

DOI: 10.13376/j.cblls/2024092

文章编号: 1004-0374(2024)07-0898-08

TBC蛋白在人类疾病中的研究进展

罗宇琦¹, 林洁², 任骏^{2*}

(1 复旦大学上海医学院, 上海 200032; 2 复旦大学附属中山医院内科, 上海市心血管病研究所, 上海 200032)

摘要: TBC蛋白, 作为含 Tre2-Bub2-Cdc16 (TBC) 结构域的 GTP 酶激活因子, 对 Rab 蛋白的负调控发挥着关键作用。这一结构域集成了 Tre2 原癌基因、Bub2 酵母细胞周期调节蛋白和 Cdc16 细胞分裂周期基因, 显示出高度的进化保守性。通过调节 Rab 蛋白的 GTP-GDP 转换循环, TBC 蛋白在特异性细胞内运输中扮演着重要角色。它不仅在维持正常细胞生理过程中至关重要, 而且其功能异常或突变与多种人类疾病的发生密切相关。该文综述了 TBC 蛋白的结构特征、生化功能及在人类疾病中作用的最新研究成果, 旨在深入理解其在疾病发展中的潜在机制。

关键词: Rab; TBC; GTP 酶激活蛋白

中图分类号: Q591.4; Q946.5 **文献标志码:** A

Progress of TBC proteins in human diseases

LUO Yu-Qi¹, LIN Jie², REN Jun^{2*}

(1 Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2 Department of Cardiology, Zhongshan Hospital Fudan University, Shanghai Institute of Cardiovascular Disease, Shanghai 200032, China)

Abstract: TBC proteins, as Tre2-Bub2-Cdc16 (TBC) structural domain-containing GTPase activators, play a key role in the negative regulation of Rab proteins. This structural domain integrates the Tre2 proto-oncogene, the Bub2 yeast cell cycle regulatory protein, and the Cdc16 cell division cycle gene, showing a high degree of evolutionary conservation. By regulating the GTP-GDP transition cycle of Rab proteins, the TBC proteins play an important role in specific intracellular transport. It is not only essential in maintaining normal cellular physiological processes, but also its abnormal function or mutation is closely associated with the development of several human diseases. In this paper, we review the latest research results on the structural features, biochemical functions and roles of TBC proteins in human diseases, aiming to gain a deeper understanding of their potential mechanisms in disease development.

Key words: Rab; TBC; GTPase-activating protein

Rab 蛋白, 作为真核生物细胞膜和细胞器膜中 Ras 超家族中最大的亚家族, 对囊泡运输系统的精确调控发挥着至关重要的作用, 确保囊泡能有效地在细胞内各区室间输送。这些蛋白通过在与 GTP 结合的活性状态和与 GDP 结合的非活性状态之间循环, 调节细胞内运输, 此过程由鸟苷酸交换因子和 GTP 酶激活蛋白 (GTPase activating proteins, GAPs) 共同调控。细胞质中 GTP 含量较高, 在鸟苷酸交换因子的协助下, GTP 与 Rab 对应位点结合并激活 Rab。当 Rab-GTP 形成时, 它与囊泡表面的特异

Rab 效应分子结合, 协同参与囊泡与靶膜的对接及融合。囊泡融合后, GTP 酶激活蛋白随后促使 Rab-GTP 水解为 Rab-GDP, 将其释放到细胞质中, 准备进行下一轮循环。迄今为止, 已识别出 70 多种 Rab 蛋白, 它们根据组织特异性、鸟苷酸交换因子和 GTP 酶激活蛋白的种类差异, 担负不同的生物

收稿日期: 2024-02-23; 修回日期: 2024-03-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(82130011, 92249301)

*通信作者: E-mail: ren.jun@zs-hospital.sh.cn

学功能。Rab 蛋白功能障碍与多种健康问题密切相关, 如神经病变、2 型糖尿病、失明、免疫缺陷和癌症等。尽管如此, 与其他 GTPase 家族相比, Rab 蛋白的 GTP-GDP 循环调控机制尚未被充分揭示。深入研究 Rab 蛋白的激活与失活机制, 将为揭示细胞过程的时空特异性提供关键见解。含 Tre2-Bub2-Cdc16 (TBC) 结构域的 GTP 酶激活蛋白, 简称为 TBC 蛋白, 不仅是 Rab 蛋白循环的重要调节因子, 其功能影响远超此范畴。本文综述了 TBC 蛋白的结构功能、其与人类疾病的关联, 以及基于最新研究进展的潜在临床应用。

1 TBC蛋白的结构特征

TBC 蛋白的结构特征显著, 以其大约 200 aa 构成的 TBC 结构域为核心。晶体学结构研究揭示了两个关键基团——富含精氨酸的 IxxDxxR 模体 (即 R 指) 和含有谷氨酰胺的 YxQ 模体 (即 Q 指)——对 GAP 活性发挥至关重要的作用。这两个基团可将 Rab 蛋白稳定在过渡态并催化 Rab 蛋白的 GTP 水解, 其中精氨酸的存在对 Rab-GAP 活性尤为关键。

近期研究对 TBC1D23 蛋白的晶体结构进行了详细阐述, 发现其 N 端由 TBC 和硫氰酸生成酶结构域共同构成, 展现了复杂的 α/β 拓扑结构^[1]。结构域具有中央的 β 片层和侧边的 α 螺旋。而 TBC 结构域则主要由 α -螺旋构成, 并分为两个不同的亚结构域, 即包含 $\alpha 1\sim\alpha 7$ 的氨基末端结构域和跨越 $\alpha 8\sim\alpha 16$ 的羧基末端亚结构域。TBC1D23 的 R 指和 Q 指发生了特异性氨基酸替换, 这是其不具备典型的 Rab 蛋白 GAP 活性的原因。更重要的是, TBC1D23 在细胞内扮演着枢纽角色, 连接高尔基体蛋白 golgin-97/24 与内质网膜上的 WASH/FAM21 复合物, 对内质网至高尔基体的囊泡运输过程至关重要。

2 TBC蛋白的生化功能

大部分 TBC 蛋白是 Rab 蛋白的特异性负调控因子, 可参与多种生物学过程, 在葡萄糖吸收、囊泡运输、精子发生等细胞事件中发挥着关键调控作用 (表 1)。

2.1 TBC蛋白与葡萄糖吸收

葡萄糖的骨骼肌吸收主要由 GLUT4 蛋白负责, 这一过程涉及含 GLUT4 囊泡从细胞内部向质膜的转运, 依赖于多种 Rab 蛋白的调节。TBC1D1 蛋白在调节 GLUT4 转运中具有双重作用, 其缺失或过表达分别表现出质膜 GLUT4 水平的增加或减少^[2]。

TBC1D1 包含多个丝氨酸/苏氨酸激酶 AKT 和 AMPK 的磷酸化位点。这些磷酸化位点使 TBC1D1 能够维持 Rab 蛋白在非活性的 GDP 结合状态, 进而在无外部刺激的情况下阻断 GLUT4 的转运。TBC1D1 被认为是胰岛素信号和收缩-刺激信号之间的汇合点, 其 PTB 结构域能够调节 Rab 蛋白, 进而促进葡萄糖摄取的转运步骤。同样, TBC1D15 也被发现是调节 GLUT4 转位的关键因子, 它通过影响 Rab7 的活性来调控 GLUT4 的转运过程^[3]。在缺少 TBC1D15 的细胞中, 荧光标记的葡萄糖类似物 2-NBDG 的摄取以及 GLUT4 的总量均有显著减少。

在体内实验中, TBC1D1 与 TBC1D4 之间的相互作用及其在运动后胰岛素敏感性调节中的角色被进一步强调。TBC1D1 与磷酸化的 TBC1D4-S711 形成的复合物在单次胰岛素致敏运动 4 h 后仍能维持, 表明两者之间存在功能性互作。这种互作调节了葡萄糖转运的胰岛素敏感性, 尤其是在运动或肌肉收缩后。这很可能与 GLUT4 重新定位到胰岛素反应性储存囊泡有关, 从而在随后的胰岛素刺激下增强 GLUT4 向肌细胞胞膜的转位。此外, 研究还发现, 在进行高强度间歇运动后, 男性相比女性显示出更高的 TBC1D1 Ser²³⁷ 磷酸化水平, 这暗示了性别差异可能影响葡萄糖处理能力, 而高强度运动能够提高两性的胰岛素敏感性^[4]。

2.2 TBC蛋白与囊泡运输

TBC 蛋白在囊泡运输中发挥着不可替代的作用, 确保囊泡能够被精确地送达靶细胞器或靶细胞。TBC1D15 通过与 AnxA6、HOPs 复合体互动, 调节内体囊泡的运输^[5]。在 NPC1 突变体细胞中, AnxA6 数量的增加促进了与 TBC1D15 相互作用, 进而使 Rab7 失活, 促进了多器官复合体的形成和低密度脂蛋白的内质网转运。TBC1D15 通过 HOPs 复合体被特异性地招募到 SKIP 阳性膜上, 使 Rab7 被移除, Arl8b/SKIP 复合物得以从 Rab7 阳性区室中生成。因此, TBC1D15 能够促进胆固醇从晚期内体向脂滴的转运, 减少胆固醇积累。

TBC1D20 和 TBC1D22A 可调节 G-蛋白偶联受体 (G protein coupled receptor, GPCR) 从内质网到高尔基体的转运, 增强 GPCR 的内质网定位和糖基化过程^[6]。TBC1D5、TBC1D6 和 TBC1D8 更有可能参与 GPCRs 在高尔基体水平的转运, 因为它们表达会导致 GPCRs 在高尔基体中积累, 而不会影响受体的内质网出口和 N-连接糖基化。

TBC1D24 调节由管状循环内体 (tubular recycling

endosome, TRE) 介导的货物蛋白循环, 这一过程不依赖于网格蛋白的内吞作用 (clathrin-independent endocytosis, CIE)^[7]。TRE 在 TBC1D24 的作用下形成, 是 HeLa 细胞中 CIE 运输途径的标志。TBC1D24 通过 Rab22A 调节 TRE 介导的 CIE 货物蛋白再循环。在 HeLa 细胞中, 过表达 TBC1D24 会显著增加装载 CIE 货物蛋白的 TRE, 而缺失 TBC1D24 则会阻碍 TRE 的形成, 并延迟 CIE 蛋白循环回质膜的时间。

在骨吸收中, TBC1D25 在破骨细胞的活动过程中起到关键作用, 特别是在细胞极化和褶皱边界形成的过程中^[8]。在破骨细胞中, TBC1D25 表达于与 F-肌动蛋白共定位的密封区, 呈环状分布, 免疫荧光检测显示, TBC1D25 与 LAMP2 和组织蛋白酶 K 的重叠区域较少, 与 Rab7 则没有重叠。抑制 TBC1D25 的表达可显著减少骨吸收、多核细胞的形成和含细胞核的数量。这些结果表明, TBC1D25 通过调节破骨细胞的极化、吸收以及多核现象在骨吸收中发挥作用。

2.3 TBC 蛋白与精子发生

精子发生是一个复杂的生物学过程, 涉及激素、表观修饰、转录因子、自噬等多种重要分子和信号通路, 其中 TBC 蛋白发挥着关键作用。TBC1D21 是组装精子线粒体鞘和维持男性生育能力的重要因素。TBC1D21^{-/-} 小鼠因线粒体鞘组装异常导致不育, 而特定突变体 TBC1D21^{D125A R128K} 小鼠具有生育能力, 这表明 TBC1D21 可能与典型的 Rab-GTP 水解酶的功能不同^[9]。此外, TBC1D21-3XFlag 小鼠阐明了 TBC1D21、ACTB 和 TPM3 在线粒体鞘周围形成双螺旋复合体, 对维持精子线粒体鞘的结构至关重要^[10]。

TBC1D20 的缺乏会引发不可逆的内质网应激和 Sertoli 细胞凋亡, 进而影响精子正常发育, 其在睾丸中的表达水平直接关联到精子发生过程^[11]。数据显示, TBC1D20 在睾丸中大量表达, 其表达水平与精子发生呈正相关。TBC1D20 在高尔基体和内质网中组装, 并在各种生殖细胞亚型和 Sertoli 细胞中广泛表达。TBC1D20 缺陷型 Sertoli 细胞的高尔基体、内质网结构异常, 从而导致内质网应激、细胞周期停滞和过度凋亡。这些发现强调了 TBC 蛋白在精子发育和男性生育中的重要性。

2.4 TBC 蛋白与信号通路

在信号通路中, TBC 蛋白作为关键调控因子, 与上下游信号分子协同作用, 共同维持着信号通路的流畅。TBC1D3 通过抑制组蛋白甲基转移酶 G9a

促进神经祖细胞增殖^[12]。G9a 是一种抑制基因表达的标记: 组蛋白 3 赖氨酸 9 的二甲基化 (H3K9me2)。TBC1D3 对 G9a 的组蛋白甲基转移酶活性有抑制作用。阻断 TBC1D3/G9a 相互作用以解除 G9a 抑制则会导致 H3K9me2 上调, 抑制神经祖细胞增殖。因此, TBC1D3 能够促进神经祖细胞生成和增殖, 而神经祖细胞有助于大脑皮层的扩展, 从而实现更高级的思维过程。

在异源自噬和有丝分裂过程中, TBC1D9 通过 Ca²⁺ 依赖性泛素识别来激活 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1)。入侵的微生物病原体如细菌可以通过异源自噬被选择性地消灭。首先, 泛素化的细菌作为标记, 吸引自噬受体, 这些自噬受体被 TBK1 磷酸化后, 结合泛素化的细菌, 从而促进自噬体的形成, 最终包裹和降解这些细菌, 从而帮助细胞防御感染^[13]。细菌感染提高 Ca²⁺ 水平, 通过与 Ca²⁺ 结合蛋白 TBC1D9 相结合, 激活 TBK1 并促进异源自噬。TBC1D9 的泛素结合区和 Ca²⁺ 结合基团介导了它与泛素阳性细菌的结合, 并且在有丝分裂过程中是 TBK1 激活所必需的。这些作用展示了 TBC 蛋白在细胞生理和应对环境挑战中的多功能性。

3 TBC 蛋白在疾病发生发展中的作用

3.1 TBC 蛋白与心血管系统疾病

心血管疾病是当前对人类健康构成重大威胁的疾病之一, 我国心血管疾病的病死率已经高于恶性肿瘤, 居第一位。研究表明, TBC 蛋白在心血管疾病的发病中扮演着重要角色, 为寻找新的治疗靶点提供了可能。

例如, TBC1D15 通过与 Fis1/Rab7 的相互作用, 调控线粒体与溶酶体的接触, 这在心脏损伤, 特别是急性心肌梗死后的修复过程中, 显得尤为重要。实验证明, 心肌梗死 3 d 后, TBC1D15 的表达水平下调与心脏收缩功能的减弱、梗死区域的扩大及心肌间质的纤维化有关^[14]。过表达 TBC1D15 可以有效减轻这些症状, 降低心肌细胞的凋亡和减少线粒体的损伤。机制研究表明, 心肌缺血引发了线粒体-溶酶体接触异常, 阻碍了溶酶体对受损线粒体的清除。由 Fis1 招募的线粒体 TBC1D15 在线粒体-溶酶体接触处促进 Rab7 的 GTP 水解, 从而松弛线粒体与溶酶体的异常接触。这说明了 TBC1D15 在心脏疾病中的保护作用及其作为治疗靶点的潜力。

TBC1D25 通过 TAK1 信号通路发挥作用, 对

抗心力衰竭的早期事件——心脏重塑^[15]。TBC1D25在病理性心脏重塑过程中上调, 敲除 TBC1D25 会加剧心脏肥大、纤维化和功能障碍。TAK1 控制着多种细胞功能, 包括转录调节、炎症和细胞凋亡, 其表达上调会促进间质纤维化、心肌功能障碍和心肌肥厚。TBC1D25 可通过其 C 端 138~226 aa 直接与 TAK1C 端 1~300 aa 相互作用, 并在心脏肥大的发展过程中显著抑制 TAK1 的磷酸化。JNK 和 p38 是丝裂原活化蛋白激酶家族成员, 激活的 TAK1-JNK/p38 信号通路会加重心脏重塑。在细胞模型中, 过表达 TBC1D25 通过调节 TAK1 抑制了 TAK1 的下游分子 JNK 和 p38, 减轻血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大, 显示 TBC1D25 通过调节 TAK1-JNK/p38 信号通路来抑制病理性心脏重塑的潜力。

对于病态肥胖女性, TBC1D4 的缺乏会增加间充质干细胞衍生的脂肪细胞中长链脂肪酸的转运, 尽管这一变化对肥胖和代谢综合征的影响有限, 但指出了 TBC1D4 在调节脂质代谢中的作用^[16]。沉默 TBC1D4 无法显著影响肥胖患者脂肪细胞的表型及其细胞脂质谱。然而敲除 TBC1D4 会刺激脂肪酸氧化, 这可能表明适应性机制能抵消过多的脂质积累。此外, TBC1D16 是成人急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者化疗敏感性和预后后的潜在预测因子。AML 是一种生存率低下的造血疾病。在临床收集的样本中, TBC1D16 3'-UTR 中 cg16030878 的甲基化水平与 TBC1D16 mRNA 的表达呈正相关^[17]。较高的 TBC1D16 mRNA 表达与 AML 患者未完全缓解的风险增加和总生存期恶化有关, 为 AML 的治疗提供了新的方向。

3.2 TBC蛋白与遗传性疾病

TBC 蛋白与遗传性疾病联系密切, 其中 TBC1D24 基因的相关研究较为清楚, 该基因的突变与渐进性后天显性听力损失 (autosomal dominant hearing loss, ADHL) 有关。与 TBC1D24 相关的 ADHL 主要影响听觉系统的耳蜗部分, 通常在生命的第二个十年显现, 约占 ADHL 病例的 4%^[18]。根据同源模型的计算机分析, 影响 ADHL 发病的氨基酸位置对于保持 TBC1D24 蛋白的结构稳定性至关重要, 特别是与磷酸肌酸的交互作用。此外, 除了 TBC 结构域的变异, TLDC 结构域的变异也参与了 ADHL 的发展, 可能影响结构域之间的相互作用。由于 ADHL 与老花眼有相似之处, TBC1D24 也被认为是年龄相关的听力损失的候选基因。这些发现为理解 TBC 蛋白在遗传性疾病中的作用提供了重要线索, 有助于

开发新的治疗策略。

TBC 蛋白与其他遗传性疾病的联系在临床案例中有所体现, 但具体作用机制尚需进一步研究。X 染色体上的 TBC1D8B 基因变异可通过影响肾素的内吞和循环, 导致局灶节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 和类固醇抵抗性肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS)。据临床案例研究, 一名患有 NS 且肾功能正常的 19 岁中国患者, 在接受全剂量泼尼松和环孢素治疗后 NS 完全缓解, 但在泼尼松减量后复发^[19]。肾活检证实了 FSGS, 全基因组测序发现了位于 TBC1D8B 的 TBC 结构域的半合子致病变体, 且该变体在该家族中存在共聚。该案例拓宽了 X 连锁遗传性 FSGS 的临床和遗传谱。除 TBC 结构域外, TBC1D8B 的功能域还包括 2 个 GRAM 结构域, 该结构域变异的 3 名患者均在 20 岁前发展为肾衰竭。这可能是因为 GRAM 结构域在促进 TBC1D8B 与脂筏结合方面起着关键作用, 而脂筏是裂隙隔膜的重要组成部分。

严重胰岛素抵抗综合征源于原发性胰岛素信号缺陷、脂肪组织异常或其他复杂综合征。而 TBC1D4 基因突变会导致部分胰岛素信号缺陷, 主要表现为餐后胰岛素抵抗。一名对多种疗法均无反应的严重胰岛素抵抗性糖尿病患者, 在其外显子组 and 基因组分析中发现了 TBC1D4 重排^[20]。重排的模式是 DUP-TRP/INV-DUP, 突变特征表明复制修复和 Alu-Alu 重组是潜在的机制。虽然该病例中胰岛素抵抗的确切功能机制尚待确定, 但这一病例进一步证实了 TBC1D4 与遗传性胰岛素抵抗性糖尿病之间的联系。

3.3 TBC蛋白与肿瘤

TBC 结构域是影响肿瘤进展的因素之一, TBC 蛋白的异常表达与癌症的发生和发展密切相关。多数 TBC 蛋白通过参与各类癌细胞的恶性转化或转移, 如神经系统、生殖系统、消化系统及淋巴造血系统等, 发挥着促癌作用。然而, 也有少部分 TBC 蛋白通过抑制肿瘤发展展现其潜在的抗癌功能。

TBC 蛋白参与调控神经系统肿瘤的发展。TBC1D1 通过调节细胞骨架的平衡与完整性, 有效地抑制神经胶质瘤的发展。研究表明, 神经胶质瘤中 TBC1D1 的高表达与不良预后紧密相关^[21]。下调 TBC1D1 可以显著抑制胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力。TBC1D1 的抑癌作用可能是通过影响 LIM 激酶 (LIM kinase, LIMK)/ 丝切蛋白通路, 破坏细胞骨架结构, 影响 F-肌动蛋白的解聚, 从而改

变胶质瘤细胞的形态和侵袭性。该信号通路的具体机制为 LIMK 选择性磷酸化丝切蛋白 N 端 Ser3 位点, 阻碍其与肌动蛋白的相互作用, 发挥该效应的 LIMK 有 LIMK1、LIMK2、TESK1 和 TESK2。LIMK Thr508 和 Thr505 位点的磷酸化可以增强其自身激酶活性, 而 TBC1D1 的表达上升则会导致 LIMK 的磷酸化增多, 从而增强丝切蛋白在 Ser3 位点的磷酸化。这一发现不仅揭示了 TBC1D1 在肿瘤发生中的作用, 还为胶质瘤的治疗提供了潜在的治疗靶点。TBC1D2B 则与神经系统疾病和牙龈增生相关, 其缺失导致的神经发育障碍表现为牙龈过度生长, 基本病理机制可能涉及囊泡运输或细胞存活功能的缺陷, 临床特征包括智力退化、视神经异常、大脑异常和巨颌症^[22]。

TBC 蛋白在生殖系统肿瘤的发展中起到关键调控作用。TBC1D2 通过分解 Rac1-IQGAP1 复合物, 降解 E-钙黏蛋白, 从而促进卵巢癌细胞的侵袭^[23]。在体外实验中, TBC1D2 促进卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭, 在体内则促进了肿瘤的生长和转移。研究表明, miR-373-3p 可以通过负调控 TBC1D2 来抑制癌细胞的侵袭。此外, TBC1D8 在侵袭性卵巢癌 (ovarian cancer, OVCA) 的发生和代谢重编程中被显著上调^[24]。TBC1D8 通过其 TBC 结构域与 M2 型丙酮酸激酶 (PKM2) 结合, 阻碍其四聚化, 降低丙酮酸激酶的活性, 促进有氧糖酵解与 PKM2 的核转位, 诱导糖代谢和细胞周期相关基因的表达。三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 由于缺乏雌激素和孕激素受体的表达, 同时过度表达表皮生长因子受体 2, 被认为是侵袭性最强的乳腺癌。与非 TNBC 患者相比, TNBC 患者中 TBC1D9 的表达较低, 导致了更具侵袭性的癌症表型^[25]。这一发现为 TNBC 患者提供了新的治疗方向, 通过调节 TBC1D9 或其效应基因在 TNBC 患者中的表达, 为患者带来新的治疗希望。

TBC 蛋白与消化系统肿瘤的发生密切相关, 其中 TBC1D10B 的作用尤为显著。在肝细胞癌中, TBC1D10B 的高表达不仅被认为是一种新的预后标志物, 而且还是一个潜在的免疫治疗靶点^[26]。这种高表达与患者较低的体重指数和高水平的 α 胎儿蛋白相关联。在高 TBC1D10B 表型中, 负向调控细胞周期、细胞外基质成分的信号通路较为活跃, 暗示 TBC1D10B 可能通过调节细胞周期和细胞外基质来影响肿瘤的发展。值得注意的是, 肝细胞癌中 TBC1D10B 的 mRNA 表达与大多数免疫细胞的浸

润水平呈正相关, 但与 Th17 和细胞毒性 T 细胞的浸润呈负相关。另一方面, TBC1D8 被认为是诊断结直肠癌的潜在标志物, 可独立预测结直肠癌患者的预后。功能富集和单细胞分析表明, TBC1D8 水平与缺氧有关, 且与 M2 巨噬细胞富集呈正相关^[27]。这表明 TBC1D8 在结直肠癌的发生中扮演着重要角色, 其潜在分子机制可能包括缺氧和免疫细胞的浸润。在缺氧条件下, TBC1D8 的诱导作用可能促进肿瘤增殖和肿瘤干细胞的形成。此外, 结直肠癌全基因组图谱确定 TBC1D16 为致癌超级增强子, 但具体作用机制尚待进一步研究^[28]。这些发现不仅深化了对消化系统肿瘤发展中 TBC 蛋白作用的理解, 也为未来的治疗策略提供了新的靶点。

在淋巴造血系统肿瘤的发展中, TBC 蛋白也发挥着独特的作用。具体来说, TBC1D14 可以显著抑制头颈鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 的淋巴结转移 (lymph node metastasis, LNM)。作为一个在 HNSCC 伴 LNM 样本中表达降低的共差异表达基因, TBC1D14 的低表达量成为了一种有利的预后指标。TBC1D14 诱导的自噬抑制效应能够有效阻断 HNSCC 的迁移和侵袭。值得注意的是, TBC1D14 的表达与巨噬细胞幼红细胞黏附蛋白 (macrophage erythroblast attachor, MAEA) 的表达呈负相关, 而 MAEA 的过度表达可逆转 TBC1D14 诱导的自噬抑制效果^[29]。因此, TBC1D14 通过下调 MAEA 的表达来抑制自噬, 从而抑制 HNSCC 中的 LNM。此外, TBC1D3 家族在肾透明细胞癌 (kidney renal clear cell carcinoma, KIRC) 中的过度表达与肿瘤浸润淋巴细胞的存在有关。相关研究通过过度表达富集分析确定了 TBC1D3 的生物学作用, 发现 TBC1D3 的表达与免疫反应密切相关^[30]。该表达能够促进 KIRC 细胞的增殖。TBC1D3 家族成员主要定位在质膜上, 其过度表达与预后不良相关, 同时还增加了 CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞的免疫浸润水平。因此, TBC1D3 家族不仅作为 KIRC 的生物标志物, 也为判断 KIRC 预后和免疫浸润水平提供了重要的生物学信息。这一发现为深入理解淋巴造血系统肿瘤的发展机制提供了新的视角, 并为未来的治疗研究开辟了新的途径。

4 结语与展望

TBC 蛋白的研究正逐渐显露其广泛的影响力和潜力, 特别是在人类疾病的发生和治疗方面。作

为 Rab 的负调控因子, TBC 蛋白在细胞内信号传递过程中起着枢纽作用, 通过特异性调控生物学事件的关键步骤影响葡萄糖吸收、囊泡运输、精子发生等多种细胞事件 (表 1)。这一作用不仅体现在细胞生理过程中, 更在于它们在疾病发展中的作用, 特别是它们与多种疾病的关联性。TBC 蛋白的异常表达与心血管疾病、遗传性疾病及多种癌症 (包括神经系统、生殖系统、消化系统及淋巴造血系统) 等的恶性转化或转移紧密相关。这一点体现了其在疾病发生和发展中的核心作用, 提供了深入理解这些

疾病机制的新视角。值得注意的是, 某些 TBC 蛋白因其在特定病症中的独特表达模式, 已被证实可以作为生物标志物或治疗靶标, 为疾病的诊断和治疗提供了新的策略。

尽管 TBC 蛋白在这些疾病中的作用已有一定的研究进展, 但我们的理解仍然有限。当前的研究局限性主要包括: 疾病模型中 TBC 蛋白功能和机制研究的不足, 特定疾病背景下 TBC 蛋白相互作用网络的不完全了解, 以及 TBC 蛋白潜在治疗应用的研究仍处于初步阶段。随着科技的进步, 特别

表1 TBC蛋白的底物和功能

TBC	底物	功能	参考文献
TBC1D1	Rab2、Rab8、Rab10、Rab14、Rab28	参与GLUT4的运输, 胰岛素信号和收缩-刺激信号之间的汇合点	[2, 21, 31]
TBC1D2	Rab7	分解Rac1-IQGAP1复合物, 使E-钙黏蛋白降解	[23]
TBC1D2B	Rab5	调控E-钙黏蛋白的内吞作用; 稳定上皮细胞的细胞间接触; 对细胞存活有积极影响	[22]
TBC1D3	Rab5	抑制组蛋白甲基转移酶G9a, 促进神经祖细胞增殖	[12, 30]
TBC1D4	Rab2、Rab8、Rab10、Rab14	参与GLUT4的运输, 调节葡萄糖转运的胰岛素敏感性; 突变会导致部分胰岛素信号缺陷	[4, 16]
TBC1D5	Rab7	逆转运复合体的高亲和性配体	[32]
TBC1D6	Rab26	与Rab26发生物理结合; 减弱Rab2与G蛋白偶联受体的相互作用	[6]
TBC1D7	Rab17	驱动黑色素瘤细胞入侵	[33]
TBC1D8		与PKM2结合并阻碍其四聚化, 促进有氧糖酵解与PKM2的核转位; 影响肾素的内吞和循环	[24]
TBC1D9	Rab7、Rab9	Ca ²⁺ 依赖性泛素识别, 激活TBK1, 参与异源自噬和有丝分裂	[13, 25]
TBC1D10	Rab3、Rab8、Rab22、Rab27、Rab31、Rab35	调节微绒毛运动; 黑色素颗粒的运输; 外泌体分泌	[26]
TBC1D11	Rab2、Rab4、Rab6、Rab11、Rab36	调节细胞周期中纺锤体检测点以及微管的运动	[34]
TBC1D12	Rab11	促进PC12细胞的神经突触生长	[35]
TBC1D13	Rab35	参与GLUT4的运输	[36]
TBC1D14	Rab11	诱导自噬抑制作用	[29]
TBC1D15	Rab7、Rab11	参与胆固醇向脂滴的输送; 加强内体的空间、时间和形态区隔	[3, 5, 37-38]
TBC1D16	Rab4、Rab5、Rab27	抑制原型泡沫病毒的复制	[17]
TBC1D17	Rab5、Rab8、Rab21	连接AMPK和Rab5的分子桥梁; 调节Glut1、Glut4和转铁蛋白受体的转运	[39]
TBC1D18	Rab5、Rab22、Rab34、Rab39	在Mon1-KO细胞中表达, 可促进内体成熟; 以依赖Mon1的方式定位于溶酶体附近	[40]
TBC1D19		调控大脑早期发育	[41]
TBC1D20	Rab1、Rab2、Rab18	在睾丸中大量表达, 缺乏则会引发不可逆的内质网应激, 诱导Sertoli细胞凋亡	[41]
TBC1D21	Rab3、Rab10	参与精子线粒体鞘的组装和男性生育能力的维持	[9-10]
TBC1D22	Rab33、Rab40	促进脂肪分解, 调节脂质稳态	[42]
TBC1D23		调节内质网到高尔基体的囊泡运输	[1]
TBC1D24	Rab22	调节由管状循环内体介导的不依赖于网格蛋白的货物蛋白循环	[7, 18]
TBC1D25	Rab2、Rab13、Rab33、Rab34	调节破骨细胞的极化、吸收以及多核现象; 调节TAK1-JNK/p38信号通路以抑制病理性心脏重塑	[8, 15]

是在分子生物学和基因组学领域，对 TBC 蛋白功能和作用机制的研究正变得更加深入。未来的研究应当着重于以下方向：首先，开发和利用先进的基因编辑技术，如 CRISPR-Cas9，来创建更加精确的疾病模型，以深入理解 TBC 蛋白在疾病中的具体作用机制。其次，通过高通量测序、单细胞分析和蛋白质组学方法，揭示 TBC 蛋白在不同细胞环境和疾病状态下的相互作用网络，为疾病治疗提供新的靶点^[42]。最后，探索针对 TBC 蛋白功能调控的小分子抑制剂或激活剂，开展早期药物开发和治疗策略研究。具体的研究问题可能包括：TBC 蛋白在特定疾病进程中的变化如何影响疾病发展，TBC 蛋白与其他信号通路的交互作用是如何调控细胞功能的，以及针对 TBC 蛋白的药物治疗能否在动物模型或临床试验中显示出疗效。通过这些研究，我们期望能够更全面地理解 TBC 蛋白在人类健康和疾病中的作用，为开发新的治疗药物靶标和开发靶向疾病治疗的药物提供科学依据。未来，随着对 TBC 蛋白角色的进一步认识，我们可以期待在多种人类疾病的预防、诊断和治疗方面取得重大进展。

[参 考 文 献]

- [1] Liu D, Yang F, Liu Z, et al. Structure of TBC1D23 N-terminus reveals a novel role for rhodanese domain. *PLoS Biol*, 2020, 18: e3000746
- [2] Hook SC, Chadt A, Heesom KJ, et al. TBC1D1 interacting proteins, VPS13A and VPS13C, regulate GLUT4 homeostasis in C2C12 myotubes. *Sci Rep*, 2020, 10: 17953
- [3] Wu J, Cheng D, Liu L, et al. TBC1D15 affects glucose uptake by regulating GLUT4 translocation. *Gene*, 2019, 683: 210-5
- [4] Kjobsted R, Kristensen JM, Eskesen NO, et al. TBC1D4-S711 controls skeletal muscle insulin sensitization after exercise and contraction. *Diabetes*, 2023, 72: 857-71
- [5] Yu W, Sun S, Xu H, et al. TBC1D15/RAB7-regulated mitochondria-lysosome interaction confers cardioprotection against acute myocardial infarction-induced cardiac injury. *Theranostics*, 2020, 10: 11244-63
- [6] Wei Z, Zhang M, Li C, et al. Specific TBC domain-containing proteins control the ER-golgi-plasma membrane trafficking of GPCRs. *Cell Rep*, 2019, 28: 554-66. e4
- [7] Kim Nguyen NT, Ohbayashi N, Kanaho Y, et al. TBC1D24 regulates recycling of clathrin-independent cargo proteins mediated by tubular recycling endosomes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 528: 220-6
- [8] Roy M, Stephens E, Bouhour S, et al. RabGAP TBC1D25 is involved in human osteoclast activity. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100: 151145
- [9] Chen Y, Chen X, Zhang H, et al. TBC1D21 is an essential factor for sperm mitochondrial sheath assembly and male fertility. *Biol Reprod*, 2022, 107: 619-34
- [10] Ke CC, Lin YH, Wang YY, et al. TBC1D21 potentially interacts with and regulates Rap1 during murine spermatogenesis. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 3292
- [11] Chang WL, Cui L, Gu Y, et al. TBC1D20 deficiency induces Sertoli cell apoptosis by triggering irreversible endoplasmic reticulum stress in mice. *Mol Hum Reprod*, 2019, 25: 773-86
- [12] Hou QQ, Xiao Q, Sun XY, et al. TBC1D3 promotes neural progenitor proliferation by suppressing the histone methyltransferase G9a. *Sci Adv*, 2021, 7: eaba8053
- [13] Nozawa T, Sano S, Minowa-Nozawa A, et al. TBC1D9 regulates TBK1 activation through Ca²⁺ signaling in selective autophagy. *Nat Commun*, 2020, 11: 770
- [14] Jongmsa ML, Bakker J, Cabukusta B, et al. SKIP-HOPS recruits TBC1D15 for a Rab7-to-Arl8b identity switch to control late endosome transport. *EMBO J*, 2020, 39: e102301
- [15] Guo S, Liu Y, Gao L, et al. TBC1D25 regulates cardiac remodeling through TAK1 signaling pathway. *Int J Biol Sci*, 2020, 16: 1335-48
- [16] Miklosz A, Lukaszuk B, Supruniuk E, et al. RabGAP AS160/TBC1D4 deficiency increases long-chain fatty acid transport but has little additional effect on obesity and metabolic syndrome in ADMSCs-derived adipocytes of morbidly obese women. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1232159
- [17] Liu H, Chen P, Yang YL, et al. TBC1D16 predicts chemosensitivity and prognosis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients. *Eur J Pharmacol*, 2021, 895: 173894
- [18] Ozieblo D, Leja ML, Lazniewski M, et al. TBC1D24 emerges as an important contributor to progressive postlingual dominant hearing loss. *Sci Rep*, 2021, 11: 10300
- [19] Fang Z, Zhang C, Jin Y, et al. Adult-onset focal segmental glomerulosclerosis with steroid-dependent nephrotic syndrome caused by a novel TBC1D8B variant: a case report and literature review. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81: 240-4
- [20] Cahn A, Mor-Shaked H, Rosenberg-Fogler H, et al. Complex rearrangement in TBC1D4 in an individual with diabetes due to severe insulin resistance syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2024, 32: 232-7
- [21] Cai J, Jiang Y, Chen P, et al. TBC1D1 represses glioma progression by altering the integrity of the cytoskeleton. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16: 431-44
- [22] Harms FL, Parthasarathy P, Zorndt D, et al. Biallelic loss-of-function variants in TBC1D2B cause a neurodevelopmental disorder with seizures and gingival overgrowth. *Hum Mutat*, 2020, 41: 1645-61
- [23] Tian J, Liang X, Wang D, et al. TBC1D2 promotes ovarian cancer metastasis via inducing E-cadherin degradation. *Front Oncol*, 2022, 12: 766077
- [24] Chen M, Sheng XJ, Qin YY, et al. TBC1D8 amplification drives tumorigenesis through metabolism reprogramming in ovarian cancer. *Theranostics*, 2019, 9: 676-90

- [25] Kothari C, Clemenceau A, Ouellette G, et al. TBC1D9: an important modulator of tumorigenesis in breast cancer. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 3557
- [26] Fan L, Tang Y, Li J, et al. Increased expression of TBC1D10B as a potential prognostic and immunotherapy relevant biomarker in liver hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*, 2023, 13: 335
- [27] Liu YJ, Li JP, Li HR, et al. An analysis of the significance of the Tre2/Bub2/CDC 16 (TBC) domain protein family 8 in colorectal cancer. *Sci Rep*, 2022, 12: 13245
- [28] Li QL, Lin X, Yu YL, et al. Genome-wide profiling in colorectal cancer identifies PHF19 and TBC1D16 as oncogenic super enhancers. *Nat Commun*, 2021, 12: 6407
- [29] Lu T, Li Y, Pan M, et al. TBC1D14 inhibits autophagy to suppress lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma by downregulating macrophage erythroblast attachment. *Int J Biol Sci*, 2022, 18: 1795-812
- [30] Wang B, Chen D, Hua H. TBC1D3 family is a prognostic biomarker and correlates with immune infiltration in kidney renal clear cell carcinoma. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22: 528-38
- [31] Beaudry KM, Surdi JC, Wilkinson JA, et al. TBC1D1 Ser(237) phosphorylation, but not insulin sensitivity, is higher following a bout of high-intensity interval exercise in healthy males as compared with females. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2023, 324: R720-34
- [32] Borg Distefano M, Hofstad Haugen L, Wang Y, et al. TBC1D5 controls the GTPase cycle of Rab7b. *J Cell Sci*, 2018, 131: cs216630
- [33] Qi TF, Guo L, Huang M, et al. Discovery of TBC1D7 as a potential driver for melanoma cell invasion. *Proteomics*, 2020, 20: e1900347
- [34] Oguchi ME, Noguchi K, Fukuda M. TBC1D12 is a novel Rab11-binding protein that modulates neurite outgrowth of PC12 cells. *PLoS One*, 2017, 12: e0174883
- [35] Son HJ, Kim MS, Yoo NJ, et al. Absence of promoter mutation in TBC1D12 gene in solid and hematologic neoplasia. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25: 1675-6
- [36] Davey JR, Humphrey SJ, Junutula JR, et al. TBC1D13 is a RAB35 specific GAP that plays an important role in GLUT4 trafficking in adipocytes. *Traffic*, 2012, 13: 1429-41
- [37] Yu W, Xu H, Sun Z, et al. TBC1D15 deficiency protects against doxorubicin cardiotoxicity via inhibiting DNA-PKcs cytosolic retention and DNA damage. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13: 4823-39
- [38] Sun S, Yu W, Xu H, et al. TBC1D15-Drp1 interaction-mediated mitochondrial homeostasis confers cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Metabolism*, 2022, 134: 155239
- [39] Rao XS, Cong XX, Gao XK, et al. AMPK-mediated phosphorylation enhances the auto-inhibition of TBC1D17 to promote Rab5-dependent glucose uptake. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 3214-34
- [40] Hiragi S, Matsui T, Sakamaki Y, et al. TBC1D18 is a Rab5-GAP that coordinates endosome maturation together with Mon1. *J Cell Biol*, 2022, 221: e202201114
- [41] Gabernet-Castello C, O'Reilly AJ, Dacks JB, et al. Evolution of Tre-2/Bub2/Cdc16 (TBC) Rab GTPase-activating proteins. *Mol Biol Cell*, 2013, 24: 1574-83
- [42] Duan X, Xu L, Li Y, et al. Regulation of lipid homeostasis by the TBC protein dTBC1D22 via modulation of the small GTPase Rab40 to facilitate lipophagy. *Cell Rep*, 2021, 36: 109541