

# Rab8的结构和功能的研究进展

孙倩 康波\*

(四川农业大学动物科技学院, 成都 611130)

**摘要** Rab蛋白是小分子GTP结合蛋白家族中最大的亚家族。Rab8作为Rab家族中的成员之一,其在“无活性”的GDP结合状态与“活性”的GTP结合形式之间不断循环。不同结合形式的Rab8招募不同的效应因子,调控囊泡的形成、锚定和融合等阶段,此外,Rab8还参与调控自噬和动物繁殖功能。该文综述了Rab8调控囊泡运输、自噬以及动物繁殖功能的研究进展,以期为后续研究Rab8功能提供参考。

**关键词** Rab8; 小GTP酶; 囊泡运输; 自噬; 繁殖能力

## Research Progress on the Structure and Function of Rab8

SUN Qian, KANG Bo\*

(College of Animal Science and Technology, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, China)

**Abstract** Rab proteins are the largest subfamily of the small GTP-binding proteins. As a member of the Rab family, Rab8 continuously cycles between an inactive GDP-bound state and an active GTP-bound form. Different binding forms of Rab8 recruit different effectors to regulate the stages of vesicle formation, anchoring, and fusion. In addition, Rab8 is also involved in the regulation of autophagy and animal reproduction. This review summarizes the research progress of Rab8 in regulating vesicle transport, autophagy and animal reproductive function, in order to provide a reference for the follow-up study of Rab8 function.

**Keywords** Rab8; small GTPases; vesicular transport; autophagy; fertility

Rab(Ras-like in rat brain)蛋白是小分子GTP结合蛋白家族(small GTP-binding protein)中最大的亚家族,与其同源物SEC4和YPT1的功能相似,由TOUCHOT等<sup>[1]</sup>首次在大鼠大脑cDNA文库中克隆发现并命名。迄今为止,研究人员发现的70多个Rab家族成员,主要存在于真核生物所有与膜相关的细胞器中,表明这种蛋白在真核生物中具有普遍性。大多数Rab蛋白在真核生物的细胞器中普遍表达,但有少部分Rab蛋白仅在特定细胞器中表达,发挥其特定的生物学功能。现有研究表明,Rab蛋白主要在囊泡运输、纤毛发生以及膜转运等生命过程中发挥重要作用,其中有一小部分Rab蛋白(如Rab11a等)可能会

影响动物繁殖功能。YU等<sup>[2]</sup>发现Rab11a有助于早期胚胎的正常发育,并控制囊胚和胚胎成纤维细胞中可溶性基质金属蛋白酶的分泌,进而影响胚胎着床,敲低Rab11a后,小鼠胚胎能够正常分裂形成囊胚,但会在着床期发生死亡。除此之外,Rab13可以通过调节囊泡运输介导子宫内膜上皮侧膜桥粒的再循环或改变,影响胚胎附植<sup>[3]</sup>,进而影响小鼠的繁殖功能。Rab8与Rab11、Rab13同源性较高,且有研究表明Rab8可以影响果蝇繁殖功能,然而目前有关Rab8影响哺乳动物繁殖的研究较少。本文综述了Rab8调控囊泡运输、自噬以及动物繁殖功能的研究进展,以期Rab8功能研究提供参考。

收稿日期: 2022-11-11 接受日期: 2023-02-06

国家自然科学基金面上项目(批准号: 32172727、31872358)

\*通讯作者。Tel: 13880795311, E-mail: bokang@sicau.edu.cn

Received: November 11, 2022

Accepted: February 6, 2023

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32172727, 31872358)

\*Corresponding author. Tel: +86-13880795311, E-mail: bokang@sicau.edu.cn

## 1 Rab8的来源及分类

Rab8蛋白是Rab家族成员之一,最早由CHAVRIER等<sup>[4]</sup>在犬肾细胞(Madin-Darby canine kidney, MDCK)的cDNA文库中发现,近年来在小鼠、人等动物中都有所研究。Rab8与酿酒酵母中的Sec4p具有较高的同源性,两者都在囊泡运输过程中发挥重要作用。

研究发现,Rab家族成员氨基酸序列之间的相似性在35%~80%,对其进行命名时可以将氨基酸序列相似性大于75%的几种蛋白标为统一序号,高度相关的蛋白质则可能是同一种蛋白质的不同亚型<sup>[5]</sup>。在哺乳动物体内Rab8蛋白主要包括Rab8A和Rab8B两种亚型<sup>[6]</sup>,两者的氨基酸序列相似性约为83%<sup>[7]</sup>;除此之外,在植物体内还包括另一种亚型Rab8D<sup>[8-9]</sup>。哺乳动物体内Rab8与Rab10、Rab13的同源性最高,其中,与Rab13的同源性约为63%<sup>[10]</sup>。不同的Rab蛋白在不同组织或细胞中的表达量有所不同,同一Rab蛋白的不同亚型也可能存在表达的差异,Rab8的两个亚型就呈现出组织间的表达差异性,Rab8A在动物体的各个器官中广谱表达,而Rab8B则在脑、脾和睾丸中的表达量较高。此外,Rab8B在许多组织、细胞中主要发挥辅助、冗余性作用<sup>[11]</sup>,而且,Rab8B在脑中的表达量远高于Rab8A,这也就说明,Rab8B在神经突起生长调节中发挥重要作用。

## 2 Rab8的结构

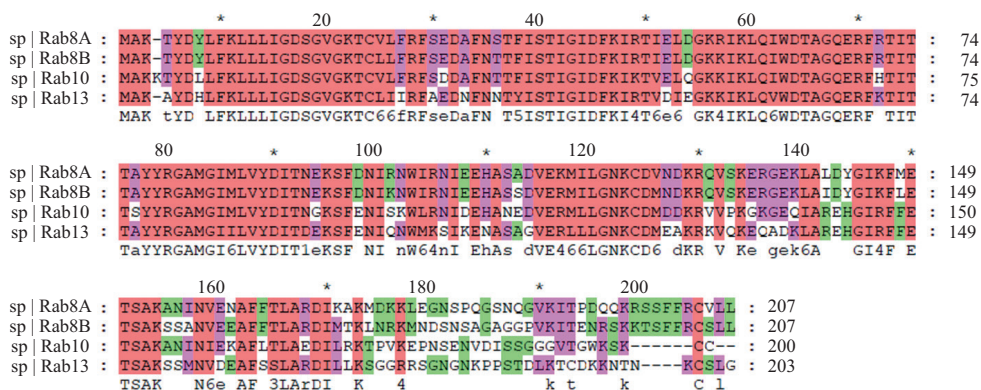
Rab蛋白质家族成员具有两个共同的结构特征,一是保守的G结构域,二是高度可变的N-端和C-端。其中,G结构域包含6个 $\beta$ 片层( $\beta 1\sim\beta 6$ )、5个 $\alpha$ 螺旋( $\alpha 1\sim\alpha 5$ )和5个多肽环(G1~G5), $\beta$ 片层与 $\alpha$ 螺旋之间

由多肽环连接。当Rab蛋白发挥作用时,G结构域的构象会发生相应的变化,而构象发生变化的部位被称为分子开关,包括分子开关I和分子开关II,分别位于G2和G4- $\alpha 2$ -G5,是Rab蛋白与其他调控因子相互作用的位点<sup>[12]</sup>,也是Rab循环激活/失活的主要调控部分。与Ras蛋白质相比,Rab蛋白质的N-端和C-端在长度和序列上是高度可变的。Rab蛋白质C-端均有C、CC、CXC或CXXX(X表示任意氨基酸)结构域,该结构域是一种膜定位信号,当其中的半胱氨酸异戊二烯化修饰后,Rab蛋白则具有疏水性,通过C-端与膜相连。Rab8蛋白质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<sup>[13]</sup>。

Rab8的蛋白分子大小为24 kDa,Rab8A与Rab8B蛋白质都由207个氨基酸排列折叠而成,两个蛋白质在氨基酸种类及序列上具有高度同源性,如图1所示,对比人体内的Rab8A、Rab8B、Rab10、Rab13发现,四者之间的C-端氨基酸种类存在较大的差异。其中,GUO等<sup>[14]</sup>发现“活性”与“非活性”Rab8只在分子开关I和分子开关II部位存在结构间的差异,分子开关I和II在“非活性”状态下很大程度上是无序的,“非活性”状态下的开关域多采用未折叠的无序构象或依赖于晶体堆积的有序构象,而“活性”状态下分子开关则处于有序状态。JOBERTY等<sup>[10]</sup>发现,Rab8和Rab13的C-端以CaaX序列终止,与Ras/Rho蛋白相似,此外,Rab8与Rab13蛋白在体内是异戊二烯化的,在体外是香叶基香叶基化的。

## 3 Rab8的效应因子

Rab蛋白在动物体内具有两种存在状态,一种



\*为计数标识,与同一行的数字作用相同。10个氨基酸为一个单位。

\* is the counting marker, which is the same as the number of the same row. Ten amino acids are one unit.

图1 Rab8A、Rab8B、Rab10以及Rab13蛋白质的氨基酸序列对比图

Fig.1 Protein amino acid sequence comparison of Rab8A, Rab8B, Rab10 and Rab13

是与GDP结合的“非活性”状态,一种是与GTP结合的“活性”状态,Rab蛋白在两种存在状态间的转化被称为Rab循环,其通过此循环在生物体内发挥一定的作用。在Rab循环过程中,GDP与Rab结合紧密且与Rab结合的GTP水解又相对比较缓慢,因此Rab循环过程需要三种辅助蛋白GDP解离抑制因子(GDP dissociation inhibitor, GDI)、鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange protein, GEF)以及GTPase激活蛋白(GTPase activating protein, GAP)的参与。如图2所示,在Rab循环过程中,GTP由GEF催化,使GDP结合的“非活性”构象转变为GTP结合的“活性”构象,而GTP结合的“活性”构象可以被多个效应蛋白所识别;GAP催化GTP水解使GTP结合的“活性”构象转化为GDP结合的“非活性”构象,同时,GTP被GAP刺激后释放无机磷酸盐(Pi)。新合成的Rab以GDP结合形式被Rab护卫蛋白(Rab escort protein, REP)所识别。REP则将其呈递给香叶基转移酶(geranylgeranyl transferase, GGT),该转移酶可以使Rab蛋白羧基末端的一个或两个半胱氨酸残基发生香叶基香叶基化。GDI识别香叶基香叶基化的、结合GDP的Rab蛋白,进而调节Rab的膜循环。Rab-GDI复合物靶向特定膜是通过与膜结合的GDI置换因子(GDI displacement factor, GDF)的相互作用介导的。

与Rab家族中其他成员相同,Rab8也具有“活性”与“非活性”两种存在状态,且两种状态的Rab8蛋白在细胞中具有不同的定位,处于“活性”状态时,GTP-Rab8是主要结合存在形式,位于胞膜;而在“非活性”状态下,Rab8与GDP结合,位于细胞质<sup>[15]</sup>。“活

性”状态下的Rab8通过激活或招募细胞内的效应因子对囊泡运输、自噬等生理活动起调节作用。

Rab蛋白的效应因子是指在循环过程中能够识别“活性”GTP-Rab构象的因子。不同亚型间的效应因子种类存在不同,其中Rab8A的效应因子包括MICALL1、EHBP1(EH domain-binding protein-1)、MAP4K2(mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2)、Rabin8(也称RAB3IP)、Ahi1(Abelson helper integration site-1)等26种,Rab8B的效应因子主要有VIM(Vimentin)、CDH1、OTOF(Otoferlin)、肌动蛋白等14种。Rab GEFs的催化活性是同源Rab蛋白特异性时空募集所必需的,也是将Rab蛋白特异性募集到膜上的主要决定因素<sup>[16]</sup>。据报道,Optineurin(视网膜神经磷酸酶)是Rab8的一种结合效应蛋白,可以介导TBC1D17与Rab8间的相互作用及共定位,TBC1D17通过与Optineurin的相互作用调节Rab8介导的转铁蛋白受体的内吞循环和Rab8向内吞小管的募集,介导TBC1D17对Rab8的负调控<sup>[17]</sup>。Rab8B还可以与CDH1、CDI2、CHML(choroideremia-like)、CHM(choroideremia)发生交互作用,但当Thr-72发生磷酸化时,这些交互作用则会被破坏。SopD(Salmonella outer protein D)是Rab8的一种GAP,LIAN等<sup>[18]</sup>发现SopD通过其GAP活性拮抗Rab8从而增强促炎信号的转导,SopD还可以通过将Rab8从其同源GDI中置换出来进而刺激Rab8依赖性抗炎信号转导,SopD可以对Rab8发挥激动和拮抗活性,从而调节炎症反应。除与特定效应分子相互作用外,Rab8还可能受到Rab家族中其他成员的调节,例如Rab8A可以与Rab11共定位,Rab11可以激活Rabin8,而Rabin8<sup>[19]</sup>是Rab8的一种GEF,

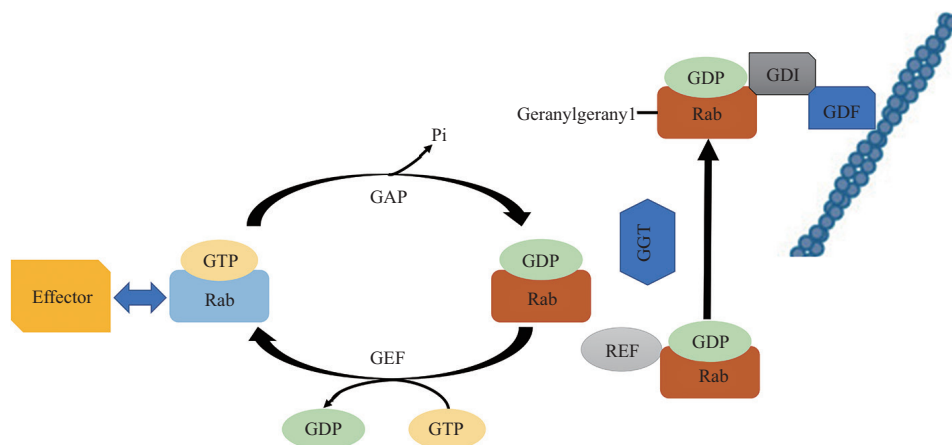


图2 Rab循环示意图(根据参考文献[20]所修改)

Fig.2 Schematic diagram of the Rab cycle (modified from the reference [20])

Rab8A和Rab11通过Rabin8相互通信,以调节结构蛋白向肠细胞顶端区域的递送。

Rab8的效应因子有多种,据目前研究发现,两个亚型Rab8A与Rab8B间的效应因子种类存在差异,但效应因子产生作用的机制相同,都与“活性”状态及“非活性”状态的Rab相结合,进而在生物体内发挥相应的调节作用。

## 4 Rab8的功能

### 4.1 Rab8参与调节囊泡运输

真核细胞中,细胞生长、生物合成以及分泌等重要的生物过程都伴随着蛋白质在细胞内细胞器与细胞器之间的运输,这些运输就涉及囊泡运输,细胞囊泡运输主要包括囊泡出芽、转运、黏附、锚定和融合等阶段。Rab蛋白质是囊泡运输的重要蛋白,Rab GTPases通过其效应物参与调节囊泡形成、肌动蛋白和微管蛋白依赖的囊泡运动以及膜融合等过程<sup>[20]</sup>。人类基因组中包含70多个Rab蛋白质,不同的Rab蛋白质定位于不同细胞内膜的胞质表面,主要作为膜运输过程中不同步骤的调节器发挥作用。Rab8主要定位于高尔基体、囊泡结构以及基底外侧质膜,参与调节从跨高尔基体网络到质膜的多种运输途径以及循环内体的膜运输<sup>[21]</sup>,可以调节新合成的蛋白质向极化上皮细胞基底外侧的转运。

Rab8与囊泡形成有关。BANTON等<sup>[22]</sup>发现Rab8可以参与细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)囊泡的形成,在CTLA-4囊泡的形成过程中,T细胞受体相互作用分子(T-cell receptor-interacting molecule,TRIM)和相关X细胞激活接头(linker for activation of X cells,LAX)形成一个多聚复合物,之后LAX再通过其N-端与GTP-Rab8结合,从而促进反式高尔基网络CTLA-4囊泡的形成,在后高尔基体向细胞表面的转运过程中发挥作用。

此外,Rab8还可以参与囊泡运输过程中的转运、锚定等阶段。EHBP1是一种衔接蛋白,Rab8家族成员可在它的招募下参与调节囊泡运输<sup>[23]</sup>,Rab通过其GEF分子被募集到膜上,由此产生“活性”GTP结合的Rab8,GTP-Rab8与EHBP1的bMERB结构域发生相互作用,进而使EHBP1的CH结构域可以与F-肌动蛋白相互作用,参与囊泡运输。Rab8还可以与肌球蛋白Vc一起控制转铁蛋白的胞内循环<sup>[24]</sup>。CHEN等<sup>[25]</sup>在2022

年的研究中发现,Grab通过激活Rab8来调节Tfrc(Tf-Tf receptor)相关囊泡的胞吐作用,从而促进胞外囊复合物的募集和囊泡胞吐作用。除此之外,在极化上皮细胞中GTP-Rab8可以与FIP-2(卷曲螺旋蛋白)的氨基末端区域相互作用,而亨廷顿蛋白也可以与FIP-2的羧基末端区域结合,因此GTP-Rab8先与FIP-2形成复合物,再与亨廷顿蛋白连接发生相互作用,进而调节从高尔基体到胞膜的囊泡运输<sup>[26]</sup>。2021年,SCHIWECK等<sup>[27]</sup>发现DBN(actin-binding protein Drebrin)可以在细胞水平上将肌动蛋白网络组织从依赖ARP2/3的阵列转变为微管兼容的支架,促进Rab8阳性小管的形成,损伤特异性RAB8参与星形胶质细胞增生和黏附介质表面蛋白转运。

另外,近几年研究发现,Rab蛋白是肌肉和脂肪细胞中葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)运输过程中的重要调节剂,As160作为一种Rab-GAP,存在于GLUT4囊泡上,在成肌细胞中,Rab8、Rab10、Rab13是As160的主要靶标,其下调能抑制胰岛素刺激的GLUT4易位。Rab8A还可以调节肌肉细胞中的GLUT4易位<sup>[28]</sup>。首先,胰岛素激活Akt会使As160发生磷酸化,从而使细胞核周围或细胞溶质中GLUT4囊泡上的GTP活性Rab8A与非典型肌球蛋白MyoVa相结合<sup>[29]</sup>,进而有效的将囊泡连接到微丝或肌动蛋白丝上,作为囊泡传递到质膜机制中的一部分。

综上所述,Rab8不仅可以与TRIM、LAX形成的多聚复合物相结合参与CTLA-4囊泡的形成,还可以分别与EHBP1、FIP-2等不同蛋白相结合参与调控不同生理过程中的囊泡运输。

### 4.2 Rab8参与调控自噬

自噬是细胞在外界因素的刺激下,对细胞内组分以及侵入细胞的病原体进行降解的过程,由多种溶酶体进行精确调控,自噬底物在连续动态的囊泡运输过程中被双膜囊泡包围和降解,自噬是细胞自我消化、降解以及维持内环境稳态的重要机制<sup>[30]</sup>。自噬在去除错误折叠或聚集的蛋白质、清除受损的细胞器(如线粒体、内质网和过氧化物酶体)以及消除细胞内病原体方面起着管家作用<sup>[31]</sup>。根据细胞内底物运输到溶酶体方式的不同,自噬可以被分为巨自噬、微自噬以及分子伴侣介导的自噬<sup>[32]</sup>。其中,巨自噬是一种古老且进化上保守的细胞内降解途径,细胞质内容物被吞噬细胞包裹隔离,吞噬细胞成熟

后形成自噬体并将包裹物运送到溶酶体进行降解<sup>[33]</sup>,也就是说巨自噬包括自噬体形成及成熟两个阶段。自噬参与囊泡的形成、运输、束缚与融合<sup>[30]</sup>。因此,控制囊泡运输的蛋白成为巨自噬发挥作用的重要调节因素之一。

Rab蛋白质是细胞囊泡运输的重要因素,许多Rab蛋白质也已被证实参与自噬的各个阶段,Rab1、Rab5、Rab7、Rab9A、Rab11、Rab23、Rab32和Rab33B参与自噬体的形成过程,Rab7和Rab24在自噬体成熟中起着关键作用<sup>[30]</sup>。Rab8两个亚型均在巨自噬中发挥重要作用<sup>[34]</sup>。Rab8在自噬体成熟中发挥相关作用,2012年PILLI等<sup>[35]</sup>证明Rab8B及其下游效应因子TBK-1(Tank-binding-kinase 1)在协调自噬体成熟和细胞自主防御分枝杆菌方面发挥重要作用,诱导自噬后,敲除*Rab8b*导致卡介菌(*Bacillus Calmette-Guerin*, BCG)吞噬体的降解减少,Rab8b siRNA可以重复减少BCG的自噬性杀伤,除此之外,高内涵成像分析发现,在荧光蛋白与LC3融合(稳定表达)的细胞中,*Rab8b*的敲除不仅降低了自噬相关蛋白LC3表达量,还阻碍了自噬接头p62的基础清除,影响自噬过程。LEE等<sup>[36]</sup>研究表明Rab8A是LRRK2(leucine-rich-repeat kinase 2)的生理底物,可以使Rab8A在Thr72发生磷酸化,而LRRK2的存在是Rab8A被募集到吞噬体所必需的,也就是说Rab8A可以参与到自噬体的形成过程中。

CORBIER等<sup>[37]</sup>在2016年发现,Rab8A也能够参与自噬调节。首先C9ORF72、SMCR8和WDR41三种蛋白进行结合形成一个稳定复合物,该复合物对Rab8A具有GAP活性<sup>[38]</sup>,可以作为Rab8A循环过程中的GDP/GTP交换因子,参与到自噬的调节过程中。此外,KIM等<sup>[39]</sup>于2021年发现LXR $\alpha$ 通过转录激活miRNA let-7a-2和miR-34a下调ATG4B和Rab-8B,抑制肝细胞自噬,进而抑制线粒体生物发生和燃料燃烧等过程。YANG等<sup>[40]</sup>研究则表明Rab8和Rab10与GLUT4及自噬体共定位,Rab8和Rab10共同参与调控自噬体成熟和GLUT4囊泡运输,同时,自噬通过密切相关的Rab8和Rab10调节GLUT4的易位和表达,结果表明,慢性不可预见性温和应激(chronic unpredicted mild stress, CUMS)诱导的小鼠下丘脑GLUT4、Rab8、Rab10表达水平与自噬水平的变化一致。

总之,Rab8参与调控自噬,主要对自噬体形成

及自噬体成熟发挥作用,但具体机制需要进一步进行研究。

### 4.3 Rab8对果蝇及哺乳动物生殖细胞、子宫的影响

4.3.1 Rab8对果蝇繁殖的影响 除哺乳动物外,Rab8在其他动物门类中也具有影响动物繁殖能力的情况,果蝇中质膜分裂沟的形成是胞质成功分裂所必需的,因此,在质膜分裂沟形成的过程中需要质膜进一步生长延伸,Ras样蛋白A(Ras-like protein A, RalA)和Rab8已被证明对质膜分裂沟的形成极为重要。HOLLY等<sup>[41]</sup>发现,Rab8是果蝇早期胚胎质膜分裂沟形成过程中质膜延伸生长的关键介质,在质膜分裂沟形成开始时,Rab8存在于细胞质中,随着质膜分裂沟的延伸进入,细胞质内的Rab8被耗尽,低水平的Rab8在质膜分裂沟中以皮质阵列的形式积聚,RalA可以通过胞外囊复合体和Rab8指导质膜的生长,当干扰*Rab8*后,胚胎质膜分裂沟形成受损,质膜分裂沟无法延伸,影响胚胎发育,进而影响繁殖。

4.3.2 Rab8对哺乳动物生殖细胞及子宫的影响 研究表明,位于核内体和顶端连接处的Rab蛋白,对上皮顶端连接的组装与拆卸有重要作用<sup>[42]</sup>。YAMAMURA等<sup>[43]</sup>证明Rab8和Rab13可以与JRAB/MICAL-L2结合形成不同的复合物,进而调节上皮细胞顶端连接的组装,这说明Rab蛋白可以在黏附连接动力学中发挥作用。同时,Rab8是DZIP1(DAZ interacting zinc finger protein 1)的下游因子,DZIP1可以招募其下游因子CBY(Chibby)和Rab8发挥作用并共同促进紧密连接的形成<sup>[44]</sup>。

有研究家推测在其他生理过程中,Rab蛋白也可在黏附连接的拆卸和重新组装过程中发挥一定作用。在精子发生过程中,生殖细胞从基底迁移到腔室,同时通过基于肌动蛋白的黏附和基于中间丝的锚定连接附着在支持细胞上,生殖细胞与支持细胞间的相互作用则可以保证精子发生过程的正常进行。LAU等<sup>[45]</sup>证明Rab8B可以参与睾丸中的黏附连接动力学,在*Rab8b*敲低后,生殖细胞与支持细胞间黏附连接能力下降,使生殖细胞与支持细胞间的相互作用出现异常,这会导致精子数量降低甚至消失,影响小鼠的产仔数,进而对小鼠繁殖产生一定的影响。分析EHBP1L1在大鼠睾丸第一次生精波中的时间及空间定位,发现由于该蛋白的CH和bMERB结构域分别与Actin和Rab8/Rab10结合,进而参与到

囊泡运输,这间接说明Rab8可能参与精子生成过程中的相关阶段<sup>[46]</sup>。除此之外,有研究表明,Rab8A定位于小鼠卵母细胞的纺锤体外围和皮质,与肌动蛋白丝定位相似,干扰Rab8a导致纺锤体迁移缺陷和极体挤出失败,Rab8A可以通过调节ROCK-LIMK信号通路促进肌动蛋白组装,此外,Rab8A在纺锤体外围与GM130共定位并相互作用,干扰Rab8a可导致GM130介导的高尔基体分布紊乱,总之,在小鼠卵母细胞减数分裂中,Rab8A是高尔基体分布、纺锤体迁移和极体挤压所必需的,干扰Rab8a会对小鼠卵母细胞的减数分裂产生影响<sup>[47]</sup>。

而在雌性哺乳动物中,关于Rab8与繁殖相关的研究较少。有研究报道,Rab8A在子宫内膜中的表达在月经周期存在特异性变化,其在增殖期表达增多,分泌期则下降50%,表明Rab8A高度表达是月经周期的囊泡运输所必需的<sup>[48]</sup>。在2014年有研究人员利用LC-MS/MS(liquid chromatography tandem mass spectrometry)对实验样品进行比较蛋白质组学分析,发现Rab8A在子宫内膜癌女性患者中的表达量明显高于正常女性,因此,BIE等<sup>[49]</sup>推测Rab8A可能会参与子宫内膜癌的恶性生长,但对于Rab8A是否能够作为子宫内膜癌诊断的标志物目前尚不清晰。随着时代的进步,研究者利用基因表达综合数据库及加权基因共表达网络分析,发现Rab8B可以作为子宫内膜异位症诱导的反复流产患者的潜在治疗靶点<sup>[50]</sup>。但Rab8在雌性哺乳动物中的具体作用机制并不明确,揭示Rab8在雌性哺乳动物中调控繁殖功能的作用机制对提高动物繁殖功能具有重要意义。

总的来说,Rab8可以参与调控多种生理学功能,无论是参与囊泡运输,还是可能介导自噬形成或成熟等过程,都说明Rab8具有较为重要的作用,而在哺乳动物繁殖性能中的研究可能是对Rab8功能深入研究的一个突破点,值得对其进行深入研究。

## 5 结语与展望

Rab8是Rab家族中的一员,“活化”状态的Rab8与组织、细胞中的效应因子结合,进而发挥调控囊泡运输和自噬的功能。在囊泡运输过程中,Rab8主要参与囊泡形成、囊泡转运以及锚定等阶段,从而参与生物的不同生理过程。在自噬过程中,Rab8主要参与自噬体的形成及其他自噬调节过程,当Rab表达异常时,自噬相关指标水平出现异常,但其具体

机制尚不清晰,可进行深入研究。而鉴于Rab8在囊泡运输过程中的重要调节功能,我们认为其在动物繁殖方面可能具有重要的功能作用,此外,近年来研究还发现,Rab8还可能参与调控动物精子发生、子宫内膜癌和子宫内膜异位等生理病理过程,但研究尚浅,尤其是在雌性动物繁殖方面。因此,深入研究Rab8在雌性繁殖方面的作用机制,对治疗女性不孕不育及卵巢或子宫方面疾病具有重要意义。总之,Rab8的功能还有待进一步深入研究,尤其是其在调控动物繁殖功能方面。

## 参考文献 (References)

- [1] TOUCHOT N, CHARDIN P, TAVITIAN A. Four additional members of the ras gene superfamily isolated by an oligonucleotide strategy: molecular cloning of YPT-related cDNAs from a rat brain library [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, 84(23): 8210-4.
- [2] YU S, YEHA G, WANG J, et al. Global ablation of the mouse Rab11a gene impairs early embryogenesis and matrix metalloproteinase secretion [J]. J Biol Chem, 2014, 289(46): 32030-43.
- [3] LINDSAY L A, NASIR R F, DOWLAND S N, et al. Rab13 and desmosome redistribution in uterine epithelial cells during early pregnancy [J]. Reprod Sci, 2021, 28(7): 1981-8.
- [4] CHAVRIER P, VINGRON M, SANDER C, et al. Molecular cloning of YPT1/SEC4-related cDNAs from an epithelial cell line [J]. Mol Cell Biol, 1990, 10(12): 6578-85.
- [5] 杨永敏, 郭建, 李玉宏, 等. Rab蛋白在囊泡转运中的作用及影响 [J]. 中国科学: 生命科学 (YANG Y M, GUO J, LI Y H, et al. Roles of Rab proteins in vesicle transport [J]. Scientia Sinica, Vitae), 2019, 49(7): 788-97.
- [6] ARMSTRONG J, THOMPSON N, SQUIRE J H, et al. Identification of a novel member of the Rab8 family from the rat basophilic leukaemia cell line, RBL.2H3 [J]. J Cell Sci, 1996, 109(Pt 6): 1265-74.
- [7] PERÄNEN J. Rab8 GTPase as a regulator of cell shape [J]. Cytoskeleton, 2011, 68(10): 527-39.
- [8] HUANG F C, CHI S F, CHIEN P R, et al. Arabidopsis RAB8A, RAB8B and RAB8D proteins interact with several RTNLB proteins and are involved in the *Agrobacterium tumefaciens* infection process [J]. Plant Cell Physiol, 2021, 62(10): 1572-88.
- [9] LI P, MA J, SUN X, et al. RAB GTPASE HOMOLOG 8D is required for the maintenance of both the root stem cell niche and the meristem [J]. Plant J, 2021, 105(5): 1225-39.
- [10] JOBERTY G, TAVITIAN A, ZAHRAOUI A. Isoprenylation of Rab proteins possessing a C-terminal CaaX motif [J]. FEBS Lett, 1993, 330(3): 323-8.
- [11] KITAMURA A, NUMAZAWA R, KINJO M. Conformational stabilization of optineurin by the dynamic interaction of linear polyubiquitin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 559: 203-9.
- [12] PEREIRA-LEAL J B, STROM M, GODFREY R F, et al. Structural determinants of Rab and Rab escort protein interaction: Rab family motifs define a conserved binding surface [J]. Biochem

- Biophys Res Commun, 2003, 301(1): 92-7.
- [13] 樊俊蝶, 王伟, 梁爱华. Rab蛋白的结构、功能及进化[J]. 生命的化学(FAN J D, WANG W, LIANG A H. Structure, function and evolution of Rab protein [J]. Chemistry of Life), 2004(1): 31-3.
- [14] GUO Z, HOU X, GOODY R S, et al. Intermediates in the guanine nucleotide exchange reaction of Rab8 protein catalyzed by guanine nucleotide exchange factors Rabin8 and GRAB [J]. J Biol Chem, 2013, 288(45): 32466-74.
- [15] 吴文林, 吴穗洁. Rab蛋白的结构、功能与研究展望[J]. 台湾海峡(WU W L, WU S J. Rab GTPase family: structure, function and its research prospects [J]. Journal of Applied Oceanography), 2006(4): 599-605.
- [16] BLÜMER J, REY J, DEHMELT L, et al. RabGEFs are a major determinant for specific Rab membrane targeting [J]. J Cell Biol, 2013, 200(3): 287-300.
- [17] VAIBHAVA V, NAGABHUSHANA A, CHALASANI M L, et al. Optineurin mediates a negative regulation of Rab8 by the GTPase-activating protein TBC1D17 [J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt 21): 5026-39.
- [18] LIAN H, JIANG K, TONG M, et al. The *Salmonella* effector protein SopD targets Rab8 to positively and negatively modulate the inflammatory response [J]. Nat Microbiol, 2021, 6(5): 658-71.
- [19] WU B, WANG J, ZHAO Y, et al. Biochemical analysis of Rabin8, the guanine nucleotide exchange factor for Rab8 [J]. Methods Cell Biol, 2015, 130: 59-68.
- [20] STENMARK H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(8): 513-25.
- [21] HUBER L A, PIMPLIKAR S, PARTON R G, et al. Rab8, a small GTPase involved in vesicular traffic between the TGN and the basolateral plasma membrane [J]. J Cell Biol, 1993, 123(1): 35-45.
- [22] BANTON M C, INDER K L, VALK E, et al. Rab8 binding to immune cell-specific adaptor LAX facilitates formation of trans-Golgi network-proximal CTLA-4 vesicles for surface expression [J]. Mol Cell Biol, 2014, 34(8): 1486-99.
- [23] RAI A, BLEIMLING N, VETTER I R, et al. The mechanism of activation of the actin binding protein EHBP1 by Rab8 family members [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4187.
- [24] 赵缜, 樊绮诗. Rab蛋白在囊泡运输和信号传导中的作用[J]. 生命的化学(ZHAO Z, FAN Y S. The role of Rab proteins in vesicular membrane trafficking and cell signalling [J]. Chemistry of Life), 2009, 29(5): 678-82.
- [25] CHEN M, ZHANG Y, JIANG K, et al. Grab regulates transferrin receptor recycling and iron uptake in developing erythroblasts [J]. Blood, 2022, 140(10): 1145-55.
- [26] HATTULA K, PERÄNEN J. FIP-2, a coiled-coil protein, links Huntingtin to Rab8 and modulates cellular morphogenesis [J]. Curr Biol, 2000, 10(24): 1603-6.
- [27] SCHIWECK J, MURK K, LEDDEROSE J, et al. Drebrin controls scar formation and astrocyte reactivity upon traumatic brain injury by regulating membrane trafficking [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1490.
- [28] SUN Y, BILAN P J, LIU Z, et al. Rab8A and Rab13 are activated by insulin and regulate GLUT4 translocation in muscle cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(46): 19909-14.
- [29] SUN Y, CHIU T T, FOLEY K P, et al. Myosin Va mediates Rab8A-regulated GLUT4 vesicle exocytosis in insulin-stimulated muscle cells [J]. Mol Biol Cell, 2014, 25(7): 1159-70.
- [30] AO X, ZOU L, WU Y. Regulation of autophagy by the Rab GTPase network [J]. Cell Death Differ, 2014, 21(3): 348-58.
- [31] GLICK D, BARTH S, MACLEOD K F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms [J]. J Pathol, 2010, 221(1): 3-12.
- [32] TEKIRDAG K, CUERVO A M. Chaperone-mediated autophagy and endosomal microautophagy: joint by a chaperone [J]. J Biol Chem, 2018, 293(15): 5414-24.
- [33] JETTO C T, NAMBIAR A, MANJITHAYA R. Mitophagy and neurodegeneration: between the knowns and the unknowns [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 837337.
- [34] KERN A, DIKIC I, BEHL C. The integration of autophagy and cellular trafficking pathways via RAB GAPs [J]. Autophagy, 2015, 11(12): 2393-7.
- [35] PILLI M, ARKO-MENSAH J, PONPUAK M, et al. TBK-1 promotes autophagy-mediated antimicrobial defense by controlling autophagosome maturation [J]. Immunity, 2012, 37(2): 223-34.
- [36] LEE H, FLYNN R, SHARMA I, et al. LRRK2 is recruited to phagosomes and co-recruits RAB8 and RAB10 in human pluripotent stem cell-derived macrophages [J]. Stem Cell Reports, 2020, 14(5): 940-55.
- [37] CORBIER C, SELLIER C. C9ORF72 is a GDP/GTP exchange factor for Rab8 and Rab39 and regulates autophagy [J]. Small GTPases, 2017, 8(3): 181-6.
- [38] TANG D, SHENG J, XU L, et al. Cryo-EM structure of C9ORF72-SMCR8-WDR41 reveals the role as a GAP for Rab8a and Rab11a [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(18): 9876-83.
- [39] KIM Y S, NAM H J, HAN C Y, et al. Liver X receptor alpha activation inhibits autophagy and lipophagy in hepatocytes by dysregulating autophagy-related 4B cysteine peptidase and Rab-8B, reducing mitochondrial fuel oxidation [J]. Hepatology, 2021, 73(4): 1307-26.
- [40] YANG F R, ZHU X X, KONG M W, et al. Xiaoyaosan exerts antidepressant-like effect by regulating autophagy involves the expression of GLUT4 in the mice hypothalamic neurons [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 873646.
- [41] HOLLY R M, MAVOR L M, ZUO Z, et al. A rapid, membrane-dependent pathway directs furrow formation through RalA in the early *Drosophila* embryo [J]. Development, 2015, 142(13): 2316-28.
- [42] NISHIMURA N, SASAKI T. Rab family small G proteins in regulation of epithelial apical junctions [J]. Front Biosci, 2009, 14(6): 2115-29.
- [43] YAMAMURA R, NISHIMURA N, NAKATSUJI H, et al. The interaction of JRAB/MICAL-L2 with Rab8 and Rab13 coordinates the assembly of tight junctions and adherens junctions [J]. Mol Biol Cell, 2008, 19(3): 971-83.
- [44] WU Z, PANG N, ZHANG Y, et al. CEP290 is essential for the initiation of ciliary transition zone assembly [J]. PLoS Biol, 2020, 18(12): e3001034.
- [45] LAU A S, MRUK D D. Rab8B GTPase and junction dynamics in the testis [J]. Endocrinology, 2003, 144(4): 1549-63.
- [46] VENDITTI M, MINUCCI S. Differential expression and localization of EHBP1L1 during the first wave of rat spermatogenesis

- suggest its involvement in acrosome biogenesis [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 181.
- [47] PAN Z N, LU Y, TANG F, et al. RAB8A GTPase regulates spindle migration and Golgi apparatus distribution via ROCK-mediated actin assembly in mouse oocyte meiosis<sup>†</sup> [J]. *Biol Reprod*, 2019, 100(3): 711-20.
- [48] ROSAS C, GABLER F, VANTMAN D, et al. Levels of Rabs and WAVE family proteins associated with translocation of GLUT4 to the cell surface in endometria from hyperinsulinemic PCOS women [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(11): 2870-7.
- [49] BIE Y, ZHANG Z. RAB8A a new biomarker for endometrial cancer [J]? *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 371.
- [50] YE Z, MENG Q, ZHANG W, et al. Exploration of the shared gene and molecular mechanisms between endometriosis and recurrent pregnancy loss [J]. *Front Vet Sci*, 2022, 9: 867405.