

# 逆转运复合体在病毒生命周期中的作用\*

李 叶 张磊亮\*\*

(中国医学科学院 / 北京协和医学院病原生物学研究所, 北京 100730)

**摘要** 逆转运复合体(retromer)作为一种蛋白复合物, 参与蛋白质从内体到反面高尔基体的逆向运输或从内体到质膜的回收过程, 调节了细胞内货物的丰度及亚细胞分布. 近期研究发现, retromer 可与一些病毒蛋白相互作用从而影响病毒的生命周期. 本文通过总结 retromer 与丙肝病毒、人类免疫缺陷病毒、人乳头瘤病毒、痘苗病毒以及松鼠猴疱疹病毒的相互作用, 探讨 retromer 在病毒侵染中的作用.

**关键词** 逆转运复合体, 丙肝病毒, 人类免疫缺陷病毒, 人乳头瘤病毒, 痘苗病毒

**学科分类号** R373.9, Q28, Q291

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2016.0029

## 1 逆转运复合体

逆转运复合体(retromer)是细胞内一种内体膜结合蛋白复合物, 是内体分选机制的成员之一. 在内体分选货物蛋白的过程中, retromer 起着关键作用, 因此, 其结构和功能的缺失会给生物体造成严重危害.

Retromer 最早在酿酒酵母中发现. 在酵母中, retromer 复合体包括 5 个亚单位 Vps35p、Vps29p、Vps26p、Vps17p 和 Vps5p, retromer 调节 Vps10p 受体从内吞体到高尔基体的运输过程<sup>[1-2]</sup>. 近年来, 随着研究的深入, 发现 retromer 在高等真核生物中具有类似的功能<sup>[3]</sup>. 在真核细胞中, retromer 通过识别和分拣作用将货物从成熟内体转运到新合成的内体小管中, 进而逆向运输至高尔基体<sup>[4-7]</sup>. 越来越多证据显示, retromer 也参与内体到质膜的运输过程<sup>[8-10]</sup>.

在哺乳动物细胞中, retromer 由货物选择性的三聚体(Vps35、Vps26 和 Vps29)和选择连接蛋白(sorting nexins, SNX)构成<sup>[7-8, 11]</sup>. Vps35、Vps26 和 Vps29 是人体中与酵母液泡蛋白 Vps35p、Vps26p 和 Vps29p 同源的蛋白质. 而 SNX 中, SNX1/SNX2 是 Vps5p 的同系物, SNX5/SNX6 则与 Vps17p 同源<sup>[3, 11-12]</sup>.

货物选择性三聚体 Vps26-Vps29-Vps35 形成稳定的三级结构, 缺失任何组件都可以导致 retromer 功能丧失<sup>[9]</sup>, 因此称为 retromer 的核心. 其参与货物结合, 并能够调节蛋白质和复合物的稳定性. Retromer 介导的蛋白质货物的贩运是通过与 Vps35 或 Vps26 直接结合而发挥作用的<sup>[4, 13-17]</sup>. Vps35 识别蛋白质货物并形成 Vps26、Vps29 和 SNX1 组装的平台, Vps26 和 Vps29 可以独立结合 Vps35<sup>[18-20]</sup>.

SNX 在多种物种中都存在<sup>[2]</sup>. 目前, 在哺乳动物中已知 33 种 SNX(酵母中发现 10 种), 其中 10 种能与 retromer 相结合<sup>[21]</sup>. SNX1、SNX2、SNX5 和 SNX6 是 SNX 家族的成员. 它们含有磷脂酰肌醇结合同源域, 介导 SNX 独立于货物选择复合体的膜结合过程. 在羧基端, SNX1 和 SNX2 还含有 BAR(Bim/Amphiphysin/Rav)结构域, 该结构域能感受到膜曲率的变化并能减少小管的形成, 这对于蛋白质从内体中的转运至关重要<sup>[22]</sup>.

Retromer 货物有很多, 而研究最为透彻的则是阳离子独立甘露糖 -6- 磷酸受体(cation-independent

\* 国家自然科学基金资助项目(81271832, 81471955).

\*\* 通讯联系人.

Tel: 010-67837355, E-mail: armzhang@hotmail.com

收稿日期: 2016-05-18, 接受日期: 2016-07-26

mannose 6-phosphate receptor, CIMPR), 它是一种膜蛋白, 其主要功能是将新合成的酸性水解酶从反面高尔基网运送至内体, 最终到溶酶体去降解. 在内体中, 当货物与 CIMPR 分离, CIMPR 经由 retromer 逆行转运至反面高尔基网从而逃避溶酶体降解作用<sup>[4-5, 14]</sup>. 缺乏 retromer 的功能, CIMPR 会被错误分配或降解.

## 2 Retromer 复合物在病毒生命周期中的作用

### 2.1 Retromer 影响丙型肝炎病毒复制

丙肝病毒(HCV)感染是引起肝脏疾病的一个重要原因, 全球大约有超 1.7 亿人慢性感染 HCV<sup>[23]</sup>. 慢性丙型肝炎通常会发展为肝纤维化、肝硬化及肝细胞癌(HCC)<sup>[24]</sup>, 严重影响人们的身体健康. 丙肝病毒完整生命周期的完成需要很多宿主因子的参与, 其中磷脂酰肌醇-4-磷酸(PI4P)是在 HCV 病毒复制区域富含的特异性磷酸肌醇, 对 HCV 在细胞内的复制起至关重要的作用<sup>[25-30]</sup>.

研究显示, HCV 的 NS5A 蛋白招募并激活 PI4KA, 从而升高病毒复制区域的 PI4P 水平<sup>[27, 31-32]</sup>. PI4P 的效应物参与 HCV 生命周期的诸多步骤. PI4P 可促进 retromer 与其货物在反面高尔基网上的解离, 因此 retromer 与其他 PI4P 效应物 OSBP、FAPP2、GOLPH3、CERT 共同感应病毒诱导产生的 PI4P, 从而促进病毒生命周期进程<sup>[33-37]</sup>. HCV 病毒蛋白 NS5A 的结构域 I 与丙肝病毒复制相关, 该结构域能够与 retromer 核心组分 Vps35 相互作用. HCV 诱导产生的 PI4P 可促进货物 CIMPR 在病毒复制区域的卸载. 敲降 retromer 和 CIMPR, HCV 病毒的复制受到抑制, 表明 retromer 和 CIMPR 参与病毒的复制. CIMPR 的胞质尾巴与 HCV 宿主因子 TIP47 相互作用<sup>[38-39]</sup>, 这暗示 TIP47 可能通过 CIMPR 来调节 HCV 复制.

综合以上结果, HCV 侵染时, retromer 组成成分 Vps35 被 HCV 非结构蛋白 NS5A 招募至病毒复制区域, 该区域丰富的 PI4P 可以促进 retromer 货物 CIMPR 的卸载, 从而促进病毒的复制<sup>[40]</sup>. 这项研究发现 retromer 及其货物 CIMPR 在病毒复制中的作用, 为抗病毒治疗提供新的潜在靶标.

### 2.2 Retromer 促进人类免疫缺陷病毒颗粒组装

人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)的包膜糖蛋白 Env 是病毒侵染的关键决定因素, 也是体液免疫的主要目标. Env 由 856 个氨基酸组成, 在内质网合

成一个 160 ku 的前导链(gp160), 随后分裂成 2 个亚基<sup>[41]</sup>: 受体结合的表面亚基 gp120 以及跨膜亚基 gp41. 而 gp41 拥有细胞质结合域, 对于 Env 的细胞内运输起调节作用. 此外, Env 的长胞质尾对侵染性病毒粒子的组装以及阻止 Env 暴露于免疫系统具有潜在作用. 正常情况下, 包膜糖蛋白大多数定位在高尔基体上, 还横穿高尔基体到质膜整个途径. 未包装入病毒的包膜糖蛋白将被内吞回到高尔基体<sup>[42-44]</sup>, 而该过程的机制尚不清楚.

基于 retromer 的功能以及包膜糖蛋白的定位, retromer 极有可能与包膜糖蛋白的细胞内运输有关. 实验证明, retromer 调节包膜糖蛋白 Env 细胞内的转运, 并能促进内体到高尔基体的逆行转运过程. 在病毒感染的细胞中, HIV-1 包膜糖蛋白 Env 能与 retromer 共定位. 敲降 retromer 成分 Vps26 或 Vps35 增加了质膜表达 Env 的数量. 这些功能依赖于 Env gp41 C 端 100 个氨基酸与 retromer 复合体的直接相互作用. 干扰 retromer 功能能够抑制包膜糖蛋白转运, 导致内源包膜糖蛋白无法重新回到高尔基体, 改变了 Env 的定位, 最终影响 Env 并入新合成的病毒粒子过程<sup>[45]</sup>.

Retromer 功能影响了 HIV-1 病毒复制的晚期步骤, 调节病毒组装, 这是其功能的新发现, 这对今后研究病毒与 retromer 相互关系提供了一个新的研究方向, 也为抑制 HIV 病毒提供了新的药物靶标.

### 2.3 Retromer 调节乳头瘤病毒进入细胞

乳头瘤病毒(HPV)是无包膜的 DNA 病毒, 主要侵染上皮细胞. 它不能通过膜融合的方式穿过细胞膜. 在众多亚型中, HPV16 是高风险的人乳头瘤病毒.

HPV16 进入细胞需要 retromer 的介导. 全基因组 siRNA 筛选确定了 retromer 是人乳头瘤病毒进入细胞所必需的蛋白. 在 HPV16 或 Ad5 侵染的 HeLa 细胞, 分别敲降 retromer 的核心组分 Vps26、Vps29 或 Vps35, HPV 感染受到限制, 但腺病毒感染却未被限制<sup>[46]</sup>. 此外, 其他型的乳头瘤病毒(如 HPV5 和 HPV18)进入细胞也需要 retromer.

HPV 进入细胞必须经过高尔基体, 尽管 HPV16 的 L2 衣壳蛋白不是跨膜蛋白, 但依然是 retromer 运输的货物. 在 HeLa 细胞与 HaCaT 细胞中, 敲降 retromer 导致 L2 蛋白在早期内体积累. L2 蛋白羧基端有一段短序列, 该序列被认为是

retromer 结合基序模拟物, 该基序的突变能够干扰 L2 在结合 retromer 的能力, 并能抑制其从早期内体中的输出和呈递到高尔基体的过程. 此外, 来自于细胞内蛋白的 retromer 分选信号替代 retromer 在 L2 上的主要结合位点补救了这一缺陷, 这也说明 L2 并不是 retromer 的经典货物. 体外实验证明, L2 上该位点能直接与 retromer 结合<sup>[47]</sup>.

SNX17 与 SNX27 在乳头瘤病毒感染过程中起重要作用. 研究显示, SNX17 能与 L2 相互作用, 该作用与 L2 从晚期内体中的转运有关. 敲降 SNX17 降低了 L2 在晚期内体中的水平并能削弱假病毒感染<sup>[48]</sup>. 而与 SNX17 有相似特征的 SNX27, 存在于早期内体中<sup>[49]</sup>, 并能通过其羧基端的氨基酸残基与货物结合. 此外, SNX27 特有的 PDZ 结构域使其功能比 SNX17 更加复杂. 敲降 SNX27 能限制假病毒感染, 而 SNX17 和 SNX27 都被敲降后, 病毒感染效率进一步下降. 但是, 过表达这两种蛋白导致 L2 细胞中定位不同. SNX27 过表达不改变 L2 的核定位, 而 SNX17 过表达却导致 L2 只定位在细胞质中<sup>[50]</sup>. 这说明, SNX27 与 L2 的结合有不同于 SNX17 的结合结构域. 进一步分析发现, 完整的 PDZ 结构域是 SNX27 与 HPV-16 的 L2 相互作用所必需的.

综合结果表明, HPV 感染与 retromer 密切相关. Retromer 完整的结构和功能对于病毒的生命活动来说十分重要, 且病毒蛋白作为 retromer 的货物, 存在多种运输机制.

#### 2.4 WASH-FAM21-retromer 复合物调节痘苗病毒细胞内运输

痘苗病毒(VACV)属痘病毒科家族正痘病毒属, 能够感染广泛的细胞系和动物. 痘苗病毒成熟颗粒(MV)通过巨胞饮作用进入宿主细胞. 在细胞内货物转运阶段, Rab5 定位在早期内体, 而 Rab7 位于晚期内体和溶酶体中<sup>[51]</sup>. 研究显示, 在膜融合和病毒脱衣壳之前, MV 运输到 Rab5 活跃的早期内体并进一步与 Rab11 和 Rab22 活跃的回收内体复合物相结合. Rab11 和 Rab22 共同作用于循环途径调节了痘苗病毒进入细胞.

在早期内体中, MV 分选需要 FAM21-WASH retromer 蛋白复合物参与. 痘苗病毒的 MV 侵入 HeLa 细胞依赖于细胞内蛋白 FAM21. FAM21 与 WASH 蛋白结合是内体分选包含 MV 的囊泡所必需的, 二者的结合控制了肌动蛋白聚合, 对内体分

裂起关键作用. 包含 MV 的内体分选也需要 FAM21 与 retromer 复合体成分 Vps26、Vps29 及 Vps35 相结合<sup>[52-53]</sup>. 已知 retromer 调节内体到高尔基体的逆行运输, 最近发现 WASH 与 retromer 相互作用调节包含整合素  $\alpha 5 \beta 1$  和  $\beta 2$  肾上腺素受体在内的诸多受体从内体到质膜的循环过程<sup>[8, 54]</sup>. WASH-FAM21-retromer 复合体调节痘苗病毒细胞内运输的发现, 开拓了我们对于痘苗病毒入侵和早期内体 MV 分选相关的认识.

#### 2.5 松鼠猴疱疹病毒 Tip 限制 retromer 活动

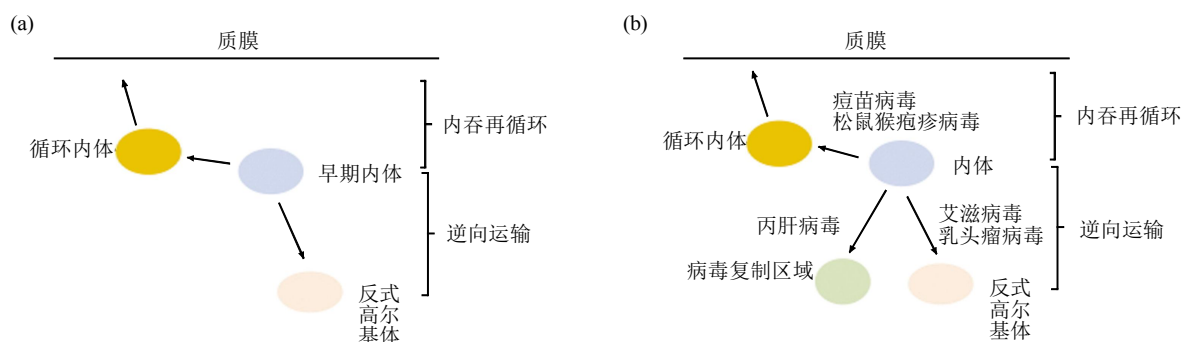
松鼠猴疱疹病毒酪氨酸激酶相互作用蛋白 (tyrosine kinase-interacting protein, Tip) 是体外 T 淋巴细胞能够永久性生长所需要的. Tip 通过保守的富含谷氨酸的氨基末端基序与 Vps35 相互作用. CIMPR 是溶酶体水解酶和其他内体蛋白的受体. Tip 的表达降低了 CIMPR 的水平, 导致溶酶体降解, 减少了 Vps35 重分配入溶酶体中. 但 Tip 的存在却不影响 retromer 亚基的稳定性. Tip 抑制 retromer 活动与下调细胞表面 CD4 表达水平以及人初始 T 细胞体外转化有关<sup>[55]</sup>.

### 3 总结与展望

随着 retromer 复合体结构与功能研究的深入开展, retromer 的货物运输机制更加清晰. Retromer 复合体能与多种病毒蛋白相互作用从而影响病毒入侵、感染以及病毒的复制过程(表 1). Retromer 调节的运输路径有两种: a. 逆向转运, retromer 将蛋白质货物从内体转运至反式高尔基网(图 1a); b. 循环转运, retromer 从循环内体转运蛋白质到细胞表面(图 1a). 许多蛋白质货物通过循环途径到达细胞表面需要 WASH 复合体和 SNX27 的参与. 一些病毒挟持利用 retromer 为其感染服务. 丙肝病毒(HCV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)和人乳头瘤病毒(HPV)利用 retromer 的逆向转运途径促进自身感染(图 1b); 而痘苗病毒(VACV)和松鼠猴疱疹病毒(HVS)相关蛋白挟持利用了 retromer 的循环途径(图 1b). 笔者所在实验室主要研究丙肝病毒, 发现 HCV 病毒蛋白 NS5A 挟持 retromer 的逆行转运过程<sup>[37]</sup>, 未来将对 HCV 挟持循环转运途径进行研究. 此外, 在细菌及寄生虫等传染性疾病中也发现 retromer 有重要作用. 因此, retromer 复合体可以作为潜在的药物靶标去治疗或抑制某些传染性疾病.

**Table 1 Interplay between retromer and viruses****表 1 Retromer 与病毒相互作用及功能**

病毒	病毒蛋白	Retromer 组分	Retromer 与病毒相互作用的功能
HCV	NS5A	Vps35	Retromer 参与 HCV 的复制 <sup>[37]</sup>
HIV-1	Env	Vps35, Vps26	Retromer 参与 HIV-1 病毒粒子的组装 <sup>[45]</sup>
HPV	L2	SNX17, SNX27	Retromer 协助 HPV 进入细胞 <sup>[46-48, 50]</sup>
Vaccinia virus	-	WASH, FAM21, retromer	Retromer 协助 vaccinia virus 进入细胞 <sup>[51]</sup>
HVS	Tip	Vps35	Tip 抑制 retromer 活性, 进而下调细胞表面 CD4 的水平 <sup>[55]</sup>

**Fig. 1 Transport pathways mediated by retromer****图 1 retromer 的运输途径**

(a) 无病毒时 retromer 的运输途径. (b) 病毒挟持利用 retromer 的运输途径.

## 参 考 文 献

- [1] Seaman M N, Marcussen E G, Cereghino J L, *et al.* Endosome to Golgi retrieval of the vacuolar protein sorting receptor, Vps10p, requires the function of the VPS29, VPS30, and VPS35 gene products. *The Journal of Cell Biology*, 1997, **137**(1): 79-92
- [2] Seaman M N, Mccaffery J M, Emr S D. A membrane coat complex essential for endosome-to-Golgi retrograde transport in yeast. *The Journal of Cell Biology*, 1998, **142**(3): 665-681
- [3] Seaman M N. Recycle your receptors with retromer. *Trends in Cell Biology*, 2005, **15**(2): 68-75
- [4] Arighi C N, Hartnell L M, Aguilar R C, *et al.* Role of the mammalian retromer in sorting of the cation-independent mannose 6-phosphate receptor. *The Journal of Cell Biology*, 2004, **165**(1): 123-133
- [5] Seaman M N. Cargo-selective endosomal sorting for retrieval to the Golgi requires retromer. *The Journal of Cell Biology*, 2004, **165**(1): 111-122
- [6] Bonifacino J S, Hurley J H. Retromer. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, **20**(4): 427-436
- [7] Seaman M N. The retromer complex - endosomal protein recycling and beyond. *Journal of Cell Science*, 2012, **125**(Pt 20): 4693-4702
- [8] Temkin P, Lauffer B, Jager S, *et al.* SNX27 mediates retromer tubule entry and endosome-to-plasma membrane trafficking of signalling receptors. *Nature Cell Biology*, 2011, **13**(6): 715-721
- [9] Choy R W, Park M, Temkin P, *et al.* Retromer mediates a discrete route of local membrane delivery to dendrites. *Neuron*, 2014, **82**(1): 55-62
- [10] Cullen P J, Korswagen H C. Sorting nexins provide diversity for retromer-dependent trafficking events. *Nature Cell Biology*, 2011, **14**(1): 29-37
- [11] Attar N, Cullen P J. The retromer complex. *Advances in Enzyme Regulation*, 2010, **50**(1): 216-236
- [12] Wassmer T, Attar N, Bujny M V, *et al.* A loss-of-function screen reveals SNX5 and SNX6 as potential components of the mammalian retromer. *Journal of Cell Science*, 2007, **120** (Pt 1): 45-54
- [13] Belenkaya T Y, Wu Y, Tang X, *et al.* The retromer complex influences Wnt secretion by recycling wntless from endosomes to the trans-Golgi network. *Dev Cell*, 2008, **14**(1): 120-131
- [14] Seaman M N. Identification of a novel conserved sorting motif required for retromer-mediated endosome-to-TGN retrieval. *Journal of Cell Science*, 2007, **120**(Pt 14): 2378-2389
- [15] Tabuchi M, Yanatori I, Kawai Y, *et al.* Retromer-mediated direct sorting is required for proper endosomal recycling of the mammalian iron transporter DMT1. *Journal of Cell Science*, 2010, **123**(Pt 5): 756-766
- [16] Shi H, Rojas R, Bonifacino J S, *et al.* The retromer subunit Vps26

- has an arrestin fold and binds Vps35 through its C-terminal domain. *Nat Struct Mol Biol*, 2006, **13**(6): 540–548
- [17] Fjorback a W, Seaman M, Gustafsen C, *et al.* Retromer binds the FANSHY sorting motif in SorLA to regulate amyloid precursor protein sorting and processing. *J Neurosci*, 2012, **32**(4): 1467–1480
- [18] Collins B M. The structure and function of the retromer protein complex. *Traffic*, 2008, **9**(11): 1811–1822
- [19] Norwood S J, Shaw D J, Cowieson N P, *et al.* Assembly and solution structure of the core retromer protein complex. *Traffic*, 2011, **12**(1): 56–71
- [20] Swarbrick J D, Shaw D J, Chhabra S, *et al.* VPS29 is not an active metallo-phosphatase but is a rigid scaffold required for retromer interaction with accessory proteins. *PloS One*, 2011, **6**(5): e20420
- [21] Gallon M, Cullen P J. Retromer and sorting nexins in endosomal sorting. *Biochemical Society Transactions*, 2015, **43**(1): 33–47
- [22] Zhang Q Y, Tan M S, Yu J T, *et al.* The role of retromer in Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 2016, **53** (6): 4201–4209
- [23] Shepard C W, Finelli L, Alter M J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 2005, **5** (9): 558–567
- [24] Yamane D, Mcgivern D R, Masaki T, *et al.* Liver injury and disease pathogenesis in chronic hepatitis C. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2013, **369**: 263–288
- [25] Bianco A, Reghellin V, Donnici L, *et al.* Metabolism of phosphatidylinositol 4-kinase IIIalpha-dependent PI4P is subverted by HCV and is targeted by a 4-anilino quinazoline with antiviral activity. *PLoS Pathogens*, 2012, **8**(3): e1002576
- [26] Hsu N Y, Ilnytska O, Belov G, *et al.* Viral reorganization of the secretory pathway generates distinct organelles for RNA replication. *Cell*, 2010, **141**(5): 799–811
- [27] Reiss S, Rebhan I, Backes P, *et al.* Recruitment and activation of a lipid kinase by hepatitis C virus NS5A is essential for integrity of the membranous replication compartment. *Cell Host Microbe*, 2011, **9**(1): 32–45
- [28] Hong Z, Yang X, Yang G, *et al.* Hepatitis C virus NS5A competes with PI4KB for binding to ACBD3 in a genotype-dependent manner. *Antiviral Res*, 2014, **107**: 50–55
- [29] Li H, Yang X, Yang G, *et al.* Hepatitis C virus NS5A hijacks ARFGAP1 to maintain a phosphatidylinositol 4-phosphate-enriched microenvironment. *Journal of Virology*, 2014, **88** (11): 5956–5966
- [30] Tai a W, Salloum S. The role of the phosphatidylinositol 4-kinase PI4KA in hepatitis C virus-induced host membrane rearrangement. *PloS One*, 2011, **6**(10): e26300
- [31] Berger K L, Kelly S M, Jordan T X, *et al.* Hepatitis C virus stimulates the phosphatidylinositol 4-kinase III alpha-dependent phosphatidylinositol 4-phosphate production that is essential for its replication. *Journal of Virology*, 2011, **85**(17): 8870–8883
- [32] Lim Y S, Hwang S B. Hepatitis C virus NS5A protein interacts with phosphatidylinositol 4-kinase type III alpha and regulates viral propagation. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, **286**(13): 11290–11298
- [33] Bishe B, Syed G H, Field S J, *et al.* Role of phosphatidylinositol 4-phosphate (PI4P) and its binding protein GOLPH3 in hepatitis C virus secretion. *The Journal of Biological Chemistry*, 2012, **287**(33): 27637–27647
- [34] Wang H, Perry J W, Lauring a S, *et al.* Oxysterol-binding protein is a phosphatidylinositol 4-kinase effector required for HCV replication membrane integrity and cholesterol trafficking. *Gastroenterology*, 2014, **146**(5): 1373–1385
- [35] Amako Y, Sarkeshik A, Hotta H, *et al.* Role of oxysterol binding protein in hepatitis C virus infection. *Journal of Virology*, 2009, **83**(18): 9237–9246
- [36] Khan I, Katikaneni D S, Han Q, *et al.* Modulation of hepatitis C virus genome replication by glycosphingolipids and four-phosphate adaptor protein 2. *Journal of Virology*, 2014, **88**(21): 12276–12295
- [37] Yin P, Hong Z, Yang X, *et al.* A role for retromer in hepatitis C virus replication. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 2016, **73**(4): 869–881
- [38] Orsel J G, Sincock P M, Krise J P, *et al.* Recognition of the 300-kDa mannose 6-phosphate receptor cytoplasmic domain by 47-kDa tail-interacting protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(16): 9047–9051
- [39] Diaz E, Pfeffer S R. TIP47: a cargo selection device for mannose 6-phosphate receptor trafficking. *Cell*, 1998, **93**(3): 433–443
- [40] Niu Y, Zhang C, Sun Z, *et al.* PtdIns(4)P regulates retromer-motor interaction to facilitate dynein-cargo dissociation at the trans-Golgi network. *Nature Cell Biology*, 2013, **15**(4): 417–429
- [41] Checkley M A, Luttgé B G, Freed E O. HIV-1 envelope glycoprotein biosynthesis, trafficking, and incorporation. *J Mol Biol*, 2011, **410**(4): 582–608
- [42] Berlioz-Torrent C, Shacklett B L, Erdtmann L, *et al.* Interactions of the cytoplasmic domains of human and simian retroviral transmembrane proteins with components of the clathrin adaptor complexes modulate intracellular and cell surface expression of envelope glycoproteins. *Journal of Virology*, 1999, **73** (2): 1350–1361
- [43] Wyss S, Berlioz-Torrent C, Boge M, *et al.* The highly conserved C-terminal dileucine motif in the cytosolic domain of the human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein is critical for its association with the AP-1 clathrin adaptor [correction of adapter]. *Journal of Virology*, 2001, **75**(6): 2982–2992
- [44] Byland R, Vance P J, Hoxie J A, *et al.* A conserved dileucine motif mediates clathrin and AP-2-dependent endocytosis of the HIV-1 envelope protein. *Molecular Biology of the Cell*, 2007, **18** (2): 414–425
- [45] GropPELLI E, Len a C, Granger L A, *et al.* Retromer regulates HIV-1 envelope glycoprotein trafficking and incorporation into virions. *Journal of Virology*, 2014, **10**(10): e1004518
- [46] Lipovsky A, Popa A, Pimienta G, *et al.* Genome-wide siRNA screen identifies the retromer as a cellular entry factor for human papillomavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(18): 7452–7457

- [47] Popa A, Zhang W, Harrison M S, *et al.* Direct binding of retromer to human papillomavirus type 16 minor capsid protein L2 mediates endosome exit during viral infection. *PLoS Pathogens*, 2015, **11**(2): e1004699
- [48] Bergant M, Banks L. SNX17 facilitates infection with diverse papillomavirus types. *Journal of Virology*, 2013, **87**(2): 1270–1273
- [49] Cai L, Loo L S, Atlashkin V, *et al.* Deficiency of sorting nexin 27 (SNX27) leads to growth retardation and elevated levels of N-methyl-D-aspartate receptor 2C (NR2C). *Mol Cell Biol*, 2013, **31**(8): 1734–1747
- [50] Pim D, Broniarczyk J, Bergant M, *et al.* A novel PDZ domain interaction mediates the binding between human papillomavirus 16 L2 and sorting nexin 27 and modulates virion trafficking. *Journal of Virology*, 2015, **89**(20): 10145–10155
- [51] Hsiao J C, Chu L W, Lo Y T, *et al.* Intracellular transport of vaccinia virus in HeLa cells requires WASH-VPEF/FAM21-retromer complexes and recycling molecules Rab11 and Rab22. *Journal of Virology*, 2015, **89**(16): 8365–8382
- [52] Harbour M E, Breusegem S Y, Seaman M N. Recruitment of the endosomal WASH complex is mediated by the extended 'tail' of Fam21 binding to the retromer protein Vps35. *The Biochemical Journal*, 2012, **442**(1): 209–220
- [53] Jia D, Gomez T S, Billadeau D D, *et al.* Multiple repeat elements within the FAM21 tail link the WASH actin regulatory complex to the retromer. *Molecular Biology of the Cell*, 2012, **23** (12): 2352–2361
- [54] Zech T, Calaminus S D, Caswell P, *et al.* The Arp2/3 activator WASH regulates alpha5beta1-integrin-mediated invasive migration. *Journal of Cell Science*, 2011, **124**(Pt 22): 3753–3759
- [55] Kingston D, Chang H, Ensser A, *et al.* Inhibition of retromer activity by herpesvirus saimiri tip leads to CD4 downregulation and efficient T cell transformation. *Journal of Virology*, 2011, **85**(20): 10627–10638

## The Role of Retromer in Viral Life Cycle\*

LI Ye, ZHANG Lei-Liang\*\*

(Institute of Pathogen Biology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

**Abstract** The retromer complex is a multimeric protein complex involved in transporting proteins from endosomes to the trans-Golgi network or plasma membrane. Recent studies show that retromer interplays with many viral proteins to regulate viral life cycle. This review will summarize the interaction between retromer and viruses including HCV, HIV-1, HPV, vaccinia virus and HVS, and will discuss the role of retromer in virus infection.

**Key words** retromer, HCV, HIV-1, HPV, vaccinia virus

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2016.0029

\* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (81271832, 81471955).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-10-67837355, E-mail: armzhang@hotmail.com

Received: May 18, 2016 Accepted: July 26, 2016