

Rab 蛋白家族在神经类疾病中的作用

吴安平, 庆宏, 全贞贞

北京理工大学生命学院分子医学和生物诊疗工信部重点实验室, 北京 100081

摘要: 细胞内膜囊泡运输是一个复杂的通路网络, Rab GTPases 是膜囊泡运输的主要调节剂, 通常被认为是细胞内吞和分泌系统中各种细胞器和囊泡的特异性标记和识别物。与 Rab 蛋白相关的轴突运输、内体运输发生障碍是造成神经退行性疾病的重要原因之一。本文主要介绍了 Rab 蛋白在多种神经退行性疾病病理机制中的作用机理与调控机制, 同时讨论了线粒体和胶质细胞功能异常与 Rab 蛋白之间的关联。深入探究 Rab 蛋白的作用机制对人类神经性疾病的早期诊断和治疗具有潜在的指导意义。

关键词: Rab 蛋白; 神经退行性疾病; 膜囊泡运输; 线粒体; 星型胶质细胞

The roles of Rab protein family in neurological diseases

Anping Wu, Hong Qing, Zhenzhen Quan

Key Laboratory of Molecular Medicine and Biotherapy, School of Life Science, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China

Abstract: The intracellular membrane trafficking is a complicated pathway network. Rab GTPases are key regulators of membrane trafficking that are generally considered as specific markers and indicators of various organelles and membrane trafficking in endocytic and secretory pathways. Dysfunction in axonal and endosomal transport related to Rab proteins is one of the most important causes of neurodegenerative diseases. In this review, we mainly introduce how the Rab proteins change in different neurodegenerative diseases and their regulatory roles in the pathological mechanisms of related diseases. We also discuss the relationships between mitochondrial and glial cell dysfunctions and Rab proteins. Further exploration of the regulatory roles of Rab proteins will shed lights on revealing the pathogenic mechanisms of neurological diseases and providing potential targets for the early diagnosis and treatment of neurological diseases.

Keywords: Rab proteins; neurological diseases; membrane trafficking; mitochondria; astrocytes

中国是世界上痴呆症患者最多的国家, 给公共和卫生保健系统带来了沉重负担。研究表明, 2016 年我国老年人口患痴呆症的概率是 5.6%^[1], 目前我

国的痴呆症患者大约有 3100 万, 给患者及其家人带来沉重负担, 将会引发越来越严重的公共卫生问题和社会问题^[2]。

收稿日期: 2020-11-17; 修回日期: 2021-01-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81701260)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81701260)]

作者简介: 吴安平, 在读硕士研究生, 专业方向: 生物工程。E-mail: 18801361945@163.com

通讯作者: 全贞贞, 博士, 副研究员, 研究方向: 阿尔茨海默病的分子机制。E-mail: qzzbit2015@bit.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.20-318

网络出版时间: 2021/1/13 13:37:12

URI: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20210112.1032.001.html>

痴呆等认知障碍的形成是由于神经元结构和功能逐渐丧失, 以及神经元死亡和胶质细胞失衡所导致的, 主要包括阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、不同类型脊髓小脑共济失调病等神经类疾病。研究表明 Rab 蛋白能够调节神经元细胞的内存和轴突运输, 参与多种神经类疾病的病理进程。本文就 Rab 蛋白如何调控各类神经类疾病进行了归纳和分析, 进一步阐述了 Rab 蛋白在的作用机制, 为今后探究 Rab 蛋白在神经类疾病中的作用提供了思路 and 参考。

1 Rab 蛋白结构

Rab 蛋白是存在于细胞质膜和细胞器膜中的一类调节型小分子 GTP 结合蛋白, 是 Ras 超家族中最大的亚家族。Rab 蛋白在进化上高度保守, 几乎存在于所有的真核生物中。Rab 蛋白平均分子量大小为 25 kDa, 约由 200 个氨基酸组成。Rab 蛋白含 G 结构域、N 端与 C 端, 其中, G 结构域高度保守, N 端与 C 端高度可变^[3]。G 结构域包含 6 个 β 折叠、5 个 α 螺旋及 5 个多肽环, 多肽环的氨基酸序列高度保守, 是 Mg^{2+} 和鸟嘌呤的结合位点, 同时催化 GTP 水解。Rab 蛋白的羧基末端包含 -XXXCC-、-XXCCX-、-XCCXX-、-CCXXX-或 -XXCXC- 基本序列, 其中两个半胱氨酸是异戊二烯化的底物。这种修饰对于膜结合至关重要。羧基末端高变区是必需的, 但不足以将 Rab 蛋白正确靶向到细胞中的特定位置^[3]。大多数 Rab 蛋白通过翻译后在羧基端附近的两个半胱氨酸上将两个香叶基(20 碳聚异戊二烯基)基团与膜或膜蛋白复合物紧密结合, 少数 Rab 蛋白只有一个香叶基^[4]。N 端的作用可能是参与指导 C 端半胱氨酸进行异戊二烯化修饰。G 结构域的“开关”区域(称为开关 1 和 2)通过与 GTP 结合产生稳定的构象, 是 Rab 蛋白特异性识别其细胞效应子关键区域。不同的 Rab 蛋白在进行开“ON”和关“OFF”状态切换时, 可能会发生比较灵活的构象变化^[5]。对 Rab 蛋白突变体及嵌合体的研究表明, 分子开关 I 和分子开关 II、高度可变的 N 端和 C 端是 Rab 蛋白重要功能的决定因素。

Rab 蛋白的主要功能是调节细胞信号的传导、细胞的生长和分化^[6]。Rab GTPases 作为分子开关, 在 GTP 结合的活性形式和 GDP 结合的非活性形式之间转换, 控制细胞内囊泡运输的各个方面。Rab-GTP 结合型和 Rab-GDP 结合型之间的循环受蛋白质调节剂严格控制: GDP 解离抑制剂(GDP dissociation inhibitors, GDI)调控 Rab 蛋白与膜的连接及 Rab 蛋白从膜上解离, GDI 作为循环因子起作用, 只与异戊二烯化修饰的无活性的 Rab 蛋白结合, 将 Rab-GDP 保持在胞液中。伴随着 Rab 蛋白与供体囊泡的膜或膜蛋白复合物结合, 鸟嘌呤交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)催化 Rab-GDP 形式转化成 Rab-GTP 形式, Rab 蛋白被激活, Rab-GTP 与下游效应子相互作用, 使效应子功能发生变化; GTPase 活化蛋白(GTPase accelerating protein, GAP)催化 GTP 水解, Rab 蛋白失活, 不再与效应子相互作用; GDI 从膜上抽出 Rab-GDP, 与其形成复合物, 又循环到胞液中。通过激活/失活循环, Rab 蛋白作为分子开关将上游信号传递给下游效应子(图 1)。Rab 蛋白在其活性形式时与许多不同的蛋白质相互作用, 这些蛋白质被称为 Rab 蛋白的效应子。Rab 蛋白的效应子在囊泡的形成、囊泡沿细胞骨架的转运及囊泡与靶膜的拴系锚定等阶段中发挥作用^[7]。

2 Rab 蛋白在细胞中的调控途径

Rab 蛋白最主要的功能是调控细胞内存, 内存运输系统主要由内存、循环、降解等子系统组成。其中, 内存循环运输负责将膜上大分子送回质膜回收再利用, 在细胞极性形成和维持、细胞分裂及迁移、神经突触可塑性、免疫应答、生长因子受体调控等过程中不可或缺^[8]。降解途径导向晚期内含体和溶酶体, 货物在其中发生降解^[9]。沿内存途径的每个运输步骤均由不同的 Rab 蛋白介导: Rab5 介导货物从质膜到早期内含体的运输并充当早期内含体的标记物^[10]; 而 Rab7 则调节货物从早期到晚期内含体的运输并充当晚期内含体的标记物^[11]; Rab4, Rab11 和 Rab35 介导回收途径; Rab4 和 Rab35 调控货物从早期内含体、循环内含体直接返回质膜的快速回收^[12,13]; Rab11 控制循环内含体的回收^[14](图 2)。研究表明, 晚期内含体和溶酶体功能异常, 在细胞

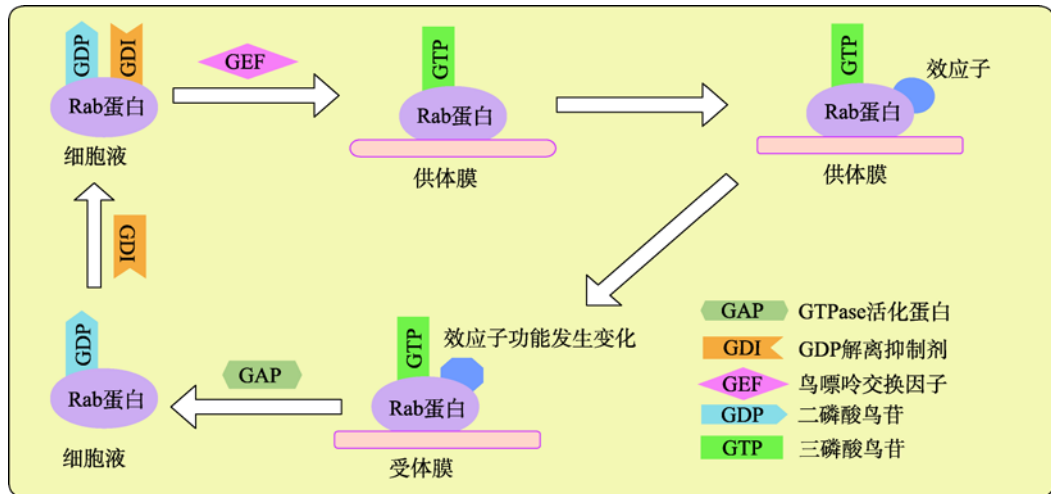


图 1 Rab 蛋白的功能循环示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the functional cycle of Rab proteins

Rab 蛋白与 GDI、GDP 结合保存在胞液中，由 GEF 激活转移到供体膜上转化成 Rab-GTP 形式，使下游效应子发挥作用，激活态的 Rab-GTP 蛋白被 GAP 催化水解，随后 GDI 与 Rab-GDP 又形成复合物，循环到胞液中，形成循环。

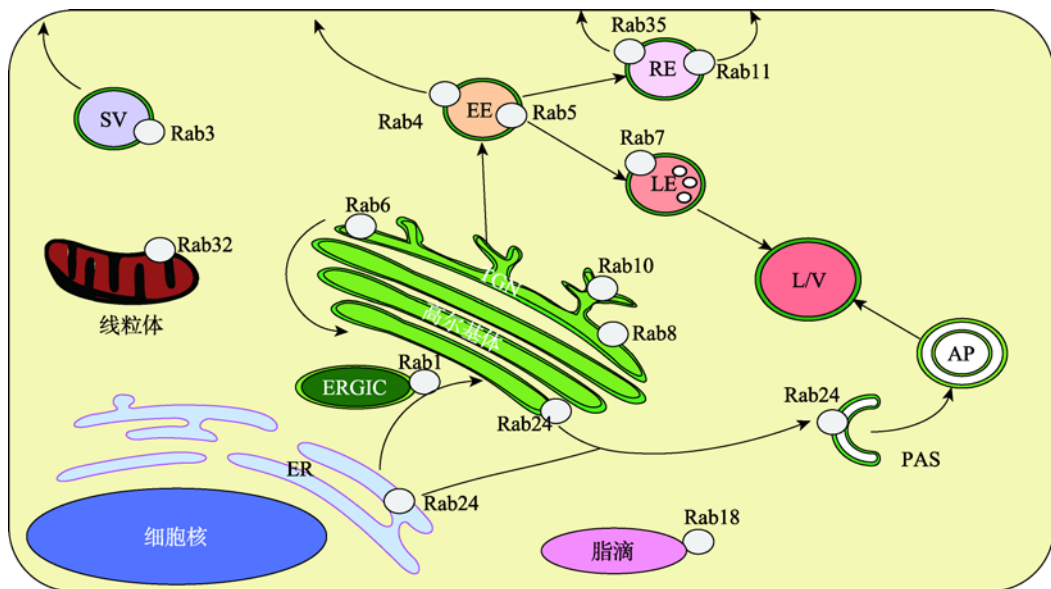


图 2 Rab 蛋白在细胞中的分布

Fig. 2 Distribution of Rab proteins in cells

ER: 内质网; TGN: 反高尔基网络; EE: 早期内含体; LE: 晚期内含体; RE: 循环内含体; AP: 自噬体; ERGIC: 内质网—高尔基体中介组分; L/V: 溶酶体/液泡; PAS: 前自噬体; SV: 分泌囊泡/颗粒。

衰老和神经退行性疾病(如帕金森病和阿尔茨海默病)中起着关键作用。

3 Rab 蛋白在神经元中的相关功能

神经元的特殊形态和功能高度依赖于膜运输的

严格调节。内吞功能障碍破坏了双向轴突运输和突触小泡与靶膜的对接，从而导致神经运输和神经营养信号发生异常。轴突运输的改变，特别是神经营养蛋白受体在轴突运输的改变与几种人类神经退行性疾病都有关联^[15,16]。Rab3A 是突触活性区的结构成分，与其他核心活性区蛋白 RIM1 和 MUNC13 一

起形成三元复合物,调节突触小泡与膜的结合过程,以释放神经递质^[17]。Rab3 蛋白还参与淀粉样前体蛋白(amyloid protein precursor, APP)的快速轴突运输^[18]。Rab7 控制神经营养蛋白受体的逆行轴突运输^[19], Rab7 损伤可诱导神经营养因子 TrkA 在内含体中的积累,进而阻滞神经营养蛋白逆行转运^[20]。Rab26 位于突触小泡表面,自噬蛋白 Atg16L1、LC3 和 Rab33B 被募集到这些突触小泡中,从而连接了突触小泡与自噬机制^[21]。与其他细胞类型相比,神经元可能对蛋白质水平的轻微升高或降低更敏感,特定蛋白质水平的微小变化也可能导致神经元功能障碍和死亡。

4 Rab 蛋白在神经退行性疾病中的作用

4.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是神经变性和痴呆症的最常见形式。超过 90%~95% 的 AD 病例是散发性(sporadic AD, SAD)且与已知的疾病突变无关。大约 5%~10% 的病例被归类为家族性 AD (familial AD, FAD),与早老素 1、早老素 2 和 APP 的突变有关。这些突变导致 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)的产生发生异常。在 A β 形成途径中,APP 首先被 β -分泌酶切割,其中主要发挥作用的是 β -分泌酶 1 (β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1),使 APP 596~597 位氨基酸之间发生裂解,释放一个可溶性的约 100 kDa 的 N 端片段 sAPP β ,在膜上留下一个 12 kDa 的 C 端片段 C99, C99 片段被 γ -分泌酶切割,从而产生 A β 。AD 患者中 A β 产生过量,作为细胞外沉积物积聚在脑中,是形成老年斑的主要成分,其与由 tau 蛋白异常磷酸化导致的神经原纤维缠结是 AD 最主要的两大病理特征^[22]。

Rab11b 位于早期和晚期内体,高尔基复合体和内质网中。通常与再循环内含体有关,调控着反面高尔基体管网状结构与内吞、在循环内含体或质膜之间的物质运输。通过共聚焦分析和免疫荧光染色显示,在 Rab11B 阳性循环内含体中观察到 BACE1 沿树突和轴突定位并运输。沉默 *Rab11* 导致内在的 BACE1 在体细胞中积累,伴随着轴突中 BACE1 的水平降低^[23]。这些结果表明, Rab11 是神经元中 BACE1 的分选调节剂,对于 BACE1 的轴突分选至

关重要。另外, siRNA 敲低 *Rab11* 的表达显著降低了 sAPP β 和 A β 的水平,这提示 Rab11 功能障碍可能是部分散发性阿尔茨海默病病例的发病机制之一^[24]。Rab21 在蛋白从早期内含体向晚期内含体转运过程中发挥作用,研究发现过表达 *Rab21* 可以通过促进 γ -分泌酶的内吞及向晚期内含体的迁移来影响其活性,进而促进 A β 的产生^[25]。沉默 *Rab44*、*Rab6A*、*Rab10* 会降低 A β 水平,而不影响 sAPP β 。这意味着这些 Rab GTPases 会影响 γ -分泌酶对 APP 的水解或 A β 的运输^[25,26]。同济大学生命科学与技术学院的裴刚院士课题组通过采用双分子荧光互补技术结合荧光共振能量转移技术发现 ADAM10/BACE1 二元复合物主要位于早期内含体,进一步观察到 γ -分泌酶与 α - β -分泌酶二元复合物相互作用,表明 α - β -和 γ -分泌酶可能形成三元复合物^[27],这提示影响 γ -分泌酶的 Rab21 蛋白可能同时调控 α -分泌酶和 β -分泌酶。Rab8A/Rab8 是极化运输的重要调节剂,并参与反高尔基网络至基底外侧质膜的运输,突起形成和纤毛发生^[28,29]。与对照相比,来自 AD 脑组织质膜部分的 Rab8 水平显著增加^[30]。另有研究发现,沉默 *Rab1A* 也可增加 tau 蛋白分泌。Rab1A 与高尔基体膜相关,沉默 *Rab1A* 会诱导高尔基体碎裂,这表明 Rab 介导的高尔基体动力学可能参与调节 tau 蛋白分泌^[31]。Rab3 蛋白参与调控 APP 在轴突的快速运输。沉默 *Rab3A* 和 *Rab3B* 能够降低总体 APP 蛋白水平,这表明 Rab3 在 APP 的运输和维持中发挥了作用^[26]。

Ras and Rab Interactor 3 (RIN3)是 Rab5 GTPase 家族的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF),美国加州大学圣地亚哥分校医学院的吴承标课题组发现,在 AD 发病早期,RIN3 的 mRNA 水平在皮质和海马中均显著增加,这一现象先于 β -淀粉样蛋白沉积产生^[32]。RIN3 在 APP/PS1 小鼠的基底前脑胆碱能神经元中选择性上调。由于 RIN3 是 Rab5 的 GEF,因此增加的 RIN3 表达可能有助于 APP/PS1 小鼠基底前脑胆碱能神经元中 Rab5 早期内含体的增大。通过质谱分析发现, RIN3 向 Rab5 早期内含体募集了另外两个 AD 危险因素 BIN1 和 CD2AP,进而损害 APP 的运输和加工,导致具有神经元毒性的 APP-CTF 的产生增加。RIN3/BIN1 复合物的增加还可以促进 Tau 蛋白过度磷酸化。Rab5 在内含体运输、突触和突触功能

中起重要作用^[32]。它还参与了兴奋性突触传递的长期增强和抑制过程,这对于学习和记忆功能非常重要^[33,34]。Rab5 的激活可能会削弱突触功能和细胞之间的通信,导致信号传递到内含体的轴突运输减少和神经元萎缩。

在 AD 模型鼠中观察到明显增大的溶酶体聚集在一起,显示出溶酶体功能障碍。溶酶体呈现较低的 pH 值时, A β 42 可能被错误折叠成稳定的聚集体,该聚集体能够在细胞内繁殖并随后成核,并在胞外形成淀粉样斑块^[35]。最近发现,参与内含体,自噬体和溶酶体运输的 Rab7A 可以调节 tau 蛋白分泌。抑制 Rab7A 的表达后, tau 蛋白在 Thr¹⁸¹ 和 Ser⁴²² 位点的磷酸化完全被消除, Ser²⁰² 和 Ser⁴⁰⁴ 处的磷酸化也显著降低, tau 蛋白磷酸化的减少可能有助于其分泌减少。与此一致的是 Rab7A 的显性负突变和组成型活性形式的过表达分别减少和增加了 tau 蛋白分泌^[36]。AD 患者的人脑和 AD 小鼠模型脑中可以检测到 Rab7A 水平升高,且 Rab7A 和 tau 蛋白之间存在共定位现象,这进一步表明 Rab7A 可能促进 tau 蛋白在 AD 中的积累^[36]。

4.2 帕金森病

帕金森病也是一种常见的神经退行性疾病,其临床表现为运动缺陷,包括静息性震颤和肌肉僵硬^[37]。其病理特征主要是在黑质致密部中积累了由 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)组成的路易小体和多巴胺能神经元的选择性变性。约 95% 的 PD 病例为散发性,其余为家族性。 α -突触核蛋白和 LRRK2 的基因突变是引起家族性和散发性帕金森病的主要原因。人类遗传学的最新进展指出,膜运输缺陷是 PD 致病的关键途径^[38]。 α -Syn 是神经元中高度丰富的蛋白质,溶酶体过程的破坏会影响其代谢^[39]。

在 PD 动物模型中已经证明,过量的 α -syn 会损害 Rab 蛋白依赖的细胞内运输,研究发现 Rab1 的过表达可能逆转细胞内毒性,从而阻止神经元的丢失^[40]。 α -syn 的内吞与再循环可能由 Rab11A 和 Rab13 介导,同时 Rab11A, Rab13 和 Rab8B 可能也参与 α -syn 在包涵体中的清除^[41]。Dinter 等^[42]发现在 HEK293 细胞中, Rab7 的过表达能够增加 α -syn 的清除率,其效应子 FYCO1 需要活性 Rab7 才能发挥作用,继而刺激 α -突触核蛋白的降解。在飞行模

型中, Rab7 和 FYCO1 可以挽救突变体 α -syn 诱导的运动功能障碍,因此 Rab7 可以作为治疗 PD 的潜在靶点^[42]。

LRRK2 位于高尔基体、高尔基相关囊泡、内质网、线粒体和溶酶体中,是囊泡运输的一般调节器。LRRK2 可能通过调节与内含体分选相关的 Rab GTPases (即 Rab29、Rab8A、Rab10)在开关 II 区的保守苏氨酸残基处的磷酸化,进而调节货物的囊泡运输。反过来, LRRK2 激酶的活性主要受高尔基复合体内 Rab29 和内含体中与逆转录子相关的 VPS35 的调控^[43]。磷酸蛋白质组学的结果表明,包括 Rab3A、Rab29、Rab8A、Rab10、Rab12 和 Rab43 在内的几种 Rab 蛋白均是 LRRK2 的底物^[44-46]。通过 LRRK2 激酶的体外活性测定还发现, Rab GTPase 蛋白的一个子集,包括 Rab1A、Rab3C、Rab35 可以与 LRRK2 相互作用并被其磷酸化^[47]。

越来越多的证据表明,沉默内源性 LRRK2 表达导致自噬缺陷,从而使 α -syn 的异常积累,进而导致 PD 的发生^[39]。Rab29 在溶酶体应激条件下,将 LRRK2 募集到较大的溶酶体中,易位至异常的溶酶体后, LRRK2 募集其底物 Rab8 和 Rab10,并通过介导其功能性下游调节子, EH 结构域结合蛋白 1 (EHBP1)和 EHBP1 样蛋白 1 (EHBP1L1)来促进溶酶体分泌^[48]。鉴于 EHBP1 和 EHBP1L1 参与内含体和制管膜曲率的形成^[49,50],可以推测 LRRK2-Rab 途径调节溶酶体的形态。

研究证明 Rab35 是 LRRK2 的下游效应子。Rab GTPases 上的磷酸化位点突变会引起原代皮层神经元中的神经毒性和多巴胺能神经元的变性,这在 Rab35 磷酸突变体中尤为严重^[47]。韩国首尔国立大学医学院李胜在课题组在 α -syn 转基因小鼠中发现, LRRK2 激酶的抑制降低了 α -syn 的病理特征并增强了 α -syn 向溶酶体的运输^[51]。考虑到 Rab35 可以通过调节多囊泡体向质膜的运输和对接来调控分泌体的分泌^[52],推测 LRRK2-RAB35 途径的激活使 α -syn 避开了溶酶体降解途径,而是导致其进入分泌途径,从而促进了该蛋白的积累^[53]。

4.3 肌萎缩性侧索硬化症

肌萎缩性侧索硬化症是一种进行性神经系统变性疾病,主要影响大脑和脊髓中的运动神经元^[54]。

与 AD 和 PD 相似,所有 ALS 病例中有 90%是散发型的;有 10%来自家族,是由编码多种蛋白质的基因突变引起的,这些基因包括 *ALS2* (Rab5 的鸟嘌呤核苷酸交换因子), *C9orf72* (染色体 9 上的开放读码框 72), *SOD1* (超氧化物歧化酶 1), *TDP-43* (交易反应性 DNA 结合蛋白 43), *FUS* (肉瘤融合蛋白)和 *VAPB* (VAMP (小突触泡蛋白)相关的蛋白 B)等^[55~57]。

ALS 在儿童期发作是由于 *ALS2* 基因功能丧失的突变所致, *ALS2* 通过激活 Rab5 在早期内含体中的成熟发挥关键作用。ALS2 和 Rab5 相互作用可以调节神经营养蛋白的信号传导^[58]。

在 ALS 患者的运动神经元中, *C9orf72* 主要定位于 Rab5 阳性的早期内含体。在神经元细胞系和原代皮层神经元中, *C9orf72* 与 Rab1、Rab5、Rab7 和 Rab11 共定位^[57]。沉默 *C9orf72* 后, TrkB 的内吞作用被抑制,这表明这些患者的内含体运输受到损害^[59]。已有报道显示 *C9orf72* 与 Rab 蛋白的相互作用能够调节运动神经元中内含体的运输,该过程是溶酶体发生所必需。*C9orf72* 的耗竭会损害自噬,并导致聚集体的异常聚集,而聚集体是 ALS 发病的主要特征。沉默 *C9orf72* 后, LC3II: LC3I 比例显著增加,表明自噬体形成失调。

Rab1 与突变型 TDP-43, *FUS* 和 *SOD1* 广泛共定位于神经元细胞中,并且 Rab1 在散发性 ALS 患者的脊髓运动神经元中参与形成包涵体。*SOD1*、TDP-43 或 *FUS* 的突变会导致 Rab1 的定位出现错误,进而导致内质网-高尔基体网络中的蛋白质运输受损。而这些缺失可以通过 *Rab1* 的过表达来挽救^[60]。*Rab1* 的过表达对 m*SOD1*、mTDP-43 和 m*FUS* 诱导的内质网应激具有保护作用^[55]。*Rab1* 介导的内质网-高尔基体运输途径可能是 ALS 中的新型治疗靶点。

4.4 亨廷顿病

亨廷顿病是一种致命的神经退行性疾病,每 100,000 名居民中有 5~10 例患病,典型发病年龄为 30~40 岁。患者会遭受一系列复杂的精神、认知和运动障碍,直至死亡。亨廷顿病是由亨廷顿基因(*Htt*)中的聚谷氨酰胺(*polyQ*)重复扩增引起的常染色体显性遗传病。*polyQ* 重复序列的长度与发病年龄成正比,但是遗传变异和环境因素改变了这种相关性^[61]。它是由三核苷酸 CAG 在亨廷顿基因(*Htt*)基因 5'末端附

近的多态性区域发生异常扩增引起的。这种显性突变不仅耗尽了编码的亨廷顿蛋白,破坏了其生理功能,而且还产生了折叠错误的蛋白,即突变体 Htt,并导致纹状体中的中棘神经元死亡^[62]。

Rab8 GTPase 调节反面高尔基体网管状结构向质膜的运输, optineurin 是其效应子,二者形成的复合物在高尔基复合体到基底外侧质膜的极化膜运输过程中以及神经元的树突中起重要作用^[63]。*Htt* 的突变与 optineurin-Rab8 复合物的相互作用减少,从而导致网格蛋白依赖性高尔基体到溶酶体区室的运输发生改变^[64]。此外, Htt 和 HAP40(Htt 相关蛋白 40)形成的复合物是 Rab5 的效应子,可控制早期内含体的运动活性^[65]。*Rab5* 的过表达降低了 Htt 突变蛋白的聚集,而沉默 *Rab5* 会抑制内吞作用并阻断自噬,从而增加了 polyQ 的聚集^[66]。Rab11 是参与内含体再循环的 Rab 蛋白,内循环是细胞维持质膜成分的主要途径。突变体 Htt 抑制 Rab11-GDP 到 Rab11-GTP 的核苷酸交换,从而抑制 Rab11 的活性并导致细胞中转铁蛋白受体的再循环减慢。HD 患者中 Rab11 活性和内体循环功能的异常可能与除转铁蛋白外的许多关键蛋白的转运有关,并对神经元的树突和轴突产生影响^[67]。

在 HD 转基因小鼠中,观察到靠近 Htt 聚集体的神经元树突棘较少,提示树突棘损失可能是 Htt 聚集体清除率下降的早期结果。通过在海马神经元中过表达 *Rab11* 可消除表达 Htt 的原代鼠神经元中树突棘的丧失,这表明突触功能障碍与 Rab11 受损可能有早期 HD 的发病相关^[68]。

HD 与轴突运输的改变有关。在纹状体神经元中, *Htt* 的表达破坏了轴突的快速运输^[69]。在果蝇 HD 模型中, *Rab11* 的过表达能够恢复早期的突触功能障碍,包括突触前囊泡大小的减少,数量振幅的减少和诱发的突触传递以及幼虫爬行的改变等^[70]。

4.5 夏科特-玛丽-牙齿 2B 型

夏科特-玛丽-牙齿(Charcot-Marie-tooth, CMT)病是最常见的遗传性神经肌肉疾病,该病是由于几种不同基因的突变导致相似的表型。CMT 主要分为 1 类(CMT1)和 2 类(CMT2)形式。CMT1 是特征为神经传导速度降低的显性遗传性脱髓鞘神经病,而 CMT2 是特征为神经传导速度正常或略有降低的显

性遗传性轴突神经病。除了这些主要类别外, CMT 中还包括其他稀有形式^[71]。在此着重介绍直接与 Rab 相关的 CMT 疾病, 即 CMT2B 型, 其表现包括严重的感觉丧失, 远端肌肉无力以及由于反复感染引起的足部溃疡, 感染甚至截肢的频繁发生。

Rab7 中高度保守的氨基酸残基的 5 个错义突变与 CMT2B 型表型相关。Rab7 点突变引起 Rab7 蛋白水平升高或降低, 进而影响 Rab7 控制的神经营养蛋白的转运和信号传导、神经突向外生长以及神经元迁移^[20,72]。由于神经营养蛋白受体的内吞作用和逆行轴突运输对于神经营养蛋白信号的传导和控制神经元的分化、可塑性和存活至关重要, 因此神经营养蛋白运输障碍可能会导致严重的神经变性^[73,74]。

在一名 CMT2B 患者腓肠神经活检中, 发现 Rab7 效应子-Rab 相互作用溶酶体蛋白(Rab interacting lysosomal protein, RILP)被下调, 导致受体降解和信号衰减。RILP 不仅是晚期内体/溶酶体的正常分布所必需的, 而且是晚期内体腔内囊泡的形成所必需的^[75,76]。但是, GTP 水解不足可能会导致 Rab7 突变体隔离 RILP, 从而降低 RILP 作用于其他方面(如内含体)的能力。由于 Rab7 是普遍存在的 RabGTPase, 因此这种罕见疾病也显示了其神经元对膜运输的变化具有敏感性的特点。

5 Rab GTPases 介导线粒体和星形胶质细胞的功能

Rab GTPase 介导的膜运输与神经退行性疾病的关联是多种多样的。在神经退行性疾病中, 在受损线粒体吞噬过程中 Rab 蛋白同样发挥重要的调控作用。线粒体的状态直接影响神经元的发育、功能和存活。神经元是长寿细胞, 在整个生命周期中都存在, 因此更容易受到线粒体功能障碍引起的累积损伤的影响。在 AD 患者神经元内的异常溶酶体中, 发现了未消化的受损线粒体^[77]。在 PD 的发病机理中 LRRK2、 α -Syn 会损害线粒体和线粒体功能, 因此造成的线粒体受损是必然的。ALS 的致病基因涉及线粒体和线粒体调控基因(如 *OPTN*、Ser/Thr 蛋白激酶(*Tbk1*)、*VCP* 和超氧化物歧化酶 1 (*SOD-1*))^[78]。功能障碍线粒体的积累已成为患者和动物模型中受

累神经元的共同特征, 可能出现在明显的认知缺陷之前。

Rab7 的活性受两个 Rab7 GAPs (*TBC1D15* 和 *TBC1D17*)的调控, 同时 Rab7 也被募集到线粒体外膜, 在那里动员囊泡以建立自噬体。*TBC1D15* 和 *TBC1D17* 的耗尽会导致 Rab7 在线粒体上积累, 并导致自噬体样结构异常积累, 从而延迟并阻碍受损线粒体的清除^[79,80]。这些 GAPs 在空间上控制 Rab7 活性, Rab7 活性本身控制了囊泡向自噬体膜的募集。处于其 GTP 结合活性状态的 Rab32 参与线粒体的分裂^[81]。Rab35 促进自噬受体 NDP52 的募集以及与泛素的结合, 从而促进异种吞噬、线粒体吞噬和自噬体的成熟^[82]。

许多研究表明 AD、PD 和 HD 等神经退行性疾病的发病机制中存在星形胶质细胞的功能异常, 并伴有 Rab 蛋白水平的变化。神经炎症是所有神经退行性疾病的重要组成部分, 其中小胶质细胞和星形胶质细胞通过释放多种促炎和抗炎细胞因子来发挥双向作用^[83,84]。小胶质细胞可以通过介导神经炎症调节大脑免疫, 并参与突触的连接和重塑; 然而在 AD 早期小胶质细胞可以介导突触的异常丧失进而促进病理进程^[85]。星形胶质细胞是大脑中存在较为丰富的细胞, 可维持神经递质的稳态, 引导突触的形成和成熟, 调节活性氧和血脑屏障^[86-88]。神经炎症和缺血可诱导出两种不同类型的反应性星形胶质细胞, 称为 A1 和 A2 反应性星形胶质细胞。A1 反应性星形胶质细胞的上调可能是有害的, 而 A2 反应性星形胶质细胞的上调可能是有益的^[89]。此外, 衰老的星形胶质细胞具有神经炎症 A1 样反应性星形胶质细胞的反应性表型。除了释放有效的神经毒素外, A1 星形胶质细胞还能促进新突触的形成, 并导致中枢神经系统神经元的兴奋功能降低。除了星形胶质细胞反应性状态的改变外, 星形胶质细胞中可能还会发生其他转录和功能性变化, 这可以解释正常衰老过程中认知能力下降这一现象^[90], 而在 PD 模型中抑制 A1 星形胶质细胞的活性具有保护作用^[91]。

研究发现, 在 AD 中, 星形胶质细胞是大脑在生理条件下表达 *ApoE* 的主要细胞, 星形胶质细胞参与 $A\beta$ 摄取和降解^[92,93]。在 AD 早期阶段, BACE1 活性增加伴随着 BACE2 活性的相应增加, BACE2

主要定位于星形胶质细胞中^[94]。在 PD 中,从神经元释放的 α -Syn 被星形胶质细胞吸收,进而影响其线粒体的完整性并导致神经毒性的产生^[95-97]。研究发现星形胶质细胞在神经退行性疾病的病理性扩散中具有潜在的协同作用^[98]。在 HD 中,随着疾病进展会增加相关星形细胞的活性,进而导致 Htt 的聚集^[99,100]。在 ALS 中,星形胶质细胞显示出毒性表型,引起运动神经元变性。Rab31 在表皮生长因子受体转运至晚期内含体的运输中发挥作用^[101], *Rab31* 沉默研究引起的 EGFR 信号转导增加可能会阻碍培养物中星形胶质细胞的完全发育,从而导致存活的星形胶质细胞百分比降低^[102]。

在促炎条件下,智利大学 Quest 等^[103]通过生物信息学发现,反应性星形胶质细胞中 Rab 的内吞途径发生了改变,其有利于蛋白水解的回收。特别是, Rab4、Rab5 和 Rab7 的蛋白表达水平发生变化。另一方面,这种促炎环境增加了 *Rab5-GTP* 和 *Rac1-GTP* 的表达,并降低了 Rab7-GTP 的负荷。在促炎环境中,从早期(Rab5)到晚期内含体(Rab7)的货物运输也发生了变化。通过分析晚期和早期内体组分中的低密度脂蛋白 LDL (注定要降解的货物)的分布,研究人员观察到 LDL 保留在 TNF α 刺激的细胞的外围,这表明由 Rab7 所介导的溶酶体降解能力下调^[103]。在神经退行性疾病和脑损伤中,星形胶质细胞活化

涉及 Rab 依赖性途径的分子机制尚待研究。

6 结语与展望

本文主要分析了一些 Rab 蛋白在神经类疾病中的运输和信号传导中的变化,Rab 蛋白的异常表达、活性改变或定位错误可能与多种神经类疾病如(AD、PD 和 HD)的致病机制有关(表 1)。参与内吞降解途径的 Rab7A 可以调节 tau 蛋白的分泌。Rab11 和 Rab21 可以通过影响 BACE1 或 PS1 的定位进而影响 A β 的产生。Rab35 可以促进 α -syn 的分泌。沉默 *Rab5* 加 htt 突变蛋白的聚集。在 ALS 和 CMT2B 中, Rab7 参与调节轴突运输以及内吞途径,神经营养蛋白的信号传导。Rab 蛋白主要通过调节内吞途径来影响蛋白聚集体的产生。另一方面,神经退行性疾病的致病机制,即线粒体和星形胶质细胞的功能异常也与 Rab 蛋白水平的改变密切相关。线粒体功能障碍发生在神经退行性疾病的早期阶段,是造成神经元死亡的重要原因。线粒体功能障碍的出现和加重可能是由病理过程发展中涉及的许多因素造成的。研究与受损线粒体自噬调节的相关 Rab 蛋白并分析 Rab 蛋白在其中的调节途径对神经退行性疾病的早期诊断将会有很大帮助。

星形胶质细胞在神经退行性疾病中的作用机制

表 1 神经退行性疾病中的 Rab 蛋白及其功能

Table 1 Rab proteins and their functions in neurodegenerative diseases

名称	功能	影响的神经退行性疾病
Rab 1A	调节从内质网(ER)到高尔基体室以及细胞表面的囊泡蛋白运输	AD、PD
Rab 3	参与胞吐作用,在神经递质释放和突触可塑性中起关键作用	AD、PD
Rab 5	介导货物从质膜到早期内含体的运输并充当早期内含体的标记物,在内含体运输中、突触和突触功能中起重要作用	AD、ALS、HD
Rab 7	调节货物从早期到晚期内含体的运输并充当晚期内含体的标记;控制神经营养蛋白受体的逆行轴突运输	AD、PD、ALS、CMT2B
Rab 8	是极化运输的重要调节剂,并参与反高尔基网络至基底外侧质的膜运输,突起形成和纤毛发生	AD、PD、HD
Rab 10	调节小泡运输,参与反高尔基网络、内质网到基底膜的组织	AD、PD
Rab 11	与再循环内含体有关,控制着反高尔基网络与内吞在循环室或质膜之间的物质运输	AD、PD、ALS、HD
Rab 13	与生物合成和内含体再循环途径有关	PD
Rab 21	在内吞和自噬中发挥作用	AD
Rab 29	与溶酶体相关细胞器生物发生相关	PD
Rab 31	在表皮生长因子受体转运至晚期内含体的运输中发挥作用	与星形胶质细胞相关
Rab 35	控制货物从早期内含体、循环内含体直接返回质膜的快速回收	PD、线粒体相关

是目前的研究热点, Rab 蛋白在其中的作用尚不清楚。星形胶质细胞对于维持脑稳态和保护神经元至关重要。星形胶质细胞中的溶酶体降解能力不足, 与包括 PD 在内的各种神经退行性疾病的发病机理有关。阻止或者减少 A1 反应性星形胶质细胞的形成可以减缓神经退行性疾病的病理进程。在成年啮齿动物的大脑中, *Rab31* 仅在神经胶质纤维酸性蛋白阳性星形胶质细胞中表达^[101]。Rab 蛋白作为星形胶质细胞的生物标志物, 具有作为神经退行性疾病诊断工具的巨大潜力。

尽管已经非常深入地研究了几种 Rab 蛋白, 但是 Rab 蛋白家族仍有巨大的研究潜力, Rab 蛋白在中枢神经系统不同组织中的特殊作用至关重要。神经退行性疾病是一些常见功能障碍导致的具有不同病理特征性疾病。Rab 蛋白在不同的神经退行性疾病中显示出不同的调节作用, 但是目前尚不清楚是 Rab 蛋白的变化引起功能障碍还是功能障碍导致 Rab 蛋白水平发生变化。发现和研究这些潜在的常见机制可以使我们更加了解神经元存活的基本要求, 为深入探究这几种神经类疾病的病理学机制奠定基础, 同时为开发有效的治疗策略开辟新的道路。

参考文献(References):

- [1] GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18(1): 88-106. [DOI]
- [2] Jia L, Quan M, Fu Y, Zhao T, Li Y, Wei C, Tang Y, Qin Q, Wang F, Qiao Y, Shi S, Wang YJ, Du Y, Zhang J, Zhang J, Luo B, Qu Q, Zhou C, Gauthier S, Jia J. Group for the Project of Dementia Situation in China Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 81-92. [DOI]
- [3] Brennwald P, Novick P. Interactions of three domains distinguishing the Ras-related GTP-binding proteins Ypt1 and Sec4. *Nature*, 1993, 362(6420): 560-563. [DOI]
- [4] Iakovenko A, Rostkova E, Merzlyak E, Hillebrand AM, Thomä NH, Goody RS, Alexandrov K. Semi-synthetic Rab proteins as tools for studying intermolecular interactions. *Febs Lett*, 2000, 468(2): 155-158. [DOI]
- [5] Milburn MV, Tong L, deVos AM, Brünger A, Yamaizumi Z, Nishimura S, Kim SH. Molecular switch for signal transduction: structural differences between active and inactive forms of protooncogenic ras proteins. *Science*, 1990, 247(4945): 939-945. [DOI]
- [6] Guadagno NA, Progida C. Rab GTPases: switching to human diseases. *Cells*, 2019, 8(8): 909. [DOI]
- [7] Seabra MC, Wasmeier C. Controlling the location and activation of Rab GTPases. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16(4): 451-457. [DOI]
- [8] Lin L, Shi AB. Endocytic recycling pathways and the regulatory mechanisms. *Hereditas(Beijing)*, 2019, 41(6): 451-468.
林珑, 史岸冰. 细胞内吞循环运输通路及其分子调控机制. *遗传*, 2019, 41(6): 451-468. [DOI]
- [9] Stoorvogel W, Strous GJ, Geuze HJ, Oorschot V, Schwartz AL. Late endosomes derive from early endosomes by maturation. *Cell*, 1991, 65(3): 417-427. [DOI]
- [10] Bucci C, Parton RG, Mather I H, Stunnenberg H, Simons K, Hoflack B, Zerial M. The small GTPase rab5 functions as a regulatory factor in the early endocytic pathway. *Cell*, 1992, 70(5): 715-728. [DOI]
- [11] Feng Y, Press B, Wandinger-Ness A. Rab 7: an important regulator of late endocytic membrane traffic. *J Cell Biol*, 1995, 131(6 Pt 1): 1435-1452. [DOI]
- [12] Kouranti I, Sachse M, Arouche N, Goud B, Echard A. Rab35 regulates an endocytic recycling pathway essential for the terminal steps of cytokinesis. *Curr Biol*, 2006, 16(17): 1719-1725. [DOI]
- [13] Daro E, van der Sluijs P, Galli T, Mellman I. Rab4 and cellubrevin define different early endosome populations on the pathway of transferrin receptor recycling. *P Natl Acad Sci Usa*, 1996, 93(18): 9559-9564. [DOI]
- [14] Ullrich O, Reinsch S, UrbéS, Zerial M, Parton RG. Rab11 regulates recycling through the pericentriolar recycling endosome. *J Cell Biol*, 1996, 135(4): 913-924. [DOI]
- [15] Gunawardena S, Her LS, Brusch RG, Laymon RA, Niesman IR, Gordesky-Gold B, Sintasath L, Bonini NM, Goldstein LSB. Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in *Drosophila*. *Neuron*, 2003, 40(1): 25-40. [DOI]
- [16] Stokin GB, Lillo C, Falzone TL, Brusch RG, Rockenstein E, Mount SL, Raman R, Davies P, Masliah E, Williams DS, Goldstein LSB. Axonopathy and transport

- deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Science*, 2005, 307(5713): 1282–1288. [DOI]
- [17] Dulubova I, Lou XI, Lu J, Huryeva I, Alam A, Schneggenburger R, Südhof TC, Rizo J. A Munc13/RIM/Rab3 tripartite complex: from priming to plasticity? *Embo J*, 2005, 24(16): 2839–2850. [DOI]
- [18] Szodorai A, Kuan YH, Hunzelmann S, Engel U, Sakane A, Sasaki T, Takai Y, Kirsch J, Müller U, Beyreuther K, Brady S, Morfini G, Kins S. APP anterograde transport requires Rab3A GTPase activity for assembly of the transport vesicle. *J Neurosci*, 2009, 29(46): 14534–14544. [DOI]
- [19] Zhang K, Kenan RFB, Osakada Y, Xu W, Sinit RS, Chen L, Zhao XB, Chen JY, Cui BX, Wu CB. Defective axonal transport of Rab7 GTPase results in dysregulated trophic signaling. *J Neurosci*, 2013, 33(17): 7451–7462. [DOI]
- [20] Deinhardt K, Salinas S, Verastegui C, Watson R, Worth D, Hanrahan S, Bucci C, Schiavo G. Rab5 and Rab7 control endocytic sorting along the axonal retrograde transport pathway. *Neuron*, 2006, 52(2): 293–305. [DOI]
- [21] Binotti B, Pavlos NJ, Riedel D, Wenzel D, Vorbrüggen G, Schalk AM, Kühnel K, Boyken J, Erck C, Martens H, Chua JJE, Jahn R. The GTPase Rab26 links synaptic vesicles to the autophagy pathway. *eLife*, 2015, 4: e05597. [DOI]
- [22] Flament S, Delacourte A, Verny M, Hauw JJ, Javoy-Agid F. Abnormal Tau proteins in progressive supranuclear palsy. Similarities and differences with the neurofibrillary degeneration of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol*, 1991, 81(6): 591–596. [DOI]
- [23] Buggia-Prevot V, Fernandez CG, Riordan S, Vetrivel KS, Roseman J, Waters J, Bindokas VP, Vassar R, Thinakaran G. Axonal BACE1 dynamics and targeting in hippocampal neurons: A role for Rab11 GTPase. *Mol Neurodegener*, 2014, 9: 1. [DOI]
- [24] Udayar V, Buggia-Prevot V, Guerreiro RL, Siegel G, Rambabu N, Soohoo AL, Ponnusamy M, Siegenthaler B, Bali J, Simons M, Ries J, Puthenveedu MA, Hardy J, Thinakaran G, Rajendran L. A paired RNAi and RabGAP overexpression screen identifies Rab11 as a regulator of β -amyloid production. *Cell Rep*, 2013, 5(6): 1536–1551. [DOI]
- [25] Sun ZZ, Xie YJ, Chen YT, Yang QH, Quan ZZ, Dai RJ, Qing H. Rab21, a novel PS1 interactor, regulates γ -secretase activity via PS1 subcellular distribution. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 3841–3855. [DOI]
- [26] Udayar V, Buggia-Prevot V, Guerreiro RL, Siegel G, Rambabu N, Soohoo AL, Ponnusamy M, Siegenthaler B, Bali J, Simons M, Ries J, Puthenveedu MA, Hardy J, Thinakaran G, Rajendran L. A paired RNAi and RabGAP overexpression screen identifies Rab11 as a regulator of β -amyloid production. *Cell Rep*, 2013, 5(6): 1536–1551. [DOI]
- [27] Wang X, Pei G. Visualization of alzheimer's disease related α - β - γ -secretase ternary complex by bimolecular fluorescence complementation based fluorescence resonance energy transfer. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 431. [DOI]
- [28] Huber LA, Pimplikar S, Parton RG, Virta H, Zerial M, Simons K. Rab8, a small GTPase involved in vesicular traffic between the TGN and the basolateral plasma membrane. *J Cell Biol*, 1993, 123(1): 35–45. [DOI]
- [29] Nachury MV, Loktev AV, Zhang QH, Westlake CJ, Peränen J, Merdes A, Slusarski DC, Scheller RH, Bazan JF, Sheffield VC, Jackson PK. A core complex of BBS proteins cooperates with the GTPase Rab8 to promote ciliary membrane biogenesis. *Cell*, 2007, 129(6): 1201–1213. [DOI]
- [30] Shimohama S, Kamiya S, Taniguchi T, Sumida Y, Fujimoto S. Differential involvement of small G proteins in Alzheimer's disease. *Int J Mol Med*, 1999, 3(6): 597–600. [DOI]
- [31] Mohamed NV, Desjardins A, Leclerc N. Tau secretion is correlated to an increase of Golgi dynamics. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178288. [DOI]
- [32] Shen R, Zhao XB, He L, Ding YB, Xu W, Lin SZ, Fang S, Yang WL, Sung KJ, Spencer B, Rissman RA, Lei M, Ding JQ, Wu CB. Upregulation of RIN3 induces endosomal dysfunction in Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 26. [DOI]
- [33] Brown TC, Tran IC, Backos DS, Esteban JA. NMDA receptor-dependent activation of the small GTPase Rab5 drives the removal of synaptic AMPA receptors during hippocampal LTD. *Neuron*, 2005, 45(1): 81–94. [DOI]
- [34] Deininger K, Eder M, Kramer ER, Ziegglänsberger W, Dodt HU, Dornmair K, Colicelli J, Klein R. The Rab5 guanylate exchange factor Rin1 regulates endocytosis of the EphA4 receptor in mature excitatory neurons. *P Natl Acad Sci Usa*, 2008, 105(34): 12539–12544. [DOI]
- [35] Hu XY, Crick SL, Bu GJ, Frieden C, Pappu RV, Lee JM. Amyloid seeds formed by cellular uptake, concentration, and aggregation of the amyloid-beta peptide. *Proc Natl*

- Acad Sci USA*, 2009, 106(48): 20324–20329. [DOI]
- [36] Rodriguez L, Mohamed NV, Desjardins A, Lippé R, Fon EA, Leclerc N. Rab7A regulates tau secretion. *J Neurochem*, 2017, 141(4): 592–605. [DOI]
- [37] Wissel BD, Dwivedi AK, Merola A, Chin D, Jacob C, Duker AP, Vaughan JE, Lovera L, LaFaver K, Levy A, Lang AE, Morgante F, Nirenberg MJ, Stephen C, Sharma N, Romagnolo A, Lopiano L, Balint B, Yu XX, Bhatia KP, Espay AJ. Functional neurological disorders in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(6): 566–571. [DOI]
- [38] Hur EM, Jang EH, Jeong GR, Lee BD. LRRK2 and membrane trafficking: nexus of Parkinson's disease. *BMB Rep*, 2019, 52(9): 533–539. [DOI]
- [39] Schapansky J, Khasnavis S, DeAndrade MP, Nardozzi JD, Falkson SR, Boyd JD, Sanderson JB, Bartels T, Melrose HL, LaVoie MJ. Familial knockin mutation of LRRK2 causes lysosomal dysfunction and accumulation of endogenous insoluble α -synuclein in neurons. *Neurobiol Dis*, 2018, 111: 26–35. [DOI]
- [40] Fleming J, Outeiro TF, Slack M, Lindquist SL, Bulawa CE. detection of compounds that rescue Rab1-synuclein toxicity. *Methods Enzymol*, 2008, 439: 339–351. [DOI]
- [41] Gonçalves SA, Macedo D, Raquel H, Simões PD, Giorgini F, Ramalho JS, Barral DC, Moita LF, Outeiro TF. ShRNA-based screen identifies endocytic recycling pathway components that act as genetic modifiers of alpha-synuclein aggregation, secretion and toxicity. *PLoS Genet*, 2016, 12(4): e1005995. [DOI]
- [42] Dinter E, Saridakis T, Nippold M, Plum S, Diederichs L, Komnig D, Fensky L, May C, Marcus K, Voigt A, Schulz JB, Falkenburger BH. Rab7 induces clearance of α -synuclein aggregates. *J Neurochem*, 2016, 138(5): 758–774. [DOI]
- [43] Vilarinho-Güell C, Wider C, Ross OA, Dachselt JC, Kachergus JM, Lincoln SJ, Soto-Ortolaza AI, Cobb SA, Wilhoite GJ, Bacon JA, Behrouz B, Melrose HL, Hentati E, Puschmann A, Evans DM, Conibear E, Wasserman WW, Aasly JO, Burkhardt PR, Djaldetti R, Ghika J, Hentati F, Krygowska-Wajs A, Lynch T, Melamed E, Rajput A, Rajput AH, Solida A, Wu RM, Uitti RJ, Wszolek ZK, Vingerhoets F, Farrer MJ. VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet*, 2011, 89(1): 162–167. [DOI]
- [44] Liu ZY, Bryant N, Kumaran R, Beilina A, Abeliovich A, Cookson MR, West AB. LRRK2 phosphorylates membrane-bound Rabs and is activated by GTP-bound Rab7L1 to promote recruitment to the trans-Golgi network. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(2): 385–395. [DOI]
- [45] Steger M, Tonelli F, Ito G, Davies P, Trost M, Vetter M, Wachter S, Lorentzen E, Duddy G, Wilson S, Baptista MA, Fiske BK, Fell MJ, Morrow JA, Reith AD, Alessi DR, Mann M. Phosphoproteomics reveals that Parkinson's disease kinase LRRK2 regulates a subset of Rab GTPases. *eLife*, 2016, 5: e12813. [DOI]
- [46] Steger M, Diez F, Dhekne HS, Lis P, Nirujogi RS, Karayel O, Tonelli F, Martinez TN, Lorentzen E, Pfeffer SR, Alessi DR, Mann M. Systematic proteomic analysis of LRRK2-mediated Rab GTPase phosphorylation establishes a connection to ciliogenesis. *eLife*, 2017, 6: e31012. [DOI]
- [47] Jeong GR, Jang EH, Bae JR, Jun S, Kang HC, Park CH, Shin JH, Yamamoto Y, Tanaka-Yamamoto K, Dawson VL, Dawson TM, Hur EM, Lee BD. Dysregulated phosphorylation of Rab GTPases by LRRK2 induces neurodegeneration. *Mol Neurodegener*, 2018, 13: 8. [DOI]
- [48] Eguchi T, Kuwahara T, Sakurai M, Komori T, Fujimoto T, Ito G, Yoshimura SI, Harada A, Fukuda M, Koike M, Iwatsubo T. LRRK2 and its substrate Rab GTPases are sequentially targeted onto stressed lysosomes and maintain their homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(39): E9115–E9124. [DOI]
- [49] Nakajo A, Yoshimura S, Togawa H, Kunii M, Iwano T, Izumi A, Noguchi Y, Watanabe A, Goto A, Sato T, Harada A. EHBP1L1 coordinates Rab8 and Bin1 to regulate apical-directed transport in polarized epithelial cells. *Journal of Cell Biology*, 2016, 212(3): 297–306. [DOI]
- [50] Wang P, Liu H, Wang Y, Liu O, Zhang J, Gleason A, Yang ZR, Wang H, Shi AB, Grant BD. RAB-10 promotes EHBP-1 bridging of filamentous actin and tubular recycling endosomes. *PLoS Genet*, 2016, 12: e1006093. [DOI]
- [51] Bae EJ, Kim DK, Kim C, Mante M, Adame A, Rockenstein E, Ulusoy A, Klinkenberg M, Jeong GR, Bae JR, Lee C, Lee HeJ, Lee BD, Monte DAD, Masliah E, Lee SJ. LRRK2 kinase regulates α -synuclein propagation via RAB35 phosphorylation. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3465. [DOI]
- [52] Hsu C, Morohashi Y, Yoshimura S, Manrique-Hoyos N, Jung S, Lauterbach MA, Bakhti M, Grønborg M, Möbius W, Rhee J, Barr FA, Simons M. Regulation of exosome secretion by Rab35 and its GTPase-activating

- proteins TBC1D10A–C. *Journal of Cell Biology*, 189, 223–232 (2010), 2010. [DOI]
- [53] Bae EJ, Lee SJ. The LRRK2-RAB axis in regulation of vesicle trafficking and α -synuclein propagation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(3): 165632. [DOI]
- [54] Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, Pagani W, Lodin D, Orozco G, Chinae A. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int*, 2015, 6: 171. [DOI]
- [55] Soo KY, Halloran M, Sundaramoorthy V, Parakh S, Toth RP, Southam KA, McLean CA, Lock P, King A, Farg MA, Atkin JD. Rab1-dependent ER-Golgi transport dysfunction is a common pathogenic mechanism in SOD1, TDP-43 and FUS-associated ALS. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(5): 679–697. [DOI]
- [56] Tsuda H, Han SM, Yang YF, Tong C, Lin YQ, Mohan K, Haueter C, Zoghbi A, Harati Y, Kwan J, Miller MA, Bellen HJ. The amyotrophic lateral sclerosis 8 protein VAPB is cleaved, secreted, and acts as a ligand for Eph receptors. *Cell*, 2008, 133(6): 963–977. [DOI]
- [57] Farg MA, Sundaramoorthy V, Sultana JM, Yang S, Atkinson RA, Levina V, Halloran MA, Gleeson PA, Blair IP, Soo KY, King AE, Atkin JD. C9ORF72, implicated in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(13): 3579–3595. [DOI]
- [58] Topp JD, Gray NW, Gerard RD, Horazdovsky BF. Alsln is a Rab5 and Rac1 guanine nucleotide exchange factor. *J Biol Chem*, 2004, 279(23): 24612–24623. [DOI]
- [59] Farg MA, Sundaramoorthy V, Sultana JM, Yang S, Atkinson RA, Levina V, Halloran MA, Gleeson PA, Blair IP, Soo KY, King AE, Atkin JD. C9ORF72, implicated in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(13): 3579–3595. [DOI]
- [60] Deshpande M, Feiger Z, Shilton AK, Luo CC, Silverman E, Rodal AA. Role of BMP receptor traffic in synaptic growth defects in an ALS model. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(19): 2898–2910. [DOI]
- [61] Djoussé L, Knowlton B, Hayden M, Almqvist EW, Brinkman R, Ross C, Margolis R, Rosenblatt A, Durr A, Dode C, Morrison PJ, Novelletto A, Frontali M, Trent RJA, McCusker E, Gómez-Tortosa E, Mayo D, Jones R, Zanko A, Nance M, Abramson R, Suchowersky O, Paulsen J, Harrison M, Yang Q, Cupples LA, Gusella JF, MacDonald ME, Myers RH. Interaction of normal and expanded CAG repeat sizes influences age at onset of Huntington disease. *Am J Med Genet A*, 2003, 119A(3): 279–282. [DOI]
- [62] Graham SF, Kumar PK, Bjorndahl T, Han B, Yilmaz A, Sherman E, Bahado-Singh RO, Wishart D, Mann D, Green BD. Metabolic signatures of Huntington's disease (HD): ^1H NMR analysis of the polar metabolome in post-mortem human brain. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9): 1675–1684. [DOI]
- [63] Sahlender DA, Roberts RC, Arden SD, Spudich G, Taylor MJ, Luzio JP, Kendrick-Jones J, Buss F. Optineurin links myosin VI to the Golgi complex and is involved in Golgi organization and exocytosis. *J Cell Biol*, 2005, 169(2): 285–295. [DOI]
- [64] del Toro D, del Toro D, Alberch J, Lázaro-Díéguez F, Martín-Ibáñez R, Xifró X, Egea G, Canals JM. Mutant huntingtin impairs post-Golgi trafficking to lysosomes by delocalizing optineurin/Rab8 complex from the Golgi apparatus. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(5): 1478–1492. [DOI]
- [65] Pal A, Severin F, Lommer B, Shevchenko A, Zerial M. Huntingtin-HAP40 complex is a novel Rab5 effector that regulates early endosome motility and is up-regulated in Huntington's disease. *J Cell Biol*, 2006, 172(4): 605–618. [DOI]
- [66] Ravikumar B, Imarisio S, Sarkar S, O'Kane CJ, Rubinsztein DC. Rab5 modulates aggregation and toxicity of mutant huntingtin through macroautophagy in cell and fly models of Huntington disease. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 10): 1649–1660. [DOI]
- [67] Li XY, Standley C, Sapp E, Valencia A, Qin ZH, Kegel KB, Yoder J, Comer-Tierney LA, Esteves M, Chase K, Alexander J, Masso N, Sobin L, Bellve K, Tuft R, Lifshitz L, Fogarty K, Aronin N, DiFiglia M. Mutant huntingtin impairs vesicle formation from recycling endosomes by interfering with Rab11 activity. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(22): 6106–6116. [DOI]
- [68] Richards P, Didszun C, Campesan S, Simpson A, Horley B, Young KW, Glynn P, Cain K, Kyriacou CP, Giorgini F, Nicotera P. Dendritic spine loss and neurodegeneration is rescued by Rab11 in models of Huntington's disease. *Cell Death Differ*, 2011, 18(2): 191–200. [DOI]
- [69] Her LS, Goldstein LSB. Enhanced sensitivity of striatal neurons to axonal transport defects induced by mutant huntingtin. *J Neurosci*, 2008, 28(50): 13662–13672. [DOI]
- [70] Richards P, Didszun C, Campesan S, Simpson A, Horley

- B, Young KW, Glynn P, Cain K, Kyriacou CP, Giorgini F, Nicotera P. Dendritic spine loss and neurodegeneration is rescued by Rab11 in models of Huntington's disease. *Cell Death and Differentiation*, 2011, 18(2): 191–200. [DOI]
- [71] De Luca A, Progida C, Spinosa MR, Alifano P, Bucci C. Characterization of the Rab7K157N mutant protein associated with Charcot–Marie–Tooth type 2B. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 372(2): 283–287. [DOI]
- [72] Saxena S, Bucci C, Weis J, Krüttgen A. The small GTPase Rab7 controls the endosomal trafficking and neuritogenic signaling of the nerve growth factor receptor TrkA. *J Neurosci*, 2005, 25(47): 10930–10940. [DOI]
- [73] Bronfman, FC, Escudero CA, Weis J, Krüttgen A. Endosomal transport of neurotrophins: roles in signaling and neurodegenerative diseases. *Dev Neurobiol*, 2007, 67(9): 1183–1203. [DOI]
- [74] Moises T, Dreier A, Flohr S, Esser M, Brauers E, Reiss K, Merken D, Weis J, Krüttgen A. Tracking TrkA's trafficking: NGF receptor trafficking controls NGF receptor signaling. *Mol Neurobiol*, 2007, 35(2): 151–159. [DOI]
- [75] Progida C, Cogli L, Piro F, De Luca A, Bakke O, Bucci C. Rab7b controls trafficking from endosomes to the TGN. *J Cell Sci*, 2010, 123(9): 1480. [DOI]
- [76] Progida C, Malerød L, Stuffers S, Brech A, Bucci C, Stenmark H. RILP is required for the proper morphology and function of late endosomes. *J Cell Sci*, 2007, 120(21): 3729–3737. [DOI]
- [77] Ye X, Sun XQ, Starovoytov V, Cai Q. Parkin-mediated mitophagy in mutant hAPP neurons and Alzheimer's disease patient brains. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(10): 2938–2951. [DOI]
- [78] Moore AS, Holzbaur ELF. Dynamic recruitment and activation of ALS-associated TBK1 with its target optineurin are required for efficient mitophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(24): E3349–E3358. [DOI]
- [79] Yamano K, Fogel AI, Wang CX, van der Bliek AM, Youle RJ. Mitochondrial Rab GAPs govern autophagosome biogenesis during mitophagy. *eLife*, 2014, 3: e01612. [DOI]
- [80] Yamano K, Wang CX, Sarraf SA, Münch C, Kikuchi R, Noda NN, Hizukuri Y, Kanemaki MT, Harper W, Tanaka K, Matsuda N, Youle RJ. Endosomal Rab cycles regulate Parkin-mediated mitophagy. *eLife*, 2018, 7: e31326. [DOI]
- [81] Alto NM, Soderling J, Scott JD. Rab32 is an A-kinase anchoring protein and participates in mitochondrial dynamics. *J Cell Biol*, 2002, 158(4): 659–668. [DOI]
- [82] Minowa-Nozawa A, Nozawa T, Okamoto-Furuta K, Kohda H, Nakagawa I. Rab35 GTPase recruits NDP52 to autophagy targets. *The EMBO Journal*, 2017, 36(18): 2790–2807. [DOI]
- [83] Minkiewicz J, de Rivero Vaccari JP, Keane RW. Human astrocytes express a novel NLRP2 inflammasome. *Glia*, 2013, 61(7): 1113–1121. [DOI]
- [84] Koenigsnecht J, Landreth G. Microglial phagocytosis of fibrillar beta-amyloid through a beta1 integrin-dependent mechanism. *J Neurosci*, 2004, 24(44): 9838–9846. [DOI]
- [85] Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li SM, Ramakrishnan S, Merry KM, Shi QQ, Rosenthal A, Barres BA, Lemere CA, Selkoe DJ, Stevens B. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science (New York, N.Y.)*, 2016, 352(6286): 712–716. [DOI]
- [86] Diniz LP, Almeida JC, Tortelli V, Vargas Lopes C, Setti-Perdigão P, Stipursky J, Kahn SA, Romão LF, de Miranda J, Alves-Leon SV, de Souza JM, Castro NG, Panizzutti R, Gomes FC. Astrocyte-induced synaptogenesis is mediated by transforming growth factor β signaling through modulation of D-serine levels in cerebral cortex neurons. *J Biol Chem*, 2012, 287(49): 41432–41445. [DOI]
- [87] Drukarch B, Schepens E, Stoof JC, Langeveld CH, Van Muiswinkel FL. Astrocyte-enhanced neuronal survival is mediated by scavenging of extracellular reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*, 1998, 25(2): 217–220. [DOI]
- [88] Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. *Nature*, 2004, 431(7005): 195–199. [DOI]
- [89] Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity*, 2017, 46(6): 957–967. [DOI]
- [90] Clarke LE, Liddelow SA, Chakraborty C, Münch AE, Heiman M, Barres BA. Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(8): E1896–E1905. [DOI]
- [91] Yun SP, Kam T, Panicker N, Kim S, Oh Y, Park J, Kwon S, Park YJ, Karuppagounder SS, Park H, Kim S, Oh N, Kim NA, Lee S, Brahmachari S, Mao XB, Lee JH, Kumar M, An D, Kang S, Lee Y, Lee KC, Na DH, Kim D, Lee SH, Roschke VV, Liddelow SA, Mari Z, Barres

- BA, Dawson VL, Lee S, Dawson TM, Ko HS. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. *Nat Med*, 2018, 24(7): 931–938. [DOI]
- [92] Koistinaho M, Lin SZ, Wu X, Esterman M, Koger D, Hanson J, Higgs R, Liu F, Malkani S, Bales KR, Paul SM. Apolipoprotein E promotes astrocyte colocalization and degradation of deposited amyloid-beta peptides. *Nat Med*, 2004, 10(7): 719–726. [DOI]
- [93] Lin YT, Seo J, Gao F, Feldman HM, Wen HL, Penney J, Cam HP, Gjoneska E, Raja WK, Cheng J, Rueda R, Kritskiy O, Abdurrob F, Peng ZY, Milo B, Yu CJ, Elmsaouri S, Dey D, Ko T, Yankner BA, Tsai LH. APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types. *Neuron*, 2018, 98(6): 1141–1154.e7. [DOI]
- [94] Holler CJ, Webb RL, Laux AL, Beckett TL, Niedowicz DM, Ahmed RR, Liu YX, Simmons CR, Dowling ALS, Spinelli A, Khurgel M, Estus S, Head E, Hersh LB, Murphy MP. BACE2 expression increases in human neurodegenerative disease. *Am J Pathol*, 2012, 180(1): 337–350. [DOI]
- [95] Lindström V, Gustafsson G, Sanders LH, Howlett EH, Sigvardson J, Kasrayan A, Ingelsson M, Bergström J, Erlandsson A. Extensive uptake of α -synuclein oligomers in astrocytes results in sustained intracellular deposits and mitochondrial damage. *Mol Cell Neurosci*, 2017, 82: 143–156. [DOI]
- [96] Braidy N, Gai WP, Xu YH, Sachdev P, Guillemin GJ, Jiang XM, Ballard JWO, Horan MP, Fang ZM, Chong BH, Chan DKY. Uptake and mitochondrial dysfunction of alpha-synuclein in human astrocytes, cortical neurons and fibroblasts. *Transl Neurodegener*, 2013, 2(1): 20. [DOI]
- [97] Lee HJ, Suk JE, Patrick C, Bae EJ, Cho JH, Rho S, Hwang D, Masliah E, Lee SJ. Direct transfer of α -synuclein from neuron to astroglia causes inflammatory responses in synucleinopathies. *J Biol Chem*, 2010, 285(12): 9262–9272. [DOI]
- [98] Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, Singh I, Deane R, Nedergaard M. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci*, 2014, 34(49): 16180–16193. [DOI]
- [99] Singhrao SK, Thomas P, Wood JD, MacMillan JC, Neal JW, Harper PS, Jones AL. Huntingtin protein colocalizes with lesions of neurodegenerative diseases: An investigation in Huntington's, Alzheimer's, and Pick's diseases. *Exp Neurol*, 1998, 150(2): 213–222. [DOI]
- [100] Shin JY, Fang ZH, Yu ZX, Wang CE, Li SH, Li XJ. Expression of mutant huntingtin in glial cells contributes to neuronal excitotoxicity. *J Cell Biol*, 2005, 171(6): 1001–1012. [DOI]
- [101] Ng EL, Ng JJ, Liang F, Tang BL. Rab22B is expressed in the CNS astroglia lineage and plays a role in epidermal growth factor receptor trafficking in A431 cells. *J Cell Physiol*, 2009, 221(3): 716–728. [DOI]
- [102] Chua CEL, Goh ELK, Tang BL. Rab31 is expressed in neural progenitor cells and plays a role in their differentiation. *FEBS Lett*, 2014, 588(17): 3186–3194. [DOI]
- [103] Díaz J, Quest A, Leyton L. Increased expression of $\alpha\beta 3$ integrin in reactive astrocytes is controlled by the Rab endocytic pathway. *Eur Neuropsychopharm*, 2019, 29: S462–S463. [DOI]

(责任编辑: 史岸冰)