

Rab11 的结构特征、效应因子与功能

李江姣 聂宇 党旭红 王伟*

(山西大学生物技术研究所, 化学生物学与分子工程教育部重点实验室, 太原 030006)

摘要 Rab11 是 Rab 小分子 GTP 酶家族的成员。在细胞内膜泡再循环途径中, Rab11 作为重要调节因子, 介导膜泡从内体向质膜的运输。近年来随着对 Rab11 研究的深入, 人们发现该蛋白质在多种细胞生命活动中发挥着关键作用。现对 Rab11 的结构、效应蛋白及功能等方面进行了综述。

关键词 Rab11; 小分子 GTP 酶; 胞吞作用; 再循环内体

受体介导的胞吞作用是大多数动物细胞实现从细胞外液中捕获特定大分子物质的重要方式。在这个过程中, 细胞外的大分子物质作为配体首先与细胞膜表面的相应受体结合, 形成配体-受体复合物, 进而启动内化作用导致配体在质膜处聚集进入早期分选内体, 然后转运至晚期内体和溶酶体, 将吞入细胞内的物质降解。多数受体在完成对物质的运输后, 便会与配体分离进入再循环内体, 随后以膜泡的形式返回质膜以实现受体和脂质的重复利用, 这样便避免了细胞对相关因子的重复合成。Rab11 是 Rab 小分子 GTP 酶家族的一个亚家族成员, 在内吞再循环过程中, Rab11 作为关键因子, 参与调节再循环内体的形成、运输, 并引导携带受体的膜泡锚定于质膜之上, 实现了受体和脂质的循环利用^[1]。

近年来的研究发现, 除了在内吞再循环中的重要作用外, Rab11 还与胞质分裂, 蛋白质分泌, 吞噬作用及信号传递等细胞内重要的生命活动有关, 并且一些研究结果显示 Rab11 及其效应子基因的突变或缺失还与多种疾病的发生密切相关。由此可见, Rab11 作为一种小分子 GTP 酶, 对于维持细胞正常的生命活动功能有重要的意义。本文就 Rab11 的结构特点、效应子、功能、相关疾病等方面的最新研究成果进行综述。

1 Rab11 的发现与结构特点

1988年, Kikuchi等^[2]利用胆酸钠从牛脑中分离出来一种新的GTP结合蛋白质, 由于此蛋白质的分子量为24 000, 因此当时命名为24K G。此后, 狗、大鼠、人、小鼠和兔子细胞内该蛋白质的同源物相继被鉴定出来^[3], 并将犬肾细胞中分离出来的蛋白质首

次命名为Rab11, 后因其他亚家族成员被发现而重新命名为Rab11a。之后, Lai等^[4]在对小鼠17号染色体测序过程中鉴定出了Rab11亚家族的新成员Rab11b, Rab11b和Rab11a由不同的基因编码, 二者序列仅C端的30个氨基酸存在差异。另一方面, Goldenrin等^[5]从兔子壁细胞中克隆出了Rab25, Rab25与Rab11a的氨基酸序列一致性为68%, 但在N端和C端与Rab11a有所不同。鉴于Rab25与Rab11的一致性较高, 因此Rab25也被划入了Rab11亚家族。目前的研究结果显示, Rab11a和Rab11b在哺乳动物细胞内广泛表达, 而Rab25则存在组织特异性, 仅在上皮细胞中表达^[6]。

Rab11的一级结构包括以下几个重要区域: G结构域(G1~G5)、RabF模体(RabF1~RabF5)、RabSF模体(RabSF1~RabSF4), 以及C端的半胱氨酸模体(C motif) (图1)。G结构域(G1~G5)是GTP结合和水解区域, 该区域在整个Ras小分子GTP酶超家族成员中都具有保守性。RabF模体(RabF1~RabF5)是RabGTP酶家族所特有的五个氨基酸序列, 该模体为鉴别Rab蛋白提供了一种较为准确的方法^[7]。RabSF序列可以用来划定各个RabGTP酶亚家族的成员, 因为该模体在Rab亚家族内部显示出比整体序列更高的一致性^[7]。Rab11中的RabSF序列在Rab11亚家族中保守性很强, 可能是Rab11与其特异效应蛋白相互结合的部位。半胱氨酸模序携带有Rab11的膜定位信号^[8,9], 序列为CC/CCX/CCXX/CCXXX (其中C为

收稿日期: 2008-04-23 接受日期: 2008-07-30

国家自然科学基金(No.30770295, No.30670282)、高等学校博士点专项科研基金(No.20050108003)和山西省自然科学基金(No.2008011063)资助项目

* 通讯作者。Tel: 0351-7017260, E-mail: gene@sxu.edu.cn

状态,可以识别其效应子并执行各种功能;执行完功能后 Rab11 在 GTP 酶激活蛋白(GAP)的参与下水解 GTP 转变为无活性的 Rab11-GDP。Rab11-GTP 和 Rab11-GDP 之间构象发生变化的区域称作开关区域,包括开关 I 和开关 II^[10],空间结构上这两个开关区都位于蛋白分子表面,在 Rab11 与其调节蛋白的相互作用中发挥关键作用^[11]。

Pasqualato 等^[12]对人类细胞中两种形式的 Rab11a (Rab11a-GDP 和 Rab11a-GTP γ S)进行了晶体结构研究,发现其核苷酸敏感的开关 I、II 区与其他 Rab 蛋白之间存在差异。在 GDP 结合形式的 Rab11a (即 Rab11a-GDP)中,开关 I、II 区促使两个 Rab11a-GDP 分子相互聚集形成一个紧密的对称二聚体结构(图 2A),且 Rab11a-GDP 的核苷酸结合位点处缺乏镁离子(图 2B)。而其他 Rab 蛋白在无活性时通常是以结合有镁离子的单体形式存在。该二聚体在细胞中可能与膜连接,使得 Rab11a 不必脱离膜返回胞质即可完成 GDP/GTP 循环,这一点与绝大多数的 Rab 蛋白均不相同。GTP γ S 结合的活性形式的 Rab11a (即 Rab11a-GTP γ S)是单体结构,但其开关 II 区域的结构与其他 Rab 也不同,在 Rab11a-GTP 中该区域不呈螺旋状,且不与开关 I 相互作用(图 2D)。此外,在 Rab11a-GTP γ S 结构中,Rab11a P-环中的 Ser20 残基和开关 I 中的 Ser42 残基都不与 GTP 中的 γ 磷酸(γ -P)作用,这点也与多数 Rab 不同(图 2C)。

Scapin 等^[13]对 Rab11b-GDP 和 Rab11b-GppNHp (GppNHp 为 GTP 的类似物,其中 β -P 与 γ -P 之间的 O-键由 -NH- 取代)的晶体结构进行了研究,并与 Rab11a 的晶体结构进行了比较分析。结果显示,尽管 Rab11b 与 Rab11a 的氨基酸序列具有 90% 的一致性,在空间结构上却存在有重大差异。Rab11b 与多数 Rab 蛋白一致,在无活性时(Rab11b-GDP)以单体形式存在,开关 I 为一柔性区域并结合有一个镁离子,这个镁离子与 4 个水分子、GDP 的 β 磷酸(β -P)以及不变残基 Ser25 形成配位键。Rab11b 的活性形式 Rab11b-GppNHp 中,P-环中的 Ser20 与 GppNHp 中的 γ -P 有相互作用,而在 Rab11a-GTP 中则无此作用。P-环中的 Ser20 残基与 Rab 的 GTP 水解率密切相关,这些差异显示出 Rab11 的两个亚型(isoform)可能具有不同的 GTP 水解速率。

2 Rab11 的效应因子

Rab11 在细胞内发挥生物学功能需要多种效应

蛋白的参与,目前已鉴定出的 Rab11 效应蛋白主要包括如下几类。

2.1 Rab11BP/rabphilin11 和肌球蛋白 Vb

第一个被鉴定出来的 Rab11 相互作用蛋白是 Rab11BP/rabphilin11^[3],该蛋白质能与 GTP 结合形式的 Rab11a 结合。在犬肾细胞(madin-darbycaninekidney, MDCK)和 HeLa 细胞中 Rab11BP/rabphilin11 位于中心体附近的再循环内体区域,参与转铁蛋白(transferrin, Tf)的再循环和膜翻转过程。随后,通过酵母双杂交技术,从兔壁细胞 cDNA 文库中筛选到第二个 Rab11a 相互作用蛋白——肌球蛋白 Vb (Myosin Vb)^[3]。该蛋白质是一种主要与质膜再循环系统相联系的马达蛋白(motor protein),通过与 Rab11 家族成员相互作用,介导 Rab11 膜泡沿着轨道肌动蛋白丝运动,协助 Rab11 将货物蛋白运送到细胞内的特定膜区。近來有报道指出,肌球蛋白 Vb 与 Rab11a 共同参与多种细胞中质膜受体的再循环运输过程,表达肌球蛋白 Vb 的截短型突变抑制了这些受体的再循环。例如,在 HeLa 细胞中肌球蛋白 Vb 参与了转铁蛋白受体的再循环,在 PC12 细胞中参与毒蕈碱型 M4 受体的再循环,在 HEK293 细胞中则参与趋化因子 CXCR2 受体再循环^[14]。

2.2 Rab11-FIPs

最近有一类 Rab11 相互作用蛋白家族——Rab11-FIPs (Rab11 family interacting proteins)被鉴定出来^[3],迄今为止共发现了 6 个成员。Rab11-FIPs 蛋白家族成员的特点是在它们 C 末端含有一个同源的 Rab11 结合区(Rab11 binding domain, RBD),RBD 能够高度特异地识别活性形式的 Rab11 (Rab11-GTP),并与之结合^[15]。Rab11-FIPs 根据其区域结构特征的差异分为 3 个亚家族(第一类、第二类和第三类)。

第一类 FIPs 包括 3 种亚家族成员: Rip11 (Rab11 interacting protein, 也称 pp75 或 FIP5), RCP (Rab11 coupling protein)和 FIP2,该亚家族的特点是其氨基酸序列的 N 末端都拥有一个 C2 区(C2 domain)^[16]。Rip11 在极化的上皮细胞中含量丰富,定位于顶端质膜下的再循环内体(apical recycling endosomes, ARE)和顶端质膜(apical plasma membrane)。Rip11 通过结合 Rab11 被吸收到 ARE 上,调节从 ARE 到顶端质膜的运输^[17]。RCP 参与调节膜泡从内吞再循环区间(endocytic recycling compartment, ERC)到质膜的运输^[18]。Lindsay 等^[19]发现 RCP 除了结合 Rab11 外还与活性形式的 Rab4 结合,因此 RCP 可能作为一种分

子连接物,使 Rab4 调节的分选内体运输和 Rab11 调节的 ERC 运输实现了偶联。FIP2 是一种在筛选 Rab11 相互作用蛋白时被鉴定出来的,由 512 个氨基酸构成的蛋白质,因其具有 C 端 RBD 区和 N 端的 C2 区被归入第一类 Rab11 相互作用蛋白家族。FIP2 的功能是与 Rab11 形成复合物参与多种受体从 ERC 到质膜运输过程的调节^[20,21]。

第二类 FIPs 亚家族包括两种蛋白质: FIP3 (也称 eferin 或 arfophilin)和 FIP4。这两种蛋白质具有 EF hand 和脯氨酸富含区^[3],在细胞内定位于再循环内体、高尔基体反面网状结构。Fielding 等^[22]研究发现 FIP3 和 FIP4 与 Rab11 一起参与膜泡从再循环内体到分裂沟的运输,对胞质分裂的完成很重要。

第三类 FIPs 亚家族目前仅发现了一种蛋白质——FIP1,该蛋白质除 RBD 外,不具有与其他 FIPs 同源的区域。在非极化的 HeLa 细胞和极化的 MDCK 细胞中 FIP1 与 Rab11 共定位于质膜再循环系统,可能协助 Rab11 完成某种特定的再循环运输^[3]。

3 Rab11 的细胞定位与功能

在哺乳动物细胞中 Rab11 定位于多种内膜系统:再循环内体^[1]、高尔基体反面网状结构(*trans*-Golgi network, TGN)^[23]和质膜,在细胞内参与的生物学功能也较为多样,如蛋白质和受体的再循环、胞质分裂、分泌、吞噬作用和细胞内信号传递等(图 3)。

3.1 蛋白质及受体再循环

胞外物质(配体)与相应的细胞表面受体结合后形成配体-受体复合物,此复合物通过内化作用进入胞内。内化进细胞的受体和配体首先进入早期分选内体,在分选内体上不同的受体被分类运输到细胞的不同部位:一部分受体被运至溶酶体降解,导致受体下调;另一部分受体则进入再循环内体,通过再循环途径返回质膜表面,实现了重复利用^[24]。相关研究显示, Rab11 在如上提到的受体再循环过程中作为关键调节因子发挥着重要作用,参与多种蛋白质及受体的内吞再循环过程,包括 Tf 和转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)、趋化因子受体 CXCR2、 β 型凝血噁烷 A2 受体、TGF- β 受体、血管紧张素 2 型受体、V2 抗利尿激素受体、m4 型乙酰胆碱毒碱受体、生长激素抑制素受体、神经激肽 1 受体、蛋白酶激活受体、肾上腺素受体等^[25]。其中,关于 Rab11 在转铁蛋白及其受体再循环中所发挥的作用研究得较多。

位于哺乳动物细胞膜表面的 TfR 能与携带有两个 Fe^{3+} 的 Tf 结合形成 $(Fe^{3+})_2$ -Tf-TfR 复合体,该复合体通过内化作用进入胞内的早期分选内体。内体的酸性环境导致 Fe^{3+} 与 Tf 的结合力下降, Fe^{3+} 被释放到细胞中; Tf-TfR 复合体则进入再循环内体,并通过再循环途径返回质膜,空载的 Tf 与 TfR 解离,释放回血液准备再次获取 Fe^{3+} 。Ullrich 等^[1]的研究发现在中

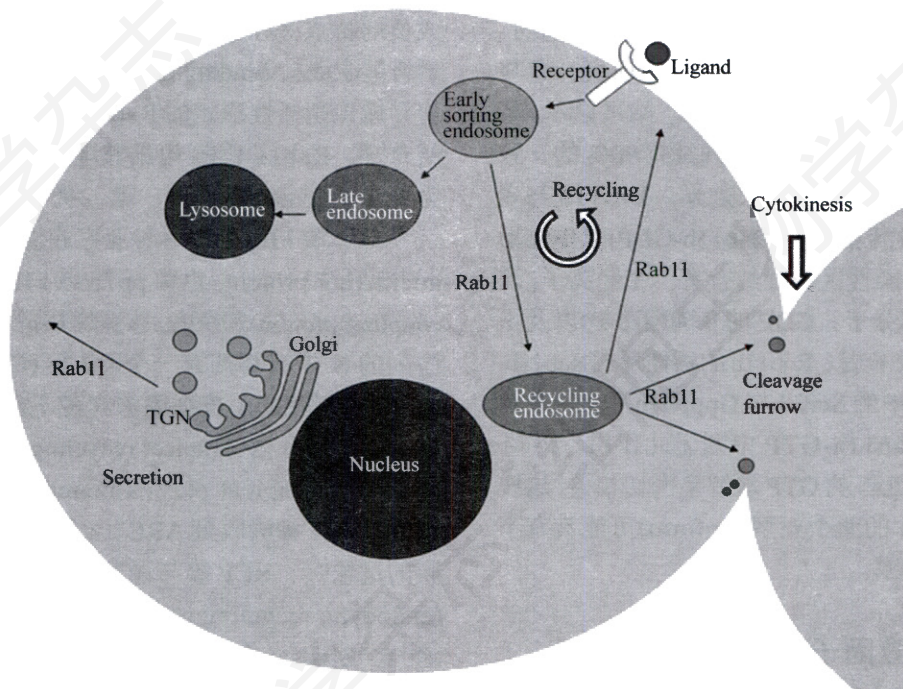


图3 Rab11介导的膜泡运输途径^[1,30,31]

国仓鼠卵巢细胞(chinese hamster ovary cell, CHO)中 Rab11 与内化的 FITC-Tf 共定位于近核的再循环内体区间。同时,通过在细胞中过表达 Rab11 突变体,他们分析了 Rab11 对 Tf 分布及再循环的影响,结果发现:过表达 Rab11 显性激活突变体(dominant-active mutant) Rab11-Q70L 导致 FITC-Tf 在细胞再循环内体区域集聚,而过表达 Rab11 显性失活突变体(dominant-negative mutant) Rab11-S25N 则导致 FITC-Tf 散在分布,且过表达 Rab11 的显性失活突变体显著抑制了 I²⁵-Tf 的再循环。据此,作者推测 Rab11 在 Tf 及其受体再循环过程中可能发挥着重要的调节作用。

随后通过对 Rab11 相互作用蛋白的研究,人们发现多种 Rab11 效应因子,包括 Rab11BP、FIP2、RCP 等都参与了 Tf 及其受体的再循环过程^[3,19,20]。并且在此过程中 RCP 可能在 Rab11 的上游发挥作用,介导转铁蛋白及其受体被正确地分选到再循环途径中,而 FIP2 则可能在 Rab11 的下游发挥作用^[20],但 Rab11 参与该过程的具体机制还需要更多的实验数据加以佐证。

3.2 胞质分裂

有丝分裂末期两个子细胞的产生是通过质膜内陷发生胞质分裂来实现的,该过程需要在质膜内陷处不断添加膜成分来供应两个子细胞所增加的表面积。近年来,越来越多的证据表明 Rab11 参与胞质分裂过程中膜成分的运输与融合。

Skop 等^[26]在研究线虫时最早发现 Rab11 在胞质分裂过程中发挥了重要作用,随后 Pelissier 等^[27]和 Riggs 等^[28]指出 Rab11 为果蝇胚胎细胞分裂所必需。Wilson 等^[29]也发现在 HeLa 细胞内过表达 Rab11 的显性失活突变体或利用 RNAi 技术抑制 Rab11 的表达均会导致胞质分裂失败,证实 Rab11 在哺乳动物细胞胞质分裂中同样发挥着重要的作用。Yu 等^[30]进一步证实众多的 Rab 家族成员中,主要是由 Rab11 调控胞质分裂的完成,而非其他的 Rab 蛋白。该研究对 HeLa 细胞内多种 Rab 蛋白(Rab4, Rab5, Rab7, Rab8, Rab9, Rab11, Rab21, Rab22)进行了定位,发现只有 Rab11 在有丝分裂末期细胞的分裂沟和中间体处富集;并且利用 RNA 干扰及过表达显性失活突变体的方法分析各 Rab 蛋白在表达抑制和活性丧失后对胞质分裂的影响,结果表明 Rab11 功能的缺失会显著影响胞质分裂的完成,而其他 Rab 蛋白功能的缺失则不会对胞质分裂过程造成明显影响。

Fielding 等^[22]在 HeLa 细胞中研究了 Rab11 在胞

质分裂过程中可能的分子机制。该研究发现 Rab11 的效应因子 FIP3 和 FIP4 及另外两种蛋白质(Arf6 和 Exo70p)对于胞质分裂中两细胞的最终分离非常重要。FIP3 和 FIP4 都是 Rab11 和 Arf6 的双结合蛋白,都能与 Rab11 和 Arf6 形成三重复合物。在胞质分裂过程中 Arf6 定位于分裂沟和中间体处,并介导 FIP3 和 FIP4 在分裂沟处的定位。Exo70p 是胞外分泌复合物(exocyst)中的一个组分,在胞质分裂过程中也定位于分裂沟处并与 Arf6 相互作用,且利用 RNA 干扰抑制 Exo70p 的表达会导致 FIP3 和 Rab11 在分裂沟和中间体处的定位减少,以及胞质分裂的失败。研究者根据实验结果推测出了 Rab11 在胞质分裂过程中可能的分子机制:在胞质分裂过程中,结合在膜泡上的 Rab11 与 FIP3(或 FIP4)形成复合体,引导膜泡向分裂沟处移动。在分裂沟处, FIP3 (或 FIP4)介导 Rab11 与 Arf6 形成三重复合物,该复合物通过与 Exocyst 相互作用将膜泡锚定于分裂沟处,随后进行膜泡融合,实现了对胞质分裂中膜成分的补给。

3.3 分泌

分泌型蛋白质在内质网中经历加工、修饰后,运送至高尔基体中进一步修饰,修饰完成后由 TGN 以分泌小泡的形式运输到质膜,分泌泡与质膜融合,将蛋白质释放到细胞外。Urbé 等^[31]利用多克隆抗体及脉冲追踪的方法检测了 Rab11 在神经内分泌细胞 PC12 中的分布,发现 Rab11 在 TGN 以及 TGN 产生的分泌泡上均有定位,据此提出 Rab11 的功能可能是介导成熟分泌泡向质膜的靶向运输,参与组成型和调节型分泌的调节。Clarke 等^[32]利用脂肪因子 ACRP30 研究脂肪细胞的分泌途径时,发现 ACRP30 定位于富含 TfR 的内体膜区,且使用抑制剂 Brefeldin A 去除内体后显著抑制了 ACRP30 的分泌,暗示富含 TfR 的内体系统参与了分泌途径。他们进而在 3T3-L1 脂肪细胞中过表达 Rab11 的显性失活突变体 Rab11-S25N,发现这个突变显著降低了本底分泌水平和胰岛素激发的分泌水平,提示 Rab11 是组成型和胰岛素激发型 ACRP30 分泌的关键调节因子。另外,胃壁细胞中的 Rab11 定位研究发现, Rab11 位于富含 H⁺K⁺-ATPase 的管状泡上,介导 H⁺K⁺-ATPase 向质膜的运输,从而参与酸分泌过程^[3]。

3.4 吞噬作用

巨噬细胞是免疫系统中特化了的细胞,具有较强的吞噬能力。在吞噬过程中,巨噬细胞要内化相当一部分的质膜,这提示巨噬细胞内可能存在某种快速

供应质膜的机制。Cox 等^[33]通过突变技术研究了 Rab11 在促进吞噬过程中的作用, 他们发现过表达 Rab11 的显性失活突变体 Rab11-S25N 导致 Tf 的循环速度减慢并削弱了 Fc γ R 介导的吞噬作用(Fc γ R 是 IgG 的 Fc 部分的受体)。与此相反, 过表达 Rab11 的显性激活突变体 Rab11-Q70L 则导致 Tf 循环加快并加速了吞噬作用。如上研究表明 Rab11 可能在吞噬过程中, 通过调节膜成分向巨噬细胞表面的运输, 不断地供应质膜, 来促进吞噬作用。

3.5 信号传递

胰岛素通过与靶细胞膜上的胰岛素受体(insulin receptor, INSR)结合, 触发靶细胞内的一系列信号传递过程, 调节细胞的生理活动。INSR 为受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)家族成员, 与胰岛素结合后即被活化。活化后的 INSR 能够激活信号传递系统中的多种信号蛋白(如 PI3K、Akt 等), 促使携带葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4)的膜泡向质膜运动, 将 GLUT4 从胞内转移到质膜, 进而将葡萄糖转运到胞内。研究显示 Rab11 与 GLUT4 在心肌细胞中有共定位, 并发现胰岛素的诱导作用导致富含 GLUT4 的膜泡上 Rab11 数量增加, 且 Rab11 显性失活突变体的表达致使胰岛素的促葡萄糖吸收和 GLUT4 转运的活性降低, 这说明 Rab11 可能在 GLUT4 向质膜的转运过程中发挥重要作用^[34]。Schwenk 等^[35]进一步发现胰岛素可诱导 H9c2-hIR 细胞中的 Rab11 发生短暂性激活, 而如果在胰岛素诱导前添加抑制剂阻断 PI3K 依赖途径, 则 Rab11 不能被激活; 同时发现利用 RNA 干扰抑制 Akt 的表达同样能够阻断 Rab11 的激活, 这表明 Rab11 的激活处于 PI3K 信号途径中 Akt 的下游。因此, Rab11 可能是胰岛素信号通路中的一个组分, 参与了细胞内的信号传递, 而 Rab11 在该信号通路中直接的上游调节因子还有待于进一步的研究加以鉴定。

4 Rab11 与疾病

目前发现 Rab11 与肿瘤的发生及发展有明显关联。Goldenring 等^[36]发现在胃异型增生病人的活组织检查和切除标本细胞中 Rab11 的免疫染色均明显增加, 并发现在 SKGT-4 食管腺癌细胞株中 Rab11 大量表达。Barrett's 食管症在经历胃异型增生后发展成食管腺癌。研究者据此推测 Rab11 可能与 Barrett's 食管症向食管腺癌的发展有关。Gebhardt 等^[37]发现用化学致癌物 TPA 短时处理小鼠背部皮肤细胞后,

Rab11 的表达量增加; 并且他们在皮肤癌病人的肿瘤标本中也监测到 Rab11 的表达量较正常细胞明显上升。这提示 Rab11 可能与皮肤癌的发生存在一定联系。Yoon 等^[38]发现过表达 Rab11 的显性失活突变体能够显著降低缺氧导致的 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的侵袭力, 并指出 Rab11 可能参与了缺氧导致的癌细胞侵袭。

Rab11 参与肿瘤发生及发展的相关机制目前还没有十分恰当的解释, 但有观点认为, 这可能与 Rab11 能调控整合素的运输有关。人们发现, Rab11 能够介导整合素由胞内再循环内体向质膜的运输^[39]; 并有研究指出缺氧环境导致肿瘤细胞表面整合素的表达量显著增加, 且这种表达量增加依赖于 Rab11^[38]。整合素是位于细胞膜上的一种黏附分子, 其作用是介导细胞与细胞之间及细胞与胞外基质之间的黏附, 在细胞迁移中起重要作用。因而推测 Rab11 可能通过介导整合素的再循环运输, 诱导细胞与基质的黏附并促进细胞侵入含纤连蛋白的胞外基质, 进而影响肿瘤细胞的迁移和侵袭。

5 展望

随着对 Rab11 研究的不断深入, 人们发现该蛋白质作为调节因子所参与的细胞生理功能越来越多样化: 从最初了解的质膜受体再循环, 到胞质分裂, 蛋白质分泌, 吞噬作用, 信号转导, 乃至肿瘤的发生, Rab11 都发挥了不容忽视的关键作用。然而, 目前就 Rab11 在发挥其功能过程中的分子机制尚无较为全面而合理的解释, Rab11 相关分子机制的研究仍然是该方面工作的重点。譬如 Rab11 介导质膜受体再循环的分子机制, 信号通路中 Rab11 上下游信号蛋白的搜索, 胞质分裂、肿瘤侵染等过程中 Rab11 发挥的具体作用等, 都是继续 Rab 蛋白研究工作无法避开的节点。

参考文献(References)

- [1] Ullrich O *et al.* *J Cell Biol*, 1996, **135**: 913
- [2] Kikuchi A *et al.* *J Biol Chem*, 1988, **263**: 2897
- [3] Hales CM *et al.* *J Biol Chem*, 2001, **276**: 39067
- [4] Lai F *et al.* *Genomics*, 1994, **22**: 610
- [5] Goldenring JR *et al.* *J Biol Chem*, 1993, **268**: 18419
- [6] Lapierre LA *et al.* *Exp Cell Res*, 2003, **290**: 322
- [7] Pereira-Leal JB *et al.* *J Mol Biol*, 2000, **301**: 1077
- [8] Anant JS *et al.* *Biochemistry*, 1998, **37**: 12559
- [9] Chavrier P *et al.* *Nature* 1991, **353**: 769
- [10] Schlichting I *et al.* *Nature*, 1990, **345**: 309
- [11] Stenmark H *et al.* *Genome Biol*, 2001, **2**: REVIEWS3007

- [12] Pasqualato S *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 11480
[13] Scapin SM *et al. J Struct Biol*, 2006, **154**: 260
[14] Nedvetsky PI *et al. Traffic*, 2007, **8**: 110
[15] Junutula JR *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 33430
[16] Lindsay AJ *et al. J Cell Sci*, 2004, **117**: 4365
[17] Prekeris R *et al. Mol Cell*, 2000, **6**: 1437
[18] Lindsay AJ *et al. FEBS Lett*, 2004, **571**: 86
[19] Lindsay AJ *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 12190
[20] Lindsay AJ *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 27193
[21] Lindsay AJ *et al. Methods Enzymol*, 2005, **403**: 491
[22] Fielding AB *et al. EMBO J*, 2005, **24**: 3389
[23] Chen W *et al. Mol Biol Cell*, 1998, **9**: 3241
[24] Hopkins CR *et al. J Cell Biol*, 1994, **125**: 1265
[25] Hamelin E *et al. J Biol Chem*, 2005, **280**: 36195
[26] Skop AR *et al. Curr Biol*, 2001, **11**: 735
[27] Pelissier A *et al. Curr Biol*, 2003, **13**: 1848
[28] Riggs B *et al. J Cell Biol*, 2003, **163**: 143
[29] Wilson GM *et al. Mol Biol Cell*, 2005, **16**: 849
[30] Yu X *et al. Eur J Cell Biol*, 2007, **86**: 25
[31] Urbé S *et al. FEBS Lett*, 1993, **334**: 175
[32] Clarke M *et al. Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **342**: 1361
[33] Cox D *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 680
[34] Uhlig M *et al. Mol Cell Endocrinol*, 2005, **235**: 1
[35] Schwenk RW *et al. Cell Signal*, 2007, **19**: 825
[36] Goldenring JR *et al. Yale J Biol Med*, 1999, **72**: 113
[37] Gebhardt C *et al. Am J Pathol*, 2005, **167**: 243
[38] Yoon SO *et al. Cancer Res*, 2005, **65**: 2761
[39] Jones MC *et al. Curr Opin Cell Biol*, 2006, **18**: 549

Structure, Interaction Proteins and Functions of Rab11

Jiang-Jiao Li, Yu Nie, Xu-Hong Dang, Wei Wang*

(Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, Institute of Biotechnology of Shanxi University, Taiyuan 030006, China)

Abstract Rab11 is one of the members of Rab protein family, which belongs to small GTPases. As an important regulator on vesicular recycling pathways, Rab11 mainly controls the transport of vesicles from endosomes to plasma membrane. Recent researches have been supported that Rab11 plays pivotal role in manifold processes of cell. In this review, the advances on structure, interaction proteins and functions of Rab11 are introduced.

Key words Rab11; small GTPases; endocytosis; recycling endosome

Received: April 23, 2008 Accepted: July 30, 2008

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30770295, No.30670282), the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (No.20050108003) and the Natural Science Foundation of Shanxi Province (No.2008011063)

*Corresponding author. Tel: 86-351-7017260, E-mail: gene@sxu.edu.cn