

Rab5a 研究进展

陈香梅 李 钰*

(哈尔滨医科大学医学遗传学研究室, 哈尔滨 150086)

摘要 Rab5a 是 Rab 蛋白家族成员之一, 属于小 GTP 酶。Rab5a 是早期胞吞途径中一个重要的限速成分, 主要负责调控胞吞中胞吞泡与早期内体的融合。近年来国内外对其研究非常活跃。现对 Rab5a 的结构、相互作用蛋白及功能的最新研究进展进行综述。

关键词 Rab5a; 小 GTP 酶; 早期内体; 胞吞作用

真核细胞通过胞吞作用(endocytosis)完成大分子与颗粒性物质的跨膜运输。在胞吞过程中, 物质是包裹在脂双层膜围绕的囊泡即胞吞泡中被运输, 因此又称囊泡运输。Rab 蛋白家族是调控真核细胞囊泡运输的主要蛋白质, 属于 RAS 相关的小 GTP 酶。目前已经发现的 Rab 蛋白有 60 余种, 分布在细胞内的不同膜区室, 参与调节细胞内所有的膜运输过程^[1]。Rab5a 是 Rab 蛋白家族成员之一, 主要负责调控胞吞过程中胞吞泡与早期内体(early endosome)的融合, 是早期胞吞途径中一个重要的限速成分。随着对 Rab5a 结构与功能的深入研究, 越来越多的证据表明 Rab5a 不但参与细胞内物质运输、蛋白质分选, 而且还与信号转导、受体下调和细胞骨架重建等功能密切相关。

1 Rab5a 的发现、分布及结构特点

Zahraoui 等^[2]用酵母的 SEC4 基因做探针, 去扫描人嗜铬细胞瘤细胞系的 cDNA 文库, 分离出一个编码 215 个氨基酸的 cDNA 克隆, 并采用免疫荧光电镜技术将其蛋白质定位在细胞膜的胞质面和早期内体上。进一步研究发现, 该蛋白质也属于 Rab 蛋白家族, 但与其他已发现的 Rab 蛋白序列不同, 当时命名为 Rab5。随后, Wilson 等^[3]又在人血管内皮细胞的 cDNA 文库中发现了两个与 Rab5 相关的克隆, 因其蛋白质产物与 Rab5 蛋白的同源性高达 80% 以上, 故分别命名为 Rab5b 和 Rab5c。为了区别于这两种新发现的 Rab 蛋白, Rab5 被重新命名为 Rab5a。这样, 在哺乳动物细胞中, Rab5 至少存在有 Rab5a、Rab5b 和 Rab5c 三种形式。其中, Rab5a 基因定位于 3p24.3, 蛋白质产物有 215 个氨基酸残基, 分子量为 23.66 kDa。Rab5b 基因定位于 12q13.2, 蛋白质产物也由 215 个氨基酸残基组

成, 分子量为 23.71 kDa; Rab5c 基因定位于 17q21.2, 蛋白质产物包含 216 个氨基酸残基, 分子量为 23.57 kDa^[4]。三种 Rab5 异构体在细胞内的分布是相互重叠的, 功能上也密切相关, 都可以刺激早期内体的融合。但 Rab5 的三个异构体由不同的激酶识别并磷酸化, 提示不同异构体在细胞内可能发挥不同作用^[5]。

Rab5a 在哺乳动物多种组织中均有表达, 现已在骨髓、胸腺、脑、心脏、骨骼肌、肝脏、前列腺、肾脏和肺脏组织中发现, 但在脾脏、胰腺和脊髓中尚未发现 Rab5a。在非极性细胞内, Rab5a 主要存在于质膜、网格蛋白有被小泡和早期内体上。而在极性上皮细胞中, Rab5a 除了存在于顶部膜和基底部膜以外, 还分布在胞饮泡和吞噬体上, 并调节胞外物质从极性细胞顶部到基底部的定向运输作用^[6]。

Rab5a 的空间结构接近球形, 主要由 α 螺旋和 β 片层相互折叠围绕而成^[7]。Rab5a 的一级结构包括三个区域: N 端区, C 端区及中间的连接区。目前已发现 N 端区的主要功能结构域有 P-环(phosphate-binding loop, P-loop), 开关区 I 和开关区 II (switch regions I and II)。Rab5a 的 P-环序列由²⁷GESAVGKS³⁴组成, 已知此部位突变可引起 Rab5a 的 GTP 水解能力、结合能力和生物活性改变。开关区 I 和开关区 II 是 Rab5a 蛋白的核苷酸结合位点, 分别包括第 49~51、79~81 氨基酸残基。在与 GTP 结合时, 两个开关区域形成一个有序而广泛的疏水表面, 而在

收稿日期: 2005-10-24 接受日期: 2006-02-17

国家自然科学基金(No.39970396)、黑龙江省攻关项目留学回国基金(No.LC04C02)和黑龙江省教育厅海外学人科研(合作)项目(No.1054HZ013)资助

* 通讯作者。Tel: 0451-86402052, E-mail: liyugene@hit.edu.cn

与GDP结合时,则表现出一种移位的、活动的开关区域^[8]。C端区是一个超变区(hypervariable region),带有Rab5a的膜定位信号。羧基末端序列为XCCXX,C为两个半胱氨酸残基。研究表明,XCCXX结构域的半胱氨酸残基都可以发生异戊二烯化,即两个半胱氨酸残基分别加上一个牦牛儿牦牛儿基(geranylgeranyl,GG)。异戊二烯化赋予Rab5a疏水特性,有利于Rab5a与膜的结合^[9]。Rab5a的中间区域是与其他Rab蛋白高度同源的保守序列,也是Rab5a与其辅助蛋白和效应蛋白相互作用的部位,并参与GDP/GTP的结合。

2 Rab5a的相互作用蛋白

Rab5a作为囊泡运输的分子开关,在发挥功能时不断进行GTP/GDP循环,当其与GTP结合时处于活性状态称之为“开”,当与GDP结合时处于失活状态称之为“关”^[10]。细胞内存在着许多Rab5a辅助蛋白,它们可以调控Rab5a的GTP/GDP循环,从而调节Rab5a的活性状态。活化的Rab5a-GTP可以富集和激活细胞内多种效应蛋白,共同调节早期内体之间(同型)、胞吞泡与早期内体之间(异型)的融合。

2.1 Rab5a辅助蛋白

目前已确认的Rab5a辅助蛋白主要有鸟苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factors,GEFs)、GTP酶活化蛋白(GTPase activating proteins,GAPs)以及GDP解离抑制因子(guanyl nucleotide dissociation inhibitor,GDI)等。在稳定状态,大多数Rab5a以GDP结合形式附着在细胞膜和早期内体膜上,GEFs的作用是将Rab5a从GDP结合状态转变为GTP结合状态,从而激活Rab5a。现已确认,RIN1、ALS2及ALS2CL(ALS2 C-terminal like)蛋白都含有一个Vps9p样的GEFs同源区域,并具有较强的Rab5a结合能力和鸟苷酸交换活性。在HeLa细胞中,ALS2CL蛋白与Rab5a的共表达导致管状的早期内体增多,并伴有ALS2CL蛋白与Rab5a在早期内体膜上明显的共定位^[11]。GAPs的作用是通过活化Rab-GTP的内源性GTP酶活性而促进该酶水解,终止Rab5a的GTP酶活性。人类基因组编码大量的Rab-GAPs,其中p120^[12]、RN-tre^[13]、RabGAP-5等是Rab5a特异的GAPs。RabGAP-5是最新发现的一种GAP蛋白,RabGAP-5的过表达不仅可以限制活化的Rab5a数量,而且能触发早期内体上Rab5a效应因子EEA1表达减少,并由此阻断细胞内的物质运

输^[14]。GDI是Rab-GTP酶功能循环和再循环过程中另一种重要调节蛋白。Rab-GTP酶发挥功能后水解成Rab-GDP,GDI的功能是可以识别这些结合在膜上的Rab-GDP,通过溶解作用将其从膜上分离出来,并以Rab-GDI复合体形式运送到细胞内相应的膜区室,使之进入下一个功能循环^[15]。在哺乳动物细胞内,Rab-GDI小家族包含有几个密切相关的异构体,如GDI-1、GDI-2等,它们都可以与多种Rab蛋白相互作用,但这些Rab-GDI彼此之间的功能区别还不很清楚^[16]。

此外,Rab牦牛儿牦牛儿基转移酶(Rab geranylgeranyltransferase,RabGGTase)也被认为是一种Rab5a辅助蛋白。在Rab护卫蛋白(Rab escort protein,REP)的帮助下,RabGGTase能特异地催化牦牛儿牦牛儿基团与Rab5a半胱氨酸残基的结合,使其发生异戊二烯化。REP首先与Rab5a以1:1比例结合成复合体,并将Rab5a提呈给RabGGTase。RabGGTase可以识别此复合体并与之结合,进而将牦牛儿牦牛儿基二磷酸的GG基团转移到Rab5a上。因此,RabGGTase是Rab5a进行转录后修饰必需的辅助蛋白^[9]。

研究表明^[17],在Rab5a的GTP/GDP结合循环过程中,各种辅助蛋白之间相互协调,分别在不同的时间和位置点上调节Rab5a的GTP/GDP结合转换和膜循环。在稳定状态,细胞内新形成的Rab5a首先要经过转录后修饰,即发生异戊二烯化修饰后,才能与GDP结合,并以无活性的Rab5a-GDP形式存在于细胞质内。Rab-GDI即可以结合这些胞质中游离的Rab5a-GDP,又可以结合早期内体膜上Rab5a-GTP水解后形成的Rab5a-GDP,并特异的将这些Rab5a-GDP运送到相应的靶膜。其中,Rab5a-GTP的水解是由GAP催化的。胞吞时,靶膜上的Rab5a-GDP在GEP的作用下转变成Rab5a-GTP,并通过其效应蛋白之间的相互作用调节早期内体的融合。随后,Rab5a-GTP再次水解为Rab5a-GDP,从而进入下一个Rab5a的GTP/GDP结合循环。

2.2 Rab5a效应蛋白

目前已发现了多种Rab5a效应蛋白,按照具体功能不同主要分为三类:Rabaptin-5/Rabex复合体、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3-K)和磷脂酰肌醇-磷酸酶(PI-Ptase)、早期内体自身抗原(early endosomal autoantigen 1,EEA1)和Rabenosyn-5^[17]。Rabaptin-5/Rabex复合体是细胞质中的Rab5a效应蛋白,由Rab5a-GTP富集到靶膜上发挥作用。在此复合体

中, Rabex 为细胞质中的一种 GEFs, 而 Rabaptin-5 的作用则是直接与 Rab5a-GTP 结合。早期内体膜上的 Rab5a-GDP 首先在局部 GEFs 的作用下转变成活化的 Rab5a-GTP, 两个分子的 Rab5a-GTP 再与 Rabaptin-5/Rabex 复合体中的 Rabaptin-5 结合, 形成对称的 Rab5-Rabaptin5(2)-Rab5 三复合体, 并引起 Rabaptin-5/Rabex 在膜上的募集。由于 Rabex 的核苷酸交换作用, 使得募集处膜上的 Rab5a-GTP 密度不断增加。因此, 这是一个正反馈调节过程^[18]。随后, PI3-K 和 PI-Ptase 也被膜上的 Rab5a-GTP 募集和激活, 并催化相应的底物形成磷脂酰肌醇-3 磷酸(PI₃P)^[19]。目前认为, 局部膜上 Rab5a 的激活及 PI₃P 的募集, 是 Rab5a 另外两种效应蛋白 EEA1 和 Rabenosyn-5 在膜上定位所必需的条件。EEA1 和 Rabenosyn-5 都是含有 FYVE 结构域的效应蛋白。FYVE 有一种富含半胱氨酸的结构域, 能特异地结合 PI₃P 头部基团。EEA1 是早期内体的标志性蛋白, 其 FYVE 结构域位于 C 端, 通过与 PI₃P 的特异结合介导 EEA1 聚集到早期内体上。EEA1 的 N 端和 C 端各带有一个 Rab5 蛋白结合位点, 此位点与 Rab5a 的结合可将 Rab5a 所在的胞内小体拉近, 以利于相应膜区室的融合。更重要的是, EEA1 可直接作用于两个与内体融合有关的可溶性 NSF 附着蛋白受体(soluble NSF attachment protein receptor, SNAREs) syntaxin13 和 syntaxin 6, 并启动 SNAREs 复合体的装配, 迫使囊泡与内体膜靠近、弯曲, 近端结合^[20]。

3 Rab5a 在细胞内的功能

3.1 调控细胞的胞吞作用

根据胞吞物质的性质不同, 胞吞作用可分为两种类型: 吞噬作用(pinocytosis)和胞饮作用(phagocytosis)。细胞内吞较大的固体颗粒物质如细菌、细胞碎片等, 形成吞噬体, 称为吞噬作用。胞饮作用则是指细胞吞入液体或极小的颗粒物质如蛋白质、多核苷酸、多糖等。胞饮作用主要由网格蛋白介导, 当配体与膜上受体结合后, 质膜部位在网格蛋白的参与下形成有被小窝, 随后深陷的小窝脱离质膜形成有被小泡。在细胞胞吞过程中, 早期内体被认为是囊泡运输的主要分选站。吞噬体和去被的网格蛋白有被小泡首先与早期内体融合, 随后物质在早期内体中被分类并运输到细胞内的不同部位: 运输到晚期内体和溶酶体内降解以及再循环回质膜。对胞吞作用机制的研究表明, Rab5a 可以促

进各种胞吞泡与早期内体的融合, 是调控胞吞作用的重要因素。

Rab5a 是网格蛋白介导的胞饮作用的主要调节者, 目前认为 Rab5a 参与了此过程的各个环节。首先, McLauchlan 等^[21]应用定量电子显微镜技术证实, 在网格蛋白有被小泡形成时, 细胞膜胞质面的 Rab5a-GDI 复合体是配体能够进入有被小泡所必需的结构。Seachrist 等^[22]的实验则证明, Rab5a 可以直接与细胞膜上的受体蛋白如血管紧张素 II 型 1A 受体[AT(1A)R]相互作用, 激动剂诱导的受体激活不仅可以促进 Rab5a-AT(1A)R 复合物形成, 而且还加快 Rab5a-GTP 的形成速度。而表达一种 GDP 结合缺陷的突变体 Rab5a:S34N, 则出现 AT(1A)R 向早期内体运输受阻的现象, 表明有被小泡运输的蛋白质可以通过直接调节 Rab5a 的活性, 来控制其在细胞各区室内的运输。其次, 在网格蛋白有被小泡与早期内体的融合以及早期内体之间的融合过程中, Rab5a 也是一个重要的调节者。Roberts 等^[23]的研究发现, 在无血清培养的条件下, 转染了 GFP-Rab5a 的中国仓鼠卵巢细胞(CHO)中, Rab5a 定位于直径约 0.3+/-0.1 微米的早期内体, 细胞内很少见到膜运输及胞饮泡的形成。而在共表达一种可以激活 Rab5a 的 H-ras 突变体——H-ras:G12V 时, 则可见到大量明显增大的早期内体(直径约 0.7 +/-0.2 μm)。缩时视频显微技术还显示, 细胞内巨大内体之间的融合、膜运输和胞饮泡的形成非常普遍。该研究还发现, 表达一种激活的 GTP 酶缺陷突变体——GFP-Rab5a:Q79L 的细胞也具有相同的改变, 但表达 GFP-Rab5a:S34N 的细胞则不出现早期内体的扩大。这些结果提示, 早期内体的结构和活性改变与 Rab5a 的激活密切相关。

Rab5a 对于吞噬作用的调节也具有重要作用。单核细胞增生性李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, LM)是一种可感染人巨噬细胞的病原菌。将 Rab5a 稳定转染到巨噬细胞后发现, Rab5a 可以加速细胞内 LM 的消化和降解。形态学研究进一步证实, Rab5a 过表达可促进吞噬体与溶酶体融合, 加快吞噬体成熟的速度^[24]。最新报道表明^[25], LM 是通过抑制 Rab5a 的鸟苷酸交换能力来减少吞噬体和早期内体之间的运输, 从而延长 LM 在细胞内的存活。Rab5a:Q79L 在 CHO 细胞内过表达, 能有效去除细胞内的 LM, 而过表达突变体 Rab5a:S34N 则能提高病原体的存活。

此外, de Renzis 等^[26]认为, Rab5a 也参与细

胞内蛋白质的分选和定向运输。研究表明, Rab5a 效应蛋白 Rabenosyn-5 的过表达可促进转铁蛋白从早期内体到细胞表面的再循环。Rabenosyn-5 是 Rab4 和 Rab5a 的双重效应蛋白。Rab4 和 Rab5a 都是定位于早期内体上的蛋白质, Rab5a 主要介导胞吞泡与早期内体的融合, 调节运输物质进入早期内体; 而 Rab4 则主要介导早期内体衍生小泡与质膜之间的融合, 调节运输物质的再循环。Rabenosyn-5 最初是由 Rab5a 激活, 激活后的 Rabenosyn-5 又可以结合 Rab4, 并由 Rab4 介导运输蛋白进入再循环途径。因此通过 Rabenosyn-5 的双重作用, Rab5a 也参与蛋白质的再循环分选途径^[17]。

3.2 调节 G 蛋白偶联受体的内化

目前认为, 受体内化是 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCRs)脱敏的重要分子机制。GPCRs 在激动剂持续刺激时易发生信号转导的快速衰减, 称为脱敏(desensitization)。所谓受体内化, 实际上是指膜受体在与其相应的激动剂发生特异性结合后, 所发生的激动剂-受体复合物的胞吞过程。研究表明, 内化后的受体首先被运输到早期内体, 随后受体有两种不同的命运: 一种是转运到溶酶体降解, 发生受体下调即脱敏。另一种是运送到高尔基体进行处理, 然后重新转运至膜表面, 进入受体的再循环过程。已有研究发现, Rab5a 可调节多种 G 蛋白偶联受体如多巴胺 D2 受体(D2Rs)^[27]、神经激肽 1 受体(NK1R)^[28]、溶血磷脂酸 1 受体(LPA1R)^[29]、蛋白酶激活受体 2(PAR2)^[30]的内化和脱敏作用。鸟苷酸结合缺陷突变体 Rab5a:S34N 的过表达, 不仅可以抑制 D2Rs、LPA1R、PAR2 的内化作用, 还能引起 NK1R 受体由核周内体转移到胞膜附近的内体。

3.3 参与细胞内的信号转导

激活的酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinases, RTKs)能募集细胞内多种蛋白质, 从而启动细胞内的信号转导过程。尽管激活的受体能快速内化到细胞内的特定区室并随后在溶酶体内降解, 但信号转导与受体内化之间的关系目前还不很清楚。研究发现^[31], EGF 可诱导 NF6 细胞产生一个特异而短暂的 Rab5a 激活, Rab5a 的效应蛋白——早期内体自抗原(EEA1)也快速地从胞质转移到早期内体膜上, 同时, 由 EGF 诱导的胞饮作用和受体内化作用也明显增强。EGF 对 Rab5a 的激活作用依赖于 EGFR 羧基端的酪氨酸残基, 去除 EGFR 的 C 末端能阻断配体激活的胞吞作用。而无激酶活性的 EGFR 则不能诱

导刺激 Rab5a 的功能。Rab5a 与信号转导和 EGFR 内化之间的密切关系表明, Rab5a 可能是调控信号转导和受体内吞作用的交叉点。进一步研究发现^[32], EGFR 信号的产生起始于一个带有 Rab5a 和 APPL (adaptor protein containing PH domain, PTB domain and leucine zipper motif)的内体区室(endosomal compartment)。APPL1 和 APPL2 是两种 Rab5a 的效应蛋白, 与 Rab5a 共同定位于早期内体膜上。在 EGF 刺激下, APPL 与 Rab5a 分离, 迅速转移到细胞核内, 并与 NuRD/MeCP1 复合体相互作用, 共同调节细胞的增殖及其他生理功能。因此, 带有 Rab5a 和 APPL 的内体区室是胞膜与胞核之间信号转导的一个中介者。

3.4 参与细胞骨架的构建

细胞膜皱褶(membrane ruffles)是一种以肌动蛋白为基础的细胞结构, 主要有两种类型: 位于细胞边缘的层状伪足(lamellipodia)和背侧面的环形皱褶(circular ruffles)。层状伪足主要与细胞的运动和伸展有关, 而环形皱褶主要参与细胞的胞饮作用和三维方向的迁移。研究表明, Rab5a 可以调节层状伪足和环形皱褶形成过程中细胞骨架的重建。Spaargaren 等^[33]利用免疫荧光电镜技术, 在转染了 GTP 酶缺陷突变体 Rab5a:Q79L 的 NIH 3T3 细胞中, 观察到肌动蛋白骨架的重新组装以及层状伪足的明显形成。同时采用缩时视频显微技术还发现转染后细胞的迁移也明显增强。进一步研究发现, Rab5a 诱导层状伪足的形成以及细胞的迁移不需要 PI₃-K 或小 GTP 酶 Ras、Rac、Cdc42 和 Rho(细胞骨架形成调节因子)的激活, 提示 Rab5a 是通过一个不同于 RTK (Ras)/PI₃-K/Rac 的新路径来调节肌动蛋白细胞骨架的重建。

最近, Lanzetti 等^[34]的研究发现, Rab5a 也是环形皱褶形成不可缺少的信号 GTP 酶。分别源自 Rab5a、PI₃-K 和 Rac 的三条途径是环形皱褶形成所必需的信号, 而 Rab5a 对肌动蛋白骨架的调节作用是通过 RN-tre 来介导。RN-tre 具有 Rab5a-GAP 和 Rab5a 效应蛋白的双重功能, 可以与 Rab5a、肌动蛋白纤维和肌动蛋白结合蛋白 ACTN4 形成三向联系, 并指导 ACTN4 在正确的质膜区域定位, 从而帮助肌动蛋白纤维(actin fibres)交联到质膜的肌动蛋白网络中(actin networks)。

4 展望

近年来对胞吞和膜融合的研究成为神经科学及

免疫学的热点。大量的研究已经证实, Rab5a 蛋白是调控早期胞吞过程的主要因素, Rab5a 蛋白的突变可以引起细胞形态和功能异常, 提示 Rab5 蛋白的结构和功能改变可能与某些疾病的发生有关。但目前有关 Rab5a 蛋白与疾病的关系研究开展的很少, 并主要集中在神经系统和免疫系统。Sung 等^[35]发现 Rab5a 与核突触蛋白- α (α -synuclein)的内吞相关。依赖 Rab5a 的核突触蛋白- α 的内吞作用能够使神经细胞浆内产生雷维小体样包涵体, 并随后引起神经细胞死亡。黑质多巴胺神经元内核突触蛋白-2 的异常积累可能是帕金森氏病、雷维小体痴呆和阿尔茨海默氏病的病因之一, 提示 Rab5a 与这些中枢神经系统性疾病的发生密切相关。在其他方面, Croizet-Berger 等^[36]的实验发现, 甲状腺腺瘤组织中 Rab5a 的表达水平比周围组织高出 6 倍, 并且与膜结合的活性 Rab5a 比例增高。而李钰等^[37]发现 Rab5a 可能与肿瘤转移相关, 在高转移肺腺癌细胞系中 Rab5a 表达明显高于低转移细胞系。随后的工作证实两细胞系中表达的 Rab5a 是一种 G81R 突变体, 其功能还需要进一步的印证。分子生物学的飞速发展促进了 Rab5a 的深入研究, 但对于 Rab5a 介导的早期内体融合的确切机制还不完全清楚, 尚需要进一步的研究。

参考文献 (References)

- [1] Pereira-Leal JB *et al. J Mol Biol*, 2001, **313**: 889
- [2] Zahraoui A *et al. J Biol Chem*, 1989, **264**: 12394
- [3] Wilson DB *et al. J Clin Invest*, 1992, **89**: 996
- [4] Bucci C *et al. FEBS Lett*, 1995, **366**: 65
- [5] Chiariello M *et al. FEBS Lett*, 1999, **453**: 20
- [6] Bucci C *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**: 5061
- [7] Terzyan S *et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2004, **60**: 54
- [8] Zhu G *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 2452
- [9] Gomes AQ *et al. Mol Biol Cell*, 2003, **14**: 1882
- [10] Bucci C *et al. Cell*, 1992, **70**: 715
- [11] Hadano S *et al. FEBS Lett*, 2004, **575**: 64
- [12] Liu K *et al. J Biol Chem*, 1998, **273**: 10087
- [13] Lanzetti L *et al. Nature*, 2000, **408**: 374
- [14] Haas AK *et al. Nat Cell Biol*, 2005, **7**: 887
- [15] Sivars U *et al. Nature*, 2003, **425**: 856
- [16] Benhar M *et al. Exp Cell Res*, 1997, **233**: 207
- [17] Schnatwinkel C *et al. PLoS Biol*, 2004, **2**: E261
- [18] Zhu G *et al. Nat Struct Mol Biol*, 2004, **11**: 975
- [19] Shin HW *et al. J Cell Biol*, 2005, **170**: 607
- [20] McBride HM *et al. Cell*, 1999, **98**: 377
- [21] McLauchlan H *et al. Curr Biol*, 1998, **8**: 34
- [22] Seachrist JL *et al. J Biol Chem*, 2001, **277**: 679
- [23] Roberts RL *et al. J Leukoc Biol*, 2000, **68**: 627
- [24] Alvarez-Dominguez C *et al. J Biol Chem*, 1999, **274**: 11459
- [25] Prada-Delgado A *et al. Traffic*, 2005, **6**: 252
- [26] de Renzis S *et al. Nat Cell Biol*, 2002, **4**: 124
- [27] Iwata K *et al. Eur J Biochem*, 1999, **263**: 596
- [28] Roosterman D *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 30670
- [29] Murph MM *et al. J Cell Sci*, 2003, **116**: 1969
- [30] Roosterman D *et al. Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, **284**: C1319
- [31] Barbieri MA *et al. J Cell Biol*, 2000, **151**: 539
- [32] Miaczynska M *et al. Cell*, 2004, **116**: 445
- [33] Spaargaren M *et al. Mol Biol Cell*, 1999, **10**: 3239
- [34] Lanzetti L *et al. Nature*, 2004, **429**: 309
- [35] Sung JY *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 27441
- [36] Croizet-Berger K *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 8277
- [37] Yu L *et al. Clin Exp Metastasis*, 1999, **17**: 213

Progress in Rab5a

Xiang-Mei Chen, Yu Li*

(Library of Medical Genetics, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract Rab5a is one of the members of Rab protein family, which belongs to small GTPases. Rab5a protein is an important rate-limiting component on early endocytic pathways. Recent researches have been strongly supported that Rab5a mainly regulated the fusion of early endosome and controlled the formation of vesicles on the plasma membrane and the downstream delivery of internalized molecules to a number of cellular locations. In this review, the advances on structure, interaction proteins and functions of Rab5a protein are introduced.

Key words Rab5a; small GTPases; early endosome; endocytosis

Received: October 24, 2005 Accepted: February 17, 2006

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.39970396), the Foundation for the Returned Overseas Scholars of Heilongjiang (No.LC04C02), the Scientific Research (Cooperation) Project for the Returned Overseas Chinese Scholars, the Heilongjiang Department of Education (No.1054HZ013)

*Corresponding author. Tel: 86-451-86402052, E-mail: liyugene@hit.edu.cn