, Yao J, et al. Particulate matter, the newborn methylome, and cardio-respiratory health outcomes in childhood. *Environ Epigenet*, 2016, 2: dvw005
- [24] Pacheco AR, Lazarus JE, Sit B, et al. CRISPR screen reveals that EHEC's T3SS and Shiga toxin rely on shared host factors for infection. *mBio*, 2018, 9: e01003-18
- [25] Tian S, Muneeruddin K, Choi MY, et al. Genome-wide CRISPR screens for Shiga toxins and ricin reveal Golgi proteins critical for glycosylation. *PLoS Biol*, 2018, 16: e2006951
- [26] Yamaji T, Sekizuka T, Tachida Y, et al. A CRISPR screen identifies LAPT4A and TM9SF proteins as glycolipid-regulating factors. *iScience*, 2019, 11: 409-24
- [27] Luteijn RD, van Diemen F, Blomen VA, et al. A genome-wide haploid genetic screen identifies heparan sulfate-associated genes and the macropinocytosis modulator TMED10 as factors supporting vaccinia virus infection. *J Virol*, 2019, 93: e02160-18
- [28] Clark CR, Maile M, Blaney P, et al. Transposon mutagenesis screen in mice identifies TM9SF2 as a novel colorectal cancer oncogene. *Sci Rep*, 2018, 8: 15327
- [29] Li Q, Lei C, Lu C, et al. LINC01232 exerts oncogenic activities in pancreatic adenocarcinoma via regulation of

- TM9SF2. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 698
- [30] Au CE, Hermo L, Byrne E, et al. Expression, sorting, and segregation of Golgi proteins during germ cell differentiation in the testis. *Mol Biol Cell*, 2015, 26: 4015-32
- [31] Li M, Du W, Zhou M, et al. Proteomic analysis of insulin secretory granules in INS-1 cells by protein correlation profiling. *Biophys Rep*, 2018, 4: 329-38
- [32] Chang H, Jeung HC, Jung JJ, et al. Identification of genes associated with chemosensitivity to SAHA/taxane combination treatment in taxane-resistant breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125: 55-63
- [33] Oue N, Sentani K, Sakamoto N, et al. Clinicopathologic and molecular characteristics of gastric cancer showing gastric and intestinal mucin phenotype. *Cancer Sci*, 2015, 106: 951-8
- [34] Shen L, Du X, Ma H, et al. miR-1193 suppresses the proliferation and invasion of human T-cell leukemia cells through directly targeting the transmembrane 9 superfamily 3 (TM9SF3). *Oncol Res*, 2017, 25:1643-51
- [35] Zheng B, Guo H, Ma N, et al. Cell- and tissue-based proteome profiling and bioimaging with probes derived from a potent AXL kinase inhibitor. *Chem Asian J*, 2018, 13: 2601-5
- [36] Perrin J, Mortier M, Jacomin AC, et al. The nonaspanins TM9SF2 and TM9SF4 regulate the plasma membrane localization and signalling activity of the peptidoglycan recognition protein PGRP-LC in *Drosophila*. *J Innate Immun*, 2015, 7: 37-46
- [37] Lozupone F, Perdicchio M, Brambilla D, et al. The human homologue of *Dictyostelium discoideum* phg1A is expressed by human metastatic melanoma cells. *EMBO Rep*, 2009, 10: 1348-54
- [38] Lozupone F, Borghi M, Marzoli F, et al. TM9SF4 is a novel V-ATPase-interacting protein that modulates tumor pH alterations associated with drug resistance and invasiveness of colon cancer cells. *Oncogene*, 2015, 34: 5163-74
- [39] Zhu Y, Xie M, Meng Z, et al. Knockdown of TM9SF4 boosts ER stress to trigger cell death of chemoresistant breast cancer cells. *Oncogene*, 2019, 38: 5778-91
- [40] Fauvarque MO, Williams MJ. *Drosophila* cellular immunity: a story of migration and adhesion. *J Cell Sci*, 2011, 124: 1373-82