

DOI: 10.13376/j.cbbs/2025163

文章编号: 1004-0374(2025)12-1678-10

细胞内体中Rab蛋白对病毒感染的调控作用研究进展

董平安^{1,2,3}, 成荣荣^{1,2,3}, 李向茸^{1,2*}, 冯若飞^{1,2*}

(1 西北民族大学生物医学研究中心, 细胞基质疫苗关键技术与产业化教育部工程研究中心, 兰州 730030; 2 西北民族大学生物医学研究中心, 生物工程与技术国家民委重点实验室, 兰州 730030; 3 西北民族大学生命科学与工程学院, 兰州 730030)

摘要: Rab 蛋白是一类具有分子开关功能的 GTP 酶。它们作为细胞内体中的关键调控因子, 不仅调控细胞内囊泡运输、信号转导、细胞分裂与融合等生理过程, 还广泛参与病毒感染进程。本文系统综述了细胞内体中 Rab 蛋白的生物学特性及其功能, 重点探讨了其在病毒感染中的调控作用, 为深入研究病毒与内体的相互作用机制奠定基础, 并为相关病毒性疾病的干预和治疗提供参考。

关键词: 细胞内体; Rab 蛋白; 囊泡运输; 病毒感染

中图分类号: Q257; Q939 **文献标志码:** A

Research advances in the regulatory role of endosomal Rab proteins in viral infection

DONG Ping-An^{1,2,3}, CHENG Rong-Rong^{1,2,3}, LI Xiang-Rong^{1,2*}, FENG Ruo-Fei^{1,2*}

(1 Engineering Research Center of Key Technology and Industrialization of Cell-Based Vaccine, Ministry of Education, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; 2 Key Laboratory of Biotechnology and Bioengineering of State Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; 3 School of Life Sciences and Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Rab proteins are a class of GTPases with molecular switch functions. As key regulatory factors in endosomes, they not only modulate physiological processes such as intracellular vesicular transport, signal transduction, cell division and fusion, but also extensively participate in viral infection processes. This review systematically summarizes the biological characteristics and functions of Rab proteins in endosomes, and focuses on their regulatory roles in viral infection, laying the foundation for in-depth studies on the interaction mechanism between viruses and endosomes, and providing references for the intervention and treatment of related viral diseases.

Key words: endosome; Rab protein; vesicular transport; viral infection

细胞内体 (endosome) 是一种由膜包裹形成的囊泡样细胞器, 作为真核细胞内膜系统的重要组成部分, 主要负责对胞内大分子进行分选、运输和降解。这些功能的精确执行, 高度依赖于一类关键调控蛋白——脑内 Ras 相关蛋白 (Ras-related in brain, Rab)。Rab 蛋白是 Ras 超家族中最大的分支, 本质为一类具有调节功能的鸟苷三磷酸酶 (guanosine triphosphatase, GTPase), 通过与鸟苷三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP) 结合的活性形式和与鸟苷二磷酸 (guanosine diphosphate, GDP) 结合的非活性形式之

间的转换发挥分子开关作用, 具体机制为: Rab 蛋白与 GTP 结合后, 借助其 GTP 酶活性将 GTP 水解为 GDP, 通过精确的 GTP-GDP 循环调控囊泡形成、

收稿日期: 2025-05-07; 修回日期: 2025-07-11

基金项目: 甘肃省高校教师创新基金项目(2025B-033); 甘肃省自然科学基金项目(25JRRA048); 西北民族大学中央高校基本科研业务费资金项目(31920240125-01, 31920250002); 国家自然科学基金项目(32260037)

*通信作者: E-mail: lixiangrong@xbmu.edu.cn (李向茸); fengruofei@xbmu.edu.cn (冯若飞)

定向转运、与靶细胞器膜融合等囊泡运输的各个阶段^[1]。此外, Rab 蛋白还参与调控细胞生长、蛋白质转运及信号转导等多种生理过程。近年来, 研究发现 Rab 蛋白在病毒感染过程中也发挥重要作用, 涉及病毒入侵、免疫逃逸和免疫激活等机制。本文综述了内体中 Rab 蛋白的种类、结构、功能及其在病毒感染中的调控作用, 进一步深化了对 Rab 蛋白生物学功能的认识, 为深入研究病毒与内体的相互作用机制奠定了基础, 并为相关病毒性疾病的干预和治疗提供参考。

1 内体中Rab蛋白的生物学特性

1.1 内体的来源、分类和功能

内体并非一个静态的、预先存在的细胞器, 而是一个高度动态的膜性网络结构, 其核心起源是细胞膜的内吞作用。内体根据成熟阶段、腔内酸度及分子标志物的不同, 通常被划分为早期内体 (early endosome)、晚期内体 (late endosome) 和循环内体 (recycling endosome)。内体具有特殊的形态结构, 在不同的生理过程中发生动态变化。例如, 在早期内体向晚期内体成熟的转变过程中, 内体的形态和功能均会发生显著改变。此外, 内体腔内 pH 值呈酸性, 这种酸性环境由质子泵维持, 对于受体-配体的分选以及蛋白质的加工和降解等过程至关重要^[2]。内体通过动态成熟和精准分拣, 承担大分子运输、降解、信号通路调控及膜稳态维持等重要生物学功能, 是细胞物质和信息传递的核心枢纽。

1.2 内体中Rab蛋白的种类

不同阶段的内体由不同的 Rab 蛋白调控, 这些蛋白在各自的阶段中发挥关键作用。早期内体是一个高度动态的、管状网络腔室, 靠近质膜, 主要由细管 (直径约为 60 nm) 和大囊泡 (直径 300~400 nm) 构成^[3, 4]。早期内体的标志蛋白主要包括 Rab4、Rab5 和早期内体抗原 1 (early endosome antigen 1, EEA1)。晚期内体主要参与与溶酶体之间的运输, 通常位于细胞核附近且呈球形。目前发现的晚期内体标志蛋白主要有 Rab7 和 Rab9^[5, 6]。循环内体大多呈管状, 主要分布于微管附近, 在营养吸收、免疫以及细胞分裂、迁移和黏附等方面起关键作用^[7], 其主要标志蛋白为 Rab8 和 Rab11^[8]。

1.3 内体中Rab蛋白的结构

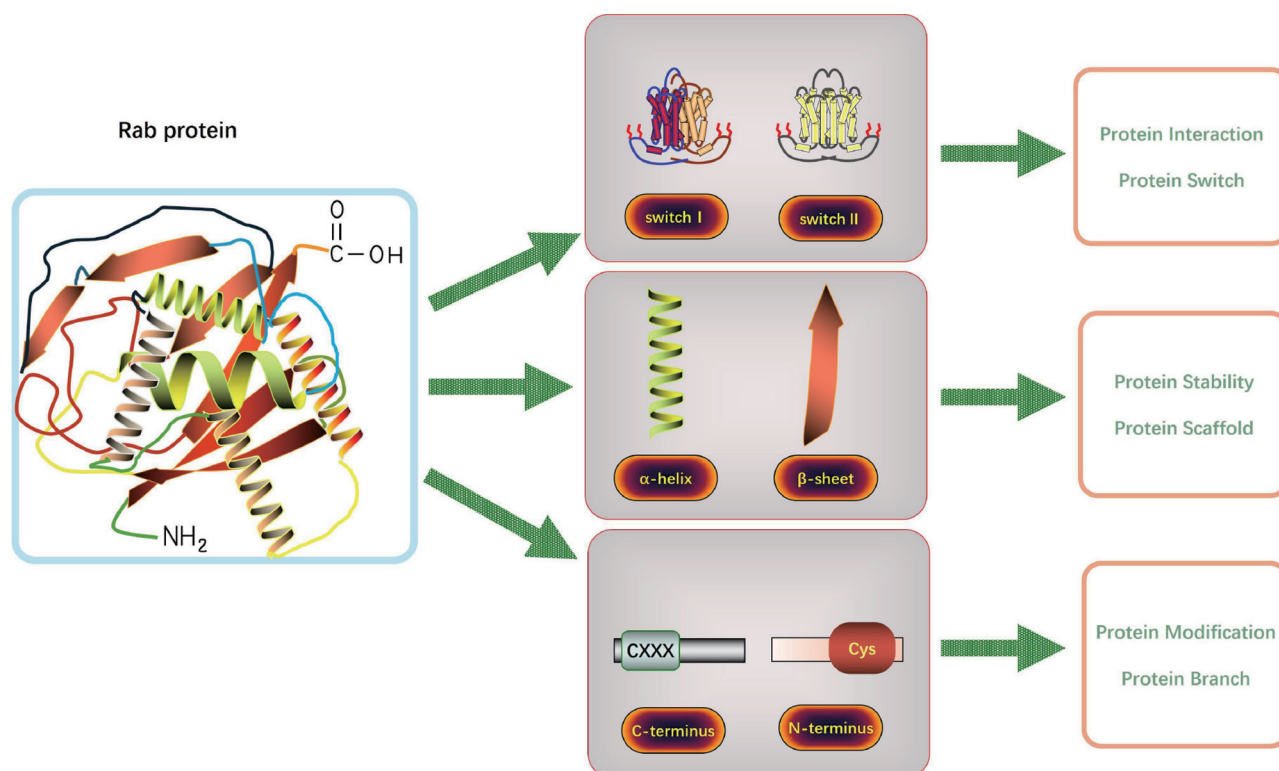
内体中包含许多 Rab 蛋白, 它们之间具有一些共同的结构, 均由保守的 G 结构域、高度可变的 N 端和 C 端组合而成^[9]。如图 1 所示, Rab 蛋白中 G

结构域由 5 个 α 螺旋 ($\alpha 1 \sim \alpha 5$)、6 个 β 片层 ($\beta 1 \sim \beta 6$) 和 5 个多肽环组成 (G1~G5), 并且末端还会与 Mg^{2+} 紧密连接。G 结构域包含两个分子开关区域, 位于多肽环 G2 的分子开关 I (switch I) 和位于 G4- $\alpha 2$ -G5 的分子开关 II (switch II), 是 Rab 蛋白与其调控因子如 GTP 酶激活蛋白 (GTPase activating protein, GAP) 之间发生相互作用的关键位点^[10]。Rab 蛋白 C 端是 C、CC、CXC 或 CXXX 模体 (X 表示其他氨基酸) 结构域, 其 N 端可指导 C 端半胱氨酸进行异戊二烯化修饰^[11]。

Rab 蛋白在内体成熟的不同阶段会执行特定功能, 这些独特功能直接取决于它们各自的结构特点。早期内体呈现弱酸环境, 这一环境为受体-配体结合物的解离提供了适宜条件^[12], 同时早期内体还是膜蛋白与表面受体循环的重要场所^[13, 14]。因此, 早期内体中的 Rab 蛋白在结构上也具有特异性: Rab4 蛋白通过其特有的 His39 残基调节与核苷酸的结合状态, 从而影响其 GTP 水解和交换速率^[15]; Rab5 蛋白在鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factor, GEF) 的作用下促进活化的 Rab5 从细胞质转移到细胞膜上, 通过与效应子结合来控制受体内吞作用和信号转导^[16]; EEA1 是一种长卷曲螺旋同型二聚体, 具有一个 N 端 C2H2 锌指 (zinc fingers, ZF) 结构域和一个 C 端 FYVE 结构域^[17], 其 FYVE 结构域可以精准识别并结合磷脂酰肌醇 3-磷酸 (phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P), 从而被特异性募集至早期内体^[18]。

晚期内体主要负责运输物质, 由早期内体成熟而来。GTP-Rab7 可将其相互作用蛋白 Rab 结合溶酶体蛋白 (Rab interacting lysosomal protein, RILP) 有效募集至晚期内体和溶酶体膜上, 抑制表皮生长因子和低密度脂蛋白降解, 并导致溶酶体扩散^[19]。此外, 在细胞质蛋白和双 (牻牛儿基) 二磷酸盐存在的情况下, 大肠杆菌菌株中纯化的 Rab9 可在体外发生异戊二烯化修饰, 该修饰蛋白可在无细胞体系中促进甘露糖-6-磷酸受体从晚期内体向反式高尔基体网络 (trans-Golgi network, TGN) 的运输^[20]。

循环内体呈管状分布, 处于弱酸环境中。其中, Rab8a 与 Rab11a 负责调节细胞顶膜的膜运输过程和管腔形成。Rab8 作为关键的分子开关和运输调控因子, 可参与细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 囊泡的形成。Rab8 通过其活化形式 (GTP-Rab8) 特异性结合相关 X 细胞激活接头 (linker for activation



Rab蛋白主要通过5个 α 螺旋、6个 β 片层来支撑其整个框架,此外还具有两个分子开关区域,是蛋白质间相互作用的重要位点;其C端是C、CC、CXC或CXXX模体(X表示其他氨基酸)结构域,其N端可指导C端半胱氨酸进行异戊二烯化修饰。不同的Rab蛋白会在此典型结构基础上进行不同的延伸。

图1 Rab蛋白的结构示意图

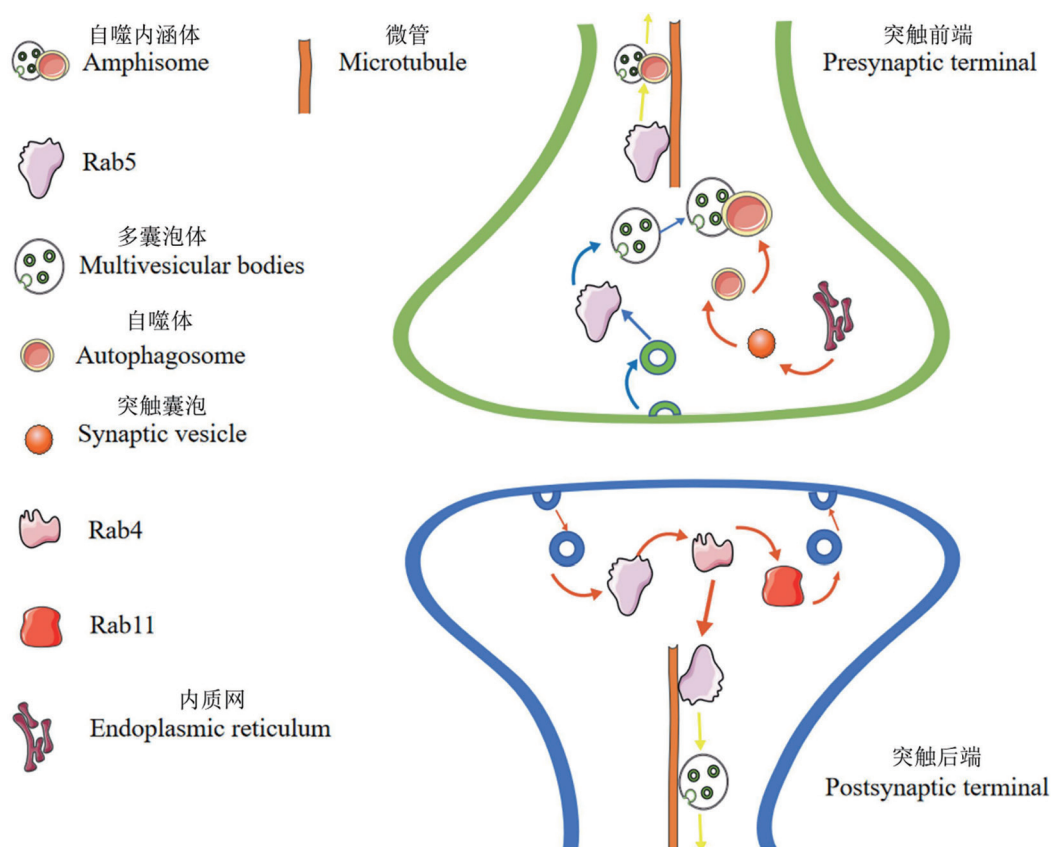
of X cell, LAX), 形成 CTLA-4/T 细胞受体相互作用分子 /LAX/Rab8 复合物, 促进 CTLA-4 囊泡从 TGN 运输至 T 细胞表面, 并参与其向免疫突触 (immunological synapse, IS) 的极化过程, 从而调控 T 细胞的活化和免疫反应^[21-23]。此外, Rab8 还能够与肌球蛋白协同调控转铁蛋白的胞内循环^[24]。Rab11 除了具备 Rab 蛋白的典型结构之外, 还具有 RabF 模体 (RabF1~RabF5)、RabSF 模体 (RabSF1~RabSF4)^[25], 这些特殊的结构共同介导 Rab11 与各类调节因子的相互作用, 参与多种蛋白质及受体的内体吞噬再循环过程。此外, Rab11 还可与效应因子 FIP3 的回收内体形成 Rab11-FIP3 复合物, 二者的动态互作调控回收内体向切割沟的递送、靶向与融合, 为切割沟延伸提供膜成分, 保障胞质分裂完成与子细胞脱落^[26, 27]。

2 内体中Rab蛋白的功能

内体中的 Rab 蛋白广泛参与细胞质间的信息传递、免疫逃逸和免疫激活等多种生物学过程。

2.1 细胞质间的信息传递

根据内膜功能, 可将哺乳动物细胞内膜运输过程分为两种不同的途径, 即生物合成分泌途径和降解途径: 前者由细胞核、内质网、高尔基体和分泌囊泡颗粒组成; 后者由早期内体、大脂质体、吞噬体、自噬体、晚期内体和溶酶体组成^[28]。此外, Rab 蛋白还能与分子马达 (如动力蛋白和驱动蛋白) 共同调节神经元内物质转运过程, 此过程依赖于精密调控的细胞器运输系统, 具体表现为 Rab 蛋白协助货物沿着树突、胞体和轴突向微管移动^[29]。例如: Rab5-Rab11 GTP 酶调节沿早期循环内体的受体运输, 这一过程是决定不同信号通路细胞内信号输出的关键环节; Rab5 通过调节细胞内体吞噬所分泌的囊泡与早期内体, 分化出再循环途径或者内溶酶体途径这两种信号传递途径^[30]; 之后, Rab4 调控早期内体, 将其中的受体快速地递送至再循环内体^[31]; 而 Rab11 可以调控前自噬体、高尔基体、反式高尔基体网络, 发挥协助传递的作用^[32]。图 2 总结了 Rab 蛋白在神经突触中参与的运输模式。



在突触前末梢中, 待转运的货物依赖Rab5的膜泡分选功能形成多囊泡体; 与此同时, 内质网出芽产生的前突触小泡会通过Rab5介导的膜融合作用与自噬体结合形成自噬内涵体, 其能借助Rab5与微管马达蛋白的结合能力, 沿着微管定向运输。而在突触后末梢中, 货物经Rab5早期分选调控之后会被递送至负责货物分流的Rab4通路, 形成两条转运路径: 一条被转交给调控胞吐过程的Rab11通路, 最终通过膜融合释放到突触间隙中; 另一条则重新回到Rab5的囊泡回收通路, 以多囊泡体的形式顺着微管完成逆向运输。

图2 Rab蛋白在神经突触中的运输模式

2.2 免疫逃逸作用

Rab5 和 Rab7 的动态转换特性可以作为监测吞噬体成熟过程的重要指标, 其蛋白募集与释放的调控机制会干扰吞噬体对病毒的吞噬作用, 进而导致病毒逃避免疫系统识别^[33, 34]。研究发现, Rab5 和 Rab7 蛋白通过与吞噬体之间的相互作用来影响分枝杆菌的吞噬过程, 使得分枝杆菌可以躲避免疫系统的攻击, 达到逃逸的目的^[35]。在小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 递送过程中, 脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticles, LNPs) 会通过内体中 Rab 蛋白介导的吞噬作用和巨胞饮作用, 通过组成型和诱导型途径, 以细胞类型特异性方式进入细胞; LNPs 会经历从早期内体到晚期内体, 最终进入溶酶体; 由于溶酶体会通过核酸酶降解 RNA, siRNA 必须从内体或溶酶体中逃逸进入细胞质, 才能完成 RNA 干扰^[36-39]。因此, 深入探究病原微生物逃脱宿主免

疫系统识别与攻击的分子机制以及药物递送过程, 对于药物及疫苗的研发具有重要指导意义。

2.3 免疫激活作用

配体、受体和信号分子在细胞内区室化已被公认为是炎症的重要调节因子。G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 作为最大的膜受体家族, 不仅是广泛表达的细胞表面受体, 可介导多种生理反应, 还具有高度成药性, 能主动调控质膜与内体的信号转导^[40]。GPCR 在功能各异的细胞内膜区室间的转运受到多种内体 Rab GTP 酶的调节, 而这些 Rab GTP 酶的活性又可能影响 GPCR 的功能; 此外, GPCR 并非仅仅是被运输的被动货物分子, 其激活还可能直接影响 Rab GTP 酶的活性。因此, GPCR 或许能够主动调控自身在细胞内不同区室间的定向运输^[41]。此外, GPCR 会自发形成纳米聚集体, 此结构可以增强其相关的信号转导效率与功能

活性。值得注意的是, 纳米颗粒对 GPCR 配体的内体递送具有特殊意义: 一方面, GPCR 在多种细胞表面过表达时, 配体可以通过与受体特异性结合, 赋予纳米颗粒对特定细胞的主动靶向能力, 并介导纳米颗粒通过受体依赖性内体吞噬作用进入细胞; 另一方面, 这种内体递送方式能持续维持 GPCR 的内体信号转导, 甚至可以放大内体信号^[42, 43]。

Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是先天免疫系统的重要组成部分, 能够识别病原体相关的病原分子模式 (PAMPs) 或者细胞释放的损伤相关分子模式 (DAMPs), 以此来启动快速应答^[44]。研究发现, Rab 蛋白调控 TLRs 从内体向细胞膜的再循环过程, 维持受体的敏感性, 在免疫激活中发挥关键作用。例如: 在 Toll 样受体-2 (TLR2) 配体 Pam3 CSK 的刺激下, Rab8 和 Rab11 GTP 酶在白介素-6 诱导过程中发挥重要作用: 这些 Rab 蛋白被募集到晚期和溶酶体期吞噬小体中, 并以依赖于膜蛋白转运复合体的方式, 与 TLR2 信号转导接头及效应子 (如 MyD88、TRAM 和 TAK1) 共同转运^[45]。此外, 在果蝇的造血系统中, 抑制 Rab5 或 Rab11 可显著诱导循环血细胞和淋巴腺中的细胞过度增殖和板状细胞的形成, 同时破坏造血细胞祖细胞稳态维持, 而板状细胞形成涉及 JNK、Toll 及 Ras/EGFR 信号通路^[46]。

3 内体中 Rab 蛋白在病毒感染中的调控作用

在病毒与宿主细胞的复杂相互作用中, 内体系统的 Rab 蛋白家族发挥着重要的调控功能。这些 GTP 酶作为细胞内囊泡运输的“分子开关”, 通过精确调控内吞和分泌小泡的形成、运输、成熟和融合等过程, 从而影响病毒的入侵、复制和释放^[47]。值得注意的是, 内体系统不仅参与宿主细胞对病毒的识别和抗病毒免疫应答激活, 同时也可能被病毒利用以逃避免疫系统的识别和清除^[48, 49]。多项研究证实, 不同种属的病毒可选择性地利用不同的 Rab 蛋白来调控其生命周期。本文将系统性地探讨早期内体、晚期内体以及循环内体等不同区室中 Rab 蛋白对病毒感染的调控作用及机制。

3.1 早期内体中 Rab 蛋白对病毒的调控作用

早期内体是细胞内吞途径的重要结构, 主要受 Rab4、Rab5 及 EEA1 等蛋白调控, 在病毒感染过程中发挥关键作用。研究表明, 多种病毒通过劫持早期内体中的 Rab 蛋白, 促进病毒的内吞、运输和复制。例如, SARS-CoV-2 依赖 Rab5 蛋白参与病

毒复制细胞器的形成, Rab5 蛋白通过提供膜结构并与病毒蛋白 NSP6 及 COP-I 复合物组分 COPB1 协同作用, 促进病毒 RNA 的合成与复制^[50]。HCoV-229E 感染依赖网格蛋白介导的内吞作用进入细胞, 并通过与早期内体标志物 EEA1 共定位, 利用内体途径和低 pH 环境完成病毒入侵^[51]。还有研究发现, Rab5 蛋白在 NNV 感染中通过与病毒衣壳蛋白相互作用, 参与病毒诱导的空泡形成过程, 是病毒空泡化病变的关键调控因子^[52]。此外, Rab5 和 Rab7 在其他病毒 (如 SaV 和 FMDV) 感染中也是必需的^[53, 54], 表明 Rab 蛋白对病毒的内化和胞内运输过程具有普遍的调控功能。表 1 列举了早期内体 Rab 蛋白在病毒感染中发挥的调控作用, 它们不仅参与病毒的内吞与胞内运输, 还能通过改变膜结构、促进囊泡成熟和调控自噬等方式, 直接影响病毒的复制效率。此外, 病毒对 Rab 蛋白的利用表现出明显的选择性, 不同病毒倾向于利用特定的 Rab 家族成员以完成其复制周期。这种差异性反映出病毒在进化过程中形成了对宿主内体系统的特异性劫持策略。

3.2 晚期内体中 Rab 蛋白对病毒的调控作用

在病毒入侵的中后期阶段, 病毒颗粒会通过内体运输途径被递送至晚期内体区室。在这一阶段, Rab7、Rab9 等蛋白开始发挥主要作用。它们通过调控晚期内体的成熟和物质转运, 影响病毒颗粒的入侵、运输以及脱包膜等步骤, 从而调控病毒的感染和复制效率。例如, SARS-CoV-2 通过其毒力因子 ORF3a 过度激活 Rab7, 从而阻断内吞溶酶体的形成并促进病毒的释放^[64]。相反, HPV 的感染过程则受到 Rab9a 的严格调控, GTP 结合态的 Rab9a 抑制 HPV 进入细胞核, 而 GDP 结合态的 Rab9a 则促进其入核^[65]。此外, Rab7 和 Rab9 在 HBV、HCV、HCMV 等多种病毒的感染过程中也发挥着关键作用^[66-75]。表 2 列举了一些晚期内体中 Rab 蛋白在病毒感染中的调控作用。值得注意的是, Rab 蛋白的修饰状态, 如磷酸化和去磷酸化, 也在病毒感染过程中起着重要的调控作用。例如, HCMV 感染单核细胞时, 通过抑制 PTEN 活性导致 Rab7 处于磷酸化状态, 进而阻碍早期内体到晚期内体的成熟, 引导病毒颗粒经由 TGN 和循环内体进行脱包膜^[68]。以上研究结果表明, Rab 蛋白在晚期内体中对病毒的调控作用具有多样性和复杂性。这些调控机制不仅涉及 Rab 蛋白的翻译后修饰, 还与病毒的毒力因子、感染途径以及宿主细胞的响应密切相关。未来研究可以进一步探索 Rab 蛋白与病毒之间的相互作

表1 早期内体中Rab蛋白在病毒感染中的调控作用

病毒	Rab蛋白	功能	参考文献
AcMNPV	Rab1、Rab4、Rab5和Rab11	AcMNPV的BVs依次通过Rab5依赖的早期内体进行内化和Rab11依赖的循环内体进行脱包膜; 此外, AcMNPV的包膜蛋白GP64依赖Rab1和Rab4的运输功能来促进病毒感染	[55, 56]
SARS-CoV-2	Rab5	SARS-CoV-2依赖Rab5蛋白参与病毒复制细胞器的形成, Rab5通过提供膜结构并与病毒蛋白NSP6及COP-I复合物组分COPB1协同作用, 促进病毒RNA的合成与复制	[50]
SaV	Rab5和Rab7	SaV感染通过破坏紧密连接蛋白Occludin, 使其与病毒粒子形成复合物, 并通过Rab5和Rab7依赖的运输方式进入晚期内体, 从而促进病毒进入和感染	[53]
HCoV-229E	EEA1	HCoV-229E感染依赖网格蛋白介导的内吞作用进入细胞, 并通过与早期内体标志物EEA1共定位, 利用内体途径和低pH环境完成病毒入侵	[51]
HBV	Rab5B	敲减Rab5B导致肝细胞核因子HNF4 α 转录被抑制和大乙型肝炎表面蛋白在内质网中积累, 导致Dane颗粒释放增加, 表明Rab5B是HBV病毒颗粒产生的关键调节因素	[47]
FMDV	Rab5、Rab7	FMDV通过网格蛋白和小窝蛋白介导的内吞作用进入CHO-677细胞, 并且该入侵过程依赖Rab5和Rab7的参与	[54]
HIV-1	Rab5、Rab7、Rab11	HIV-1的辅助蛋白Nef蛋白通过差异性调控宿主细胞中多种Rab GTPase的表达, 如上调Rab5和Rab7蛋白、下调Rab11蛋白, 促进宿主抗病毒蛋白SERINC5从细胞表面转运至溶酶体腔中进行降解, 从而使病毒逃避免疫清除并增强病毒复制	[57]
PEAV	Rab5、Rab7、Rab9	PEAV感染依赖于多种内吞途径(如小窝、网格蛋白和巨胞饮作用)进入细胞, 并通过Rab5、Rab7和Rab9等蛋白调控病毒从早期内体向溶酶体的运输, 从而促进病毒基因组释放和感染	[58]
EV-A71	Rab5	EV-A71需要依赖Rac1介导的内吞作用和依赖Rab5的细胞内运输来建立感染	[59]
CVA10	Rab5	CVA10需要依赖Rac1介导的内吞作用和依赖Rab5的胞内运输来建立感染	[59]
PDCoV	Rab5、Rab7	Rab5和Rab7是PDCoV内吞作用以及后续有效感染所必需的	[60]
CSFV	Rab5、Rab7	Rab5与CSFV的NS4B蛋白相互作用, 通过促进NS4B复合物的形成来增强CSFV复制	[61]
PHEV	Rab5	PHEV感染抑制自噬调控蛋白Ulk1的表达, 解除其对Rab5 GTPase活性的正常抑制, 导致Rab5过度活化, 使得含NGF/TrkA内体无法正常成熟和逆向运输, 从而阻碍神经元轴突生长并诱导神经退行性病变	[62]
NNV	Rab5	Rab5蛋白在NNV感染中通过与病毒衣壳蛋白相互作用, 参与病毒诱导的空泡形成过程, 是病毒空泡化病变的关键调控因子	[52]
MSRV	Rab5、Rab7	MSRV以低pH、动力蛋白、微管、Rab5和Rab7依赖性的方式通过网格蛋白介导的内吞途径进入宿主细胞, 并在微管的协助下从早期内体运输到晚期内体和溶酶体中	[63]

用机制, 并针对这些相互作用开发新的抗病毒药物。

3.3 循环内体中Rab蛋白对病毒的调控作用

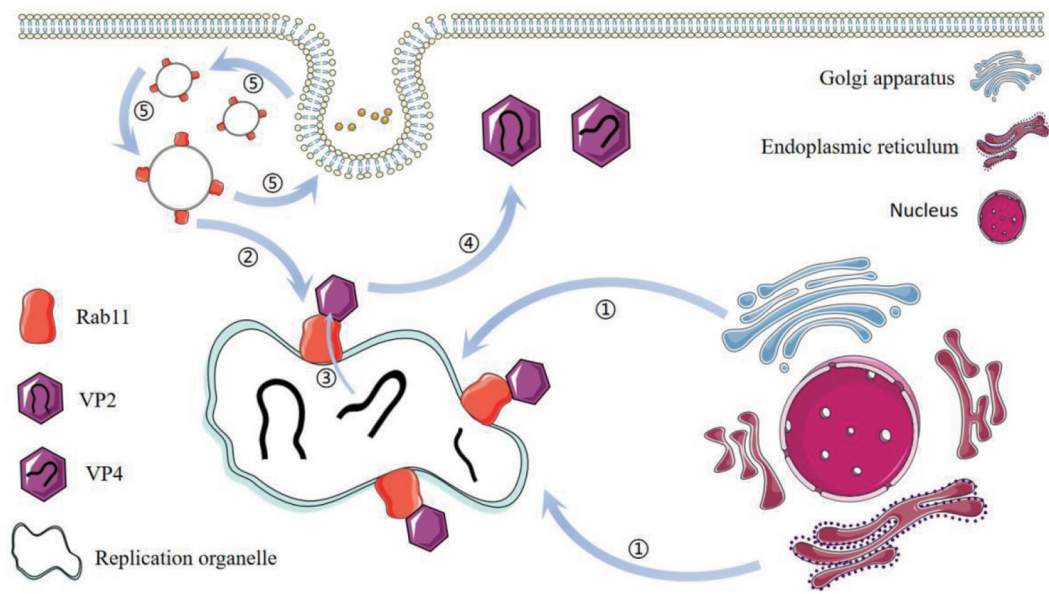
循环内体作为内体系统的一个重要组成部分, 也参与了病毒的感染过程。研究表明, 在西尼罗河病毒(West Nile virus, WNV)感染人类神经母细胞瘤细胞的过程中, Rab8与WNV抗原存在共定位现象, 且WNV感染显著增强了Rab8在细胞中的表达。此外, Rab8b参与了WNV颗粒从循环内体向细胞膜的运输, 从而促进病毒颗粒的释放^[76]。在经典猪瘟病毒(classical swine fever virus, CSFV)感染过程

中, Rab8通过与ALIX结合, 引导病毒颗粒通过TGN进行运输, 并在Kif4A的参与下驱动这些囊泡沿着微管向质膜转运, 最终促进病毒的出芽和释放^[77]。马尔堡病毒(Marburg virus, MARV)利用Rab11介导的囊泡运输途径来促进病毒样颗粒的成熟和释放, 这一过程依赖于微管网络; 而此前的研究也表明, Rab11参与了埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)颗粒的生成^[78]。呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)通过劫持Rab11a介导的囊泡运输途径实现病毒核糖核蛋白体的输出, 进而促进

表2 晚期内体中Rab蛋白在病毒感染中的调控作用

病毒	Rab蛋白	功能	参考文献
SARS-CoV-2	Rab7	SARS-CoV-2通过其毒力因子ORF3a过度激活Rab7，阻断内吞溶酶体的形成，干扰溶酶体水解酶的运输，并促进病毒的释放	[64]
HPV	Rab7、Rab9a	在HPV感染过程中，GTP结合态的Rab9a抑制HPV进入细胞核，而GDP结合态的Rab9a则促进其进入；Rab9a通过调节HPV与逆转录复合物的相互作用影响病毒从内体到高尔基体的运输，而且该运输过程后期还依赖Rab7的参与	[65]
HBV	Rab9	Rab9与自噬受体NDP52和病毒包膜蛋白形成复合物，促进包膜蛋白通过溶酶体进行降解，从而对HBV发挥抗病毒作用	[65, 69, 71]
	Rab7	HBV的核心蛋白通过过度激活Rab7导致溶酶体功能障碍，抑制晚期自噬并加剧氧化应激和细胞凋亡，进而促进细胞损伤和肝脏病变	[66]
HCV	Rab7	HCV感染通过裂解Rab7的效应蛋白RILP来改变细胞的运输模式，将原本内向运输的Rab7囊泡转为驱动蛋白介导的外向运输，从而增强病毒颗粒的分泌	[67]
HCMV	Rab7	HCMV感染单核细胞时，通过抑制PTEN活性导致Rab7处于磷酸化状态，阻碍早期内体到晚期内体的成熟，并引导病毒颗粒经由TGN和循环内体进行脱包膜，以促进其有效感染	[68]
CSFV	Rab7、Rab9	Rab7和Rab9参与CSFV通过网格蛋白介导的内吞作用进入宿主细胞的过程，二者与Tsg101相互作用并协助病毒从晚期内体运输至溶酶体中	[72]
SVV	Rab5、Rab7	SVV通过依赖于低pH值、发动蛋白、Rab5和Rab7的小窝蛋白介导的内吞作用和巨胞饮途径进入PK-15细胞	[73]
IAV	Rab7	IAV M2蛋白与TBC1D5发生相互作用，阻断TBC1D5与Rab7的结合，抑制Rab7的激活并阻止溶酶体融合，促进病毒的出芽和复制	[74]
WSSV	Rab9	Rab9在血细胞和鳃中高表达，沉默Rab9导致WSSV复制增加，进一步研究表明Rab9通过调节自噬发挥抗WSSV作用	[75]

病毒颗粒的组装和释放^[79]。此外，Rab11a 基因表达下调会显著降低肠道病毒 A71 (enterovirus A71, EV-A71) 的增殖能力，研究发现 Rab11 在 EV-A71 感染中的主要功能是协助病毒颗粒成熟和组装，这对于病毒的传播至关重要^[80]。图 3 展示了 EV-A71 在细胞中的复制和组装过程。以上研究提示，尽管



① EV-A71控制高尔基体和内质网形成复制细胞器(RO)；② EV-A71调控Rab11循环路径，使Rab11与RO直接接触；③ Rab11吸引病毒基因，使其进入病毒衣壳；④组装完毕形成VP2和VP4；⑤ Rab11处于内体吞噬再循环的过程。

图3 EV-A71在细胞中的复制和组装过程

不同病毒靶向的 Rab 亚型及效应分子存在差异, 但其核心策略均是通过劫持 Rab 介导的囊泡运输以完成其复制周期。值得注意的是, 这两类 Rab 蛋白的作用均呈现微管依赖性, 提示 Rab 蛋白家族在病毒-宿主互作中具有进化保守性, 其介导的囊泡运输通路或可成为广谱抗病毒靶点, 但不同病毒对 Rab8/Rab11 通路的差异化利用机制仍需深入解析。

4 展望与总结

Rab 蛋白作为细胞内体的关键组成部分, 在细胞内物质运输和病毒感染中发挥关键调控作用。现有研究表明, Rab 蛋白通过调控内体成熟、囊泡运输、膜融合以及货物分选等过程, 参与病毒的入侵、复制、组装和释放等多个环节。这些研究结果不仅揭示了病毒如何利用宿主细胞的 Rab 蛋白来调控其生命周期, 也为开发针对这些病毒的潜在治疗方法提供了新的思路。此外, 研究还发现不同病毒能够特异性地劫持或利用特定的 Rab 蛋白, 以实现其生命周期的高效完成。尽管目前已有大量研究揭示了 Rab 蛋白在病毒感染中的功能, 但仍有许多关键问题亟待解决, 例如: 病毒如何精确识别并调控特定的 Rab 蛋白, Rab 蛋白之间如何协同或拮抗以影响病毒生命周期, 以及宿主细胞如何通过调控 Rab 蛋白来抵抗病毒感染等。综上所述, 未来的研究应进一步聚焦 Rab 蛋白与病毒相互作用的分子机制、Rab 蛋白之间的相互作用网络, 以及 Rab 蛋白作为抗病毒靶点的潜力。相关研究将为病毒感染的防治提供新的理论依据并指导实践, 具有重要的科学意义和应用价值。

[参 考 文 献]

- [1] Ferro E, Tealdi S, Margaria JP, et al. A competition network connects Rab5 and Rab11 GTPases at the surface of endocytic structures. *iScience*, 2025, 28: 112170
- [2] Maxfield FR, McGraw TE. Endocytic recycling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5: 121-32
- [3] Gruenberg J. The endocytic pathway: a mosaic of domains. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2: 721-30
- [4] Striepen JF, Voeltz GK. Endosome biogenesis is controlled by ER and the cytoskeleton at tripartite junctions. *Curr Opin Cell Biol*, 2023, 80: 102155
- [5] Kümmel D, Herrmann E, Langemeyer L, et al. Molecular insights into endolysosomal microcompartment formation and maintenance. *Biol Chem*, 2023, 404: 441-54
- [6] Zhang Y, Chen Z, Wang F, et al. Nde1 is a Rab9 effector for loading late endosomes to cytoplasmic dynein motor complex. *Structure*, 2022, 30: 386-95.e5
- [7] Allgood SC, Neunuebel MR. The recycling endosome and bacterial pathogens. *Cell Microbiol*, 2018, 20: e12857
- [8] Perret E, Lakkaraju A, Deborde S, et al. Evolving endosomes: how many varieties and why? *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17: 423-34
- [9] 樊俊蝶, 王伟, 梁爱华. Rab蛋白的结构、功能及进化. *生命的化学*, 2004, 24: 31-3
- [10] 梁凯, 刘媛, 周策凡, 等. Rab蛋白在自噬中的作用. *生物技术*, 2023, 33: 785-90+97
- [11] Jiang H, Zhang X, Chen X, et al. Protein lipidation: occurrence, mechanisms, biological functions, and enabling technologies. *Chem Rev*, 2018, 118: 919-88
- [12] Yamashiro DJ, Tycko B, Fluss SR, et al. Segregation of transferrin to a mildly acidic (pH 6.5) para-Golgi compartment in the recycling pathway. *Cell*, 1984, 37: 789-800
- [13] Naslavsky N, Caplan S. Receptor-mediated internalization promotes increased endosome size and number in a RAB4- and RAB5-dependent manner. *Eur J Cell Biol*, 2023, 102: 151339
- [14] Schmid SL, Fuchs R, Male P, et al. Two distinct subpopulations of endosomes involved in membrane recycling and transport to lysosomes. *Cell*, 1988, 52: 73-83
- [15] Huber SK, Scheidig AJ. High resolution crystal structures of human Rab4a in its active and inactive conformations. *FEBS Lett*, 2005, 579: 2821-9
- [16] Zhang J, Sun Y, Zhong LY, et al. Structure-based discovery of neoandrographolide as a novel inhibitor of Rab5 to suppress cancer growth. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 3936-46
- [17] Callaghan J, Simonsen A, Gaullier JM, et al. The endosome fusion regulator early-endosomal autoantigen 1 (EEA1) is a dimer. *Biochem J*, 1999, 338 (Pt 2): 539-43
- [18] Mishra A, Eathiraj S, Corvera S, et al. Structural basis for Rab GTPase recognition and endosome tethering by the C2H2 zinc finger of Early Endosomal Autoantigen 1 (EEA1). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 10866-71
- [19] Cantalupo G, Alifano P, Roberti V, et al. Rab-interacting lysosomal protein (RILP): the Rab7 effector required for transport to lysosomes. *EMBO J*, 2001, 20: 683-93
- [20] Lombardi D, Soldati T, Riederer MA, et al. Rab9 functions in transport between late endosomes and the trans Golgi network. *EMBO J*, 1993, 12: 677-82
- [21] Bryant DM, Datta A, Rodríguez-Fraticelli AE, et al. A molecular network for de novo generation of the apical surface and lumen. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 1035-45
- [22] 孙倩, 康波. Rab8的结构和功能的研究进展. *中国细胞生物学学报*, 2023, 45: 397-404
- [23] Banton MC, Inder KL, 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. *Mol Cell Biol*, 2014, 34: 1486-99
- [24] 赵缜, 樊绮诗. Rab蛋白在囊泡运输和信号传导中的作用. *生命的化学*, 2009, 29: 678-82
- [25] 李江蛟, 聂宇, 党旭红, 等. Rab11的结构特征、效应因子与功能. *细胞生物学杂志*, 2008, 30: 681-7

- [26] Carrillo-Garcia J, Herrera-Fernández V, Serra SA, et al. The mechanosensitive Piezo1 channel controls endosome trafficking for an efficient cytokinetic abscission. *Sci Adv*, 2021, 7: eabi7785
- [27] Gong R, Qin L, Chen L, et al. Myosin va-dependent transport of NMDA receptors in hippocampal neurons. *Neurosci Bull*, 2024, 40: 1053-75
- [28] Voeltz GK, Rolls MM, Rapoport TA. Structural organization of the endoplasmic reticulum. *EMBO Rep*, 2002, 3: 944-50
- [29] Pfeffer SR. Rab GTPases: master regulators that establish the secretory and endocytic pathways. *Mol Biol Cell*, 2017, 28: 712-5
- [30] Wandinger-Ness A, Zerial M. Rab proteins and the compartmentalization of the endosomal system. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6: a022616
- [31] Cullen PJ, Steinberg F. To degrade or not to degrade: mechanisms and significance of endocytic recycling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 679-96
- [32] Moya-Alvarado G, Guerra MV, Tiburcio R, et al. The Rab11-regulated endocytic pathway and BDNF/TrkB signaling: roles in plasticity changes and neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*, 2022, 171: 105796
- [33] Vieira OV, Bucci C, Harrison RE, et al. Modulation of Rab5 and Rab7 recruitment to phagosomes by phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 2501-14
- [34] Kitano M, Nakaya M, Nakamura T, et al. Imaging of Rab5 activity identifies essential regulators for phagosome maturation. *Nature*, 2008, 453: 241-5
- [35] 孙巧玲, 袁欣, 秦欢, 等. Rab蛋白参与结核分枝杆菌胞内吞噬的研究进展. *基础医学与临床*, 2022, 42: 1596-600
- [36] Gilleron J, Querbes W, Zeigerer A, et al. Image-based analysis of lipid nanoparticle-mediated siRNA delivery, intracellular trafficking and endosomal escape. *Nat Biotechnol*, 2013, 31: 638-46
- [37] Sahay G, Querbes W, Alabi C, et al. Efficiency of siRNA delivery by lipid nanoparticles is limited by endocytic recycling. *Nat Biotechnol*, 2013, 31: 653-8
- [38] Huotari J, Helenius A. Endosome maturation. *EMBO J*, 2011, 30: 3481-500
- [39] Chatterjee S, Kon E, Sharma P, et al. Endosomal escape: a bottleneck for LNP-mediated therapeutics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121: e2307800120
- [40] Gottesman-Katz L, Latorre R, Vanner S, et al. Targeting G protein-coupled receptors for the treatment of chronic pain in the digestive system. *Gut*, 2021, 70: 970-81
- [41] Seachrist JL, Ferguson SS. Regulation of G protein-coupled receptor endocytosis and trafficking by Rab GTPases. *Life Sci*, 2003, 74: 225-35
- [42] Flores-Espinoza E, Thomsen ARB. Beneath the surface: endosomal GPCR signaling. *Trends Biochem Sci*, 2024, 49: 520-31
- [43] Jiang Y, Li Y, Fu X, et al. Interplay between G protein-coupled receptors and nanotechnology. *Acta Biomater*, 2023, 169: 1-18
- [44] Stejskalova K, Janova E, Splichalova P, et al. Twelve toll-like receptor (TLR) genes in the family Equidae - comparative genomics, selection and evolution. *Vet Res Commun*, 2024, 48: 725-41
- [45] Petnicki-Ocwieja T, Sharma B, Powale U, et al. An AP-3-dependent pathway directs phagosome fusion with Rab8 and Rab11 vesicles involved in TLR2 signaling. *Traffic*, 2022, 23: 558-67
- [46] Yu S, Luo F, Jin LH. Rab5 and Rab11 maintain hematopoietic homeostasis by restricting multiple signaling pathways in *Drosophila*. *Elife*, 2021, 10: e60870
- [47] Inoue J, Ninomiya M, Umetsu T, et al. Small interfering RNA screening for the small GTPase Rab proteins identifies Rab5B as a major regulator of hepatitis B virus production. *J Virol*, 2019, 93: e00621-19
- [48] Jadhav SG, Setten RL, Medina C, et al. Design, synthesis, and biochemical analysis of a molecule designed to enhance endosomal escape. *AAPS J*, 2023, 26: 10
- [49] Klein S, Golani G, Lolicato F, et al. IFITM3 blocks influenza virus entry by sorting lipids and stabilizing hemifusion. *Cell Host Microbe*, 2023, 31: 616-33.e20
- [50] Chen Y, Klute S, Sparrer KMJ, et al. RAB5 is a host dependency factor for the generation of SARS-CoV-2 replication organelles. *mBio*, 2025, 16: e0331424
- [51] Andreu S, Ripa I, López-Guerrero JA, et al. Human coronavirus 229E uses clathrin-mediated endocytosis as a route of entry in Huh-7 cells. *Biomolecules*, 2024, 14: 1232
- [52] Liu J, Wang L, Zhang X, et al. Nervous necrosis virus induced vacuolization is a Rab5- and actin-dependent process. *Virulence*, 2024, 15: 2301244
- [53] Alfajaro MM, Cho EH, Kim DS, et al. Early porcine sapovirus infection disrupts tight junctions and uses occludin as a coreceptor. *J Virol*, 2019, 93: e01773-18
- [54] Chen S, Yang F, Zhu Z, et al. The endocytosis of foot-and-mouth disease virus requires clathrin and caveolin and is dependent on the existence of Rab5 and Rab7 in CHO-677 cells. *Vet Microbiol*, 2022, 274: 109550
- [55] Hodgson JJ, Buchon N, Blissard GW. Identification of cellular genes involved in baculovirus GP64 trafficking to the plasma membrane. *J Virol*, 2022, 96: e0021522
- [56] Yue Q, Li J, Guo Y, et al. Efficient entry of budded virions of *Autographa californica* multiple nucleopolyhedrovirus into *Spodoptera frugiperda* cells is dependent on dynamin, Rab5, and Rab11. *Insect Biochem Mol Biol*, 2020, 123: 103409
- [57] Kumari S, Dash PK, Kumari T, et al. HIV-1 Nef hijacks both exocytic and endocytic pathways of host intracellular trafficking through differential regulation of Rab GTPases. *Biol Cell*, 2022, 114: 276-92
- [58] Chen XN, Liang YF, Weng ZJ, et al. Porcine enteric alphacoronavirus entry through multiple pathways (Caveolae, Clathrin, and Macropinocytosis) requires Rab GTPases for endosomal transport. *J Virol*, 2023, 97: e0021023
- [59] Dun Y, Yan J, Wang M, et al. Rac1-dependent endocytosis and Rab5-dependent intracellular trafficking are required

- by Enterovirus A71 and Coxsackievirus A10 to establish infections. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529: 97-103
- [60] Fang P, Zhang J, Zhang H, et al. Porcine deltacoronavirus enters porcine IPI-21 intestinal epithelial cells via macropinocytosis and clathrin-mediated endocytosis dependent on pH and dynamin. *J Virol*, 2021, 95: e0134521
- [61] Lin J, Wang C, Zhang L, et al. Rab5 enhances classical swine fever virus proliferation and interacts with viral NS4B protein to facilitate formation of NS4B related complex. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1468
- [62] Li Z, Zhao K, Lv X, et al. Ulk1 governs nerve growth factor/TrkA signaling by mediating Rab5 GTPase activation in porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus-induced neurodegenerative disorders. *J Virol*, 2018, 92: e00325-18
- [63] Lu JF, Luo S, Tang H, et al. *Micropterus salmoides* rhabdovirus enters cells via clathrin-mediated endocytosis pathway in a pH-, dynamin-, microtubule-, Rab5-, and Rab7-dependent manner. *J Virol*, 2023, 97: e0071423
- [64] Walia K, Sharma A, Paul S, et al. SARS-CoV-2 virulence factor ORF3a blocks lysosome function by modulating TBC1D5-dependent Rab7 GTPase cycle. *Nat Commun*, 2024, 15: 2053
- [65] Choi J, DiMaio D. Noncanonical Rab9a action supports retromer-mediated endosomal exit of human papillomavirus during virus entry. *PLoS Pathog*, 2023, 19: e1011648
- [66] Su Y, Bu F, Zhu Y, et al. Hepatitis B virus core protein as a Rab-GAP suppressor driving liver disease progression. *Sci Bull (Beijing)*, 2024, 69: 2580-95
- [67] Wozniak AL, Long A, Jones-Jamtegaard KN, et al. Hepatitis C virus promotes virion secretion through cleavage of the Rab7 adaptor protein RILP. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: 12484-9
- [68] Chesnokova LS, Mosher BS, Fulkerson HL, et al. Distinct early role of PTEN regulation during HCMV infection of monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121: e2312290121
- [69] Cui S, Xia T, Zhao J, et al. NDP52 mediates an antiviral response to hepatitis B virus infection through Rab9-dependent lysosomal degradation pathway. *Nat Commun*, 2023, 14: 8440
- [70] Choi J, DiMaio D. Noncanonical Rab9a action supports endosomal exit of human papillomavirus during virus entry. *bioRxiv*, 2023, doi: 10.1101/2023.05.01: 538937
- [71] Cui S, Faure M, Wei Y. CALCOCO2/NDP52 associates with RAB9 to initiate an antiviral response to hepatitis B virus infection through a lysosomal degradation pathway. *Autophagy*, 2024, 20: 2109-11
- [72] Liu CC, Liu YY, Cheng Y, et al. The ESCRT-I subunit Tsg101 plays novel dual roles in entry and replication of classical swine fever virus. *J Virol*, 2021, 95: e01928-20
- [73] Hou L, Tong X, Pan Y, et al. Seneca valley virus enters PK-15 cells via caveolae-mediated endocytosis and macropinocytosis dependent on low-pH, Dynamin, Rab5, and Rab7. *J Virol*, 2022, 96: e0144622
- [74] Martin-Sancho L, Tripathi S, Rodriguez-Frandsen A, et al. Restriction factor compendium for influenza A virus reveals a mechanism for evasion of autophagy. *Nat Microbiol*, 2021, 6: 1319-33
- [75] Xu Y, Hu Y, Zhou Y, et al. Rab9 defense against white spot syndrome virus by participation in autophagy in *Marsupenaeus japonicus*. *Fish Shellfish Immunol*, 2020, 104: 245-51
- [76] Kobayashi S, Suzuki T, Kawaguchi A, et al. Rab8b regulates transport of West Nile virus particles from recycling endosomes. *J Biol Chem*, 2016, 291: 6559-68
- [77] Chen J, Yang H, Wan M, et al. Classical swine fever virus recruits ALIX and ESCRT-III to facilitate viral budding. *mBio*, 2025, 16: e0261824
- [78] Furuyama W, Yamada K, Sakaguchi M, et al. Marburg virus exploits the Rab11-mediated endocytic pathway in viral-particle production. *Microbiol Spectr*, 2024, 12: e0026924
- [79] Cosentino G, Marougka K, Desquesnes A, et al. Respiratory syncytial virus ribonucleoproteins hijack microtubule Rab11 dependent transport for intracellular trafficking. *PLoS Pathog*, 2022, 18: e1010619
- [80] Ng QY, Mahendran V, Lim ZQ, et al. Enterovirus-A71 exploits RAB11 to recruit chaperones for virus morphogenesis. *J Biomed Sci*, 2024, 31: 65