

综述

Rab蛋白在阿尔茨海默病发病机制中作用的研究进展

张菁¹, 江海天¹, 韩道滨¹, 于卉¹, 王路雯², 苏擘^{1,*}

山东大学¹基础医学院; ²高等医学研究院, 济南 250012

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)最显著的两大病理改变为细胞外 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积形成的老年斑和神经元内tau蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结。近来有越来越多的研究显示, 多种小GTP酶Ras相关蛋白(Ras-related protein, Rab)与AD发病密切相关。作为细胞内膜类结构转运、加工的关键调节因素, Rab家族蛋白的改变是引发AD中囊泡转运异常的主要因素之一, 同时也参与了AD中A β 、tau等病理改变的发生和发展。本文就Rab蛋白的主要功能及其在AD发病机制中的作用进行了系统综述。

关键词: Rab; 阿尔茨海默病; A β ; tau; 膜转运

Research advances in the role of Rab GTPases in Alzheimer's disease

ZHANG Jing¹, JIANG Hai-Tian¹, HAN Dao-Bin¹, YU Hui¹, WANG Lu-Wen², SU Bo^{1,*}

¹School of Basic Medical Science; ²Advanced Medical Research Institute, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Extracellular deposition of β -amyloid (A β) and intracellular hyperphosphorylated tau are the predominant pathological changes in Alzheimer's disease (AD). Increasing evidence demonstrates a critical role of a variety of small GTPases, namely Ras-related proteins (Rabs), in the pathogenesis of AD. As crucial regulators of intracellular membrane trafficking, alteration in Rab protein expression and function represents one of the primary factors contributing to the abnormal membrane trafficking in AD. Additionally, the Rab GTPases are also involved in the development of A β , tau and other pathological changes associated with AD. In this article, we conduct a comprehensive review on the primary functions of multiple Rab proteins and their involvement in the pathogenesis of AD.

Key words: Rab; Alzheimer's disease; A β ; tau; membrane trafficking

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的一种神经退行性疾病, 也是老年期痴呆最常见的类型。目前全球范围内约有 5 500 万人罹患 AD, 造成了巨大的经济和医疗负担。AD 主要临床表现为进行性的认知功能下降、行为障碍、精神异常以及日常生活能力的损害。AD 的主要病理特征为细胞外 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积形成的老年斑和神经元内由过度磷酸化的 tau 蛋白形成的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT)。然而, 截至目前针对以上两大病理改变的治疗手段在临床上收效甚微。关于 AD 发病机制仍有太多未知, 病因解

析是 AD 治疗方案探索的关键突破点。

近来有多项研究显示 AD 患者脑内普遍存在膜转运过程异常, 如神经元轴浆转运受损、内溶酶体功能障碍^[1-3]。全基因组测序研究 (genome-wide sequencing study, GWAS) 显示多个 AD 风险基因均与膜转运密切相关: *PICALM*、*BIN1* 编码的蛋白可以直接参与网格蛋白依赖的细胞内吞作用^[4-6]。此外, *SNX3*、*Vps35*、*Vps26*、*SorLA*、*Rab5*、*Rab7* 等囊泡转运相关基因的单核苷酸多态性或表达在 AD 中发生了改变^[7-9]。以上信息提示, 膜转运障碍或是 AD 发病机制中的关键一环。本文就膜转运中的

*Corresponding author. Tel: +86-531-88382329; E-mail: bxs103@sdu.edu.cn

分子开关——Ras 相关蛋白 (Ras-related protein, Rab) 家族的主要功能及其在 AD 发生和发展过程中的作用进行了系统综述。

1 Rab家族概况

Rab 家族是小 GTP 酶 Ras 超家族中最大成员分支, 目前已知人 Rab 家族有 60 多个分子^[10]。他们主要参与调节细胞内膜转运过程, 包括囊泡的出芽、形成, 囊泡沿微管和微丝的转运, 膜的融合, 以及正常膜结构形态的维持等。

Rab 蛋白在核糖体、内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 中合成后, 首先与 Rab 输送蛋白 (Rab escort protein, REP) 结合, 并在 Rab 香叶基香叶基转移酶 (Rab geranylgeranyltransferase, RabGGTase) 的催化下, 发生 C 端的异戊烯基化修饰。异戊烯基化修饰的 Rab 分子可被 REP 输送至目标膜结构, 进入“Rab 循环”, 穿梭于膜结构与胞质之间: Rab 分子在鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factor, GEF) 的催化下, 与 Rab 结合的 GDP 转换为 GTP; 与 GTP 结合的 Rab 分子发生构象转变, 呈现激活态, 可与效应分子结合、相互作用, 参与调节多种膜转运过程; Rab 分子本身的 GTP 酶活性较为微弱, 需在 GTP 酶活化蛋白 (GTPase activating protein, GAP) 的激活下方可催化 GTP 的水解, 与 GDP 结合的 Rab 分子结构呈无序状, 表现为失活态, 与膜结构的亲和力大大降低; Rab 返回至胞浆中, 与游离的 GDP 解离抑制因子 (GDP dissociation inhibitor, GDI) 结合, 形成可溶性复合物, 可被再次递送至目标膜结构中, 进入新一轮 Rab 循环, 介导膜转运过程^[11–16]。因此, Rab 蛋白作为膜转运中的“分子开关”, 其功能的正常行使有赖于完整的 Rab 循环, 又受到循环中 GEF、GAP、GDI 等分子的调节。通常每个 Rab 分子可以有多个不同的 GEF 和 GAP, 或者同一个 GEF 或 GAP 调控不同的 Rab 分子^[17], 所以 Rab 分子活性的调控受到包括 GEF、GAP、GDI 以及其他接头分子的精细调控。

Rab 蛋白的效应分子的种类十分丰富, 包括 TIP47 等在囊泡形成过程中具有分选功能的蛋白、myosin 等负责细胞内转运的马达蛋白或衔接蛋白、EEA1 等囊泡锚定因子、SNARE 蛋白等膜融合分子等^[18]。处于激活态的 Rab 蛋白与不同效应分子结合, 组成稳固的复合物形式, 建立正向反馈, 继续募集其它效应分子, 形成级联反应, 完成不同 Rab 分子

之间的转换, 在多种膜转运过程中发挥功能^[18]。例如, 早期内体上的 Rab5 与效应分子 Rabaptin5 结合可以稳固 Rab5 与其 GEF Rabex-5 之间的连接, 使得 Rab5 持续处于 GTP 结合状态, 稳定结合在早期内体上^[19]。Rab5 继续募集 VPS34、EEA1、Rabenosyn5 等效应分子, 促进早期内体的融合^[18]。随后, Rab5 募集 VPS/HOPS 复合物的 Vps11p 亚基, 而 VPS/HOPS 复合物中的 Vps39p 是 Rab7 的 GEF, 将 Rab7 募集到这些囊泡上来, 完成早期内体向晚期内体的成熟过程^[20]。

大部分 Rab 蛋白具有相对明确固定的细胞内定位, 参与特定的膜转运过程。Rab1 和 Rab2 主要调节胞外分泌过程中的早期顺向转运^[21]。Rab4、Rab5 定位于早期内体, Rab7 定位于晚期内体, 而 Rab11 则定位于再循环内体^[22]。Rab31 位于反式高尔基网络 (trans-Golgi network, TGN), 调节出入 TGN 的转运过程^[23]。Rab6 负责内体向 TGN 和高尔基体向 ER 的逆向转运^[24]。在神经元中, Rab 分子还参与调节轴突、树突与胞体之间的运输、突触囊泡的转运等过程^[25]。我们最近的研究发现 Rab10 T73V 突变导致小鼠纹状体中型多棘神经元 (medium spiny neurons) 突起和树突棘变化, 突触活性发生改变, 小鼠呈现出焦虑样行为^[26]。以上结果提示 Rab 分子在神经系统中发挥重要功能。

2 AD中Rab分子的改变

2.1 Rab基因突变与AD

近来, 有越来越多的证据显示多个 Rab 分子基因突变与 AD 的发病密切相关。研究发现, *RAB10* 的 Rs142787485 突变可显著降低老年 *APOE* $\epsilon 4$ 携带者的 AD 发病风险^[27]。生物信息学分析证实另一个 *RAB10* 的罕见突变 Rs149622307 则会导致携带者 AD 发病风险升高 3.5 倍^[28]。单核苷酸多态性检测发现, 高加索人群中 *RAB7A* 与 AD 发病有关^[9]。此外, 外显子测序发现 *RAB11A* 与迟发性 AD 之间存在显著遗传关联, 进一步网络分析则证实 *RAB11A* 和 *RAB11B* 均为迟发性 AD 风险网络中的组成部分, 提示 *RAB11* 与 AD 之间可能存在密切关联^[29]。

2.2 Rab蛋白在AD中的表达异常

越来越多的证据显示 AD 患者、小鼠和细胞模型中, 存在 Rab GTP 酶基因或蛋白水平的改变。2011 年 Ginsberg 等人专门分析了基底前脑胆碱能 (cholinergic basal forebrain, CBF) 神经元中一系列

Rab 分子的表达情况, 结果发现轻度认知功能障碍 (mild cognition impairment, MCI) 和 AD 患者 CBF 神经元中 *Rab4*、*Rab5*、*Rab7* 和 *Rab27* 的 mRNA 水平均有所上调^[7]。多项研究证实 MCI 和 AD 患者基底前脑、额叶和海马脑区中 *Rab5* 和 *Rab7* 的表达水平也出现了异常升高^[30-33]。AD 患者前额叶皮层第 III、V 层的锥体神经元中 *Rab5* 阳性的早期体内较对照组异常增大, 而受累程度较低的第 II、IV 层神经元中的早期体内则不受影响^[34]。在 APP/PS1 小鼠皮层和海马中 *Rab5* 和 *Rab7* 表达水平上调, 并且 *Rab7* 与 A β 之间存在明显的共定位^[35]。然而在 15 月龄 5 $\times$ FAD 小鼠皮层中 *Rab7a* 表达降低, 并且这些 *Rab7a* 与 p-tau 存在显著共定位^[32], *Rab7* 在年龄较大小鼠脑中的降低与 AD 患者中 *Rab7* 的升高不同, 提示 *Rab7* 的调控可能存在着时空特异性, 具体机制需要进一步研究。A β_{1-42} 处理大鼠原代皮层神经元会提高 *Rab7* 的表达水平; 免疫荧光染色显示 *Rab7* 和 *Rab5* 呈现更加缩合的点状, 分布于神经元内; 而 *Rab5* 的表达水平本身并不受影响^[36]。更有趣的是, 在 A β 水平发生改变之前, 中年人大脑中 *Rab5* 的水平已出现升高, 提示 *Rab5* 等介导的囊泡转运增强可能会增强淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的内吞、A β 的生成, 从而提高 AD 的发病风险^[37]。此外, 来自美国梅奥诊所的 RNA 测序结果显示, AD 患者脑内 *RAB10* mRNA 表达水平较同年龄段对照人群显著升高^[27]。另一项针对 4 名 AD 患者及年龄匹配的对照受试者顶叶组织分析同样发现, *RAB10* 及调控其表达的微小 RNA (microRNA, miRNA) miRNA-655 在两组间存在显著差异^[38]。

除此之外, 还有部分 Rab 蛋白的表达水平在 AD 中呈现为下降趋势。突触蛋白 *Rab3A* 在 AD 患者额叶和顶叶皮层中较对照组降低了 30% 以上^[39]。在过表达致病型 PS1 A260V 突变体的 PC12D 细胞系中, *Rab8* 的表达量较对照组显著降低^[40]。然而, 提取 AD 患者脑活检样品, 将其分离为膜相关组分和胞浆组分, 发现 AD 患者膜结构中 *Rab8* 较对照组明显富集, 但胞浆中游离的 *Rab8* 水平并无明显差异^[41]。另外, 12 月龄人源化 APOE4 小鼠较 APOE3 小鼠 *Rab35* mRNA 水平降低了 12.7%; 至 18 月龄时, APOE4 小鼠 *Rab35* 蛋白水平也出现了显著降低, 较 APOE3 小鼠下降了 32.6%^[42]。

有趣的是, 基底核神经元中 *RAB* 基因的表达还

与 AD 的病程进展有着密切联系: 在 tau 病理早期 pS422 阳性的神经元中 *RAB5*、*RAB7* 表达升高; 至 tau 病理发展至晚期, 神经元内出现 NFT, pS422、TauC3 双阳性的神经元内 *RAB4* 表达亦出现升高^[43]。Braak 3/4 期 AD 患者颞叶皮层中 *Rab6* 表达升高, 但是这些高表达 *Rab6* 的神经元内 tau 蛋白磷酸化水平通常较低, 而发生 NFT 的神经元中 *Rab6* 阳性信号则十分微弱^[44]。

此外, 在 AD 患者体液标本中, 也发现 Rab 表达的改变, 因此 Rab 有望成为 AD 的新型临床诊断标志物。例如, AD 患者外周血单核细胞中 *RAB7A* mRNA 水平存在异常改变^[45]; 与健康对照相比, AD 患者脑脊液中 *Rab3* 和 *Rab7* 水平显著升高^[46]。

2.3 Rab蛋白在AD中的修饰异常

蛋白的翻译后修饰对蛋白的活性、定位及与其它分子的相互作用发挥着重要的调节作用, 同时也在 AD 等神经退行性疾病的发病机制中扮演着重要角色。最近有研究发现, AD 患者海马脑区中出现了大量的 p*Rab10*-T73, 年龄匹配的对照组中 p*Rab10*-T73 阳性信号则十分微弱, 而总 *Rab10* 的水平在两组间并无明显差异。此外, 这些 p*Rab10*-T73 与 AT8 标记的 NFT 存在高度共定位, 而与 6E10 标记的老年斑的共定位并不十分明显^[47]。在 5 $\times$ FAD 模型小鼠脑内 *Rab21* 的 mRNA 及蛋白水平均未发生明显改变, 但 *Rab21* 的泛素化修饰水平显著升高^[48]。高通量蛋白质组学分析发现 PS1+A β PP 小鼠脑内 Rab 家族分子的羧基化修饰可能存在异常^[49]。

综上所述, 可见多种 Rab 分子在 AD 患者中表达或者翻译后修饰出现异常。A β 可能是诱发因素之一, 但也可能存在其他因素导致 Rab 异常从而影响了 A β 或 tau 蛋白的改变, 所以 Rab 分子异常与 AD 病理变化的时空分布, 以及 Rab 变化的具体机制及其生物学功能仍需要深入研究。另一方面, 不仅在 AD 中有 Rab 分子的异常表达或者翻译后修饰, 在帕金森病 (Parkinson disease, PD) 等其他神经退行性疾病中也存在 Rab 分子的异常表达或翻译后修饰^[50-53]。所以不同神经退行性疾病中 Rab 分子变化的异同的研究将有助于深入理解不同疾病的致病机制, 寻找潜在的神经退行性疾病的诊断、治疗靶点。

3 Rab与A β 病理

A β 是一种由 37~46 个氨基酸残基构成的多肽,

具有聚合倾向, 其中 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 是 $A\beta$ 最主要的类型, $A\beta_{42}$ 具有显著的生物毒性。在淀粉样蛋白生成途径中, APP 经 β 和 γ 分泌酶剪切、加工, 生成可溶性淀粉样前体蛋白 β (soluble peptide APP β , sAPP β)、 β -C 末端片段 (β -C-terminal fragment, β -CTF)、 $A\beta$ 和 β -淀粉样蛋白前体蛋白胞内结构域 (amyloid precursor protein intracellular domain, AICD); 在非淀粉样蛋白生成途径中, APP 经 α 和 γ 分泌酶剪切, 生成 sAPP α 、 α -C 末端片段 (α -C-terminal fragment, α -CTF)、P3 [APP 的 N 端截短产物, 具体位置位于 $A\beta(17-40/42)$] 和 AICD。 $A\beta$ 被认为是 AD 的起始和进展过程中的重要驱动因素, APP 及其分泌酶组分 PSEN1、PSEN2 的致病突变均可诱导 $A\beta$ 升高。 $A\beta$ 的产生、聚集、清除、传播等过程均涉及多种细胞内膜转运过程的参与, Rab GTP 酶在其中也扮演了重要角色 (图 1)。

3.1 Rab 调控 APP 及其分泌酶的转运

APP 的剪切加工与内体转运系统密切相关: APP 和 β 分泌酶 1 [又称 β 位淀粉样裂解酶-1 (β -site amyloid cleavage enzyme 1, BACE1)] 经内吞从细胞膜表面进入早期内体中, 早期内体中的酸性环境为 BACE1 的酶活性提供了适宜条件, 在此对 APP 进行剪切; γ 分泌酶由 PSEN1 或 PSEN2 催化核心以及 NCT、APH2 和 PEN-2 三个辅助亚基构成, γ 分泌酶在细胞内广泛分布, 包括细胞膜、ER、高尔基体和内体, γ 分泌酶的定位可能也会影响 $A\beta$ 生成的类型; α 分泌酶对 APP 的加工主要发生在细胞膜、TGN 以及 TGN 后组分中; 最终 APP、 $A\beta$ 等还会被转运至晚期内体、溶酶体中进行降解^[54]。

Rab1B 位于 ER-高尔基中间复合物 (ER-Golgi intermediate compartment, ERGIC), 介导从 ER 出口 (ER exit site, ERES) 向外的正向运输^[55, 56]。Rab1B 可以调节 β APP 由 ER 向高尔基体的转运过程, 将 β APP 输送至晚高尔基体结构, 从而进一步剪切加工: 在 HEK293 细胞中过表达 β APP₇₅₁ 和 GTP 结合缺陷的 Rab1B^{N121I} 或 Rab1B^{S22N} 突变体, 会显著抑制 β APP 向高尔基体的转运, β APP 的 O-糖基化修饰受阻, APP α 分泌减少^[57]; 在过表达 β APP₇₅₁ 瑞典突变 (β APP SW₇₅₁) 和 Rab1B^{N121I} 的细胞中, 同样可以发现 APP α 和 APP β 的分泌减少, $A\beta$ 的分泌甚至降低了 90%^[57]。

APP 的胞内转运是通过经典的网格蛋白依赖途径实现的^[58], 而 BACE1 则是通过小 GTP 酶 ADP

核糖化因子 6 (ADP ribosylation factor 6, ARF6) 的非网格蛋白、小窝蛋白向内转运, 二者汇聚于 Rab5 阳性的早期内体中, BACE1 在此剪切 APP 生成 $A\beta$ ^[59]。在正常情况下, Rab5 阳性的早期内体是 β 分泌酶对 APP 进行剪切加工的主要场所, 产生 β -CTF 等 β 裂解产物, β -CTF 继续转运至晚期内体、TGN 中加工, 生成 $A\beta$ ^[60-64]。在稳转 APP₆₉₅ 的小鼠成纤维样 L 细胞 (L/APP 细胞) 中过表达 Rab5, APP 的 β 剪切加工增强, β -CTF 生成增多, sAPP β /sAPP α 比值升高, 细胞 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 的分泌水平升高^[65]。AD 风险基因 RIN3, 作为 Rab GEF, 可加速与 GDP 结合的 Rab5 向 GTP 结合形式转换, Rab5 过度激活, 早期内体增大, 内体转运增强, 促进 APP、BACE1 向内体中转运, APP 的 β 剪切增多, β -CTF 生成增多; 过表达 Rab5 S34N 显性负性突变可阻断 RIN3 诱导的 β -CTF 生成增多^[66]。而 APP 和 β -CTF 又可以反向增强 Rab5 的激活, 使得内体继续增大, 阻断神经生长因子信号沿轴突的逆向运输, 引发神经元萎缩; 而过表达 Rab5 S34N 突变则可抑制内体的过度增大, 改善轴浆运输, 挽救 β -CTF 引发的神经元萎缩^[64]。

Rab6 定位于反式高尔基池、TGN 和高尔基体后分泌囊泡中^[67-69], 参与高尔基体内部的转运^[70]、胞泌小泡从 TGN 中的出芽等过程^[71]。1996 年, McConlogue 等人发现过表达 GTP 结合缺陷的 Rab-6^{N126I} 突变体会显著增强 s-APP α 的分泌, 而 $A\beta$ 分泌水平稍有降低或不受影响^[72]。后续有越来越多的研究显示, Rab6 通过衔接蛋白 mint1、mint3 与 APP 相连, 介导 APP 的转运过程^[73, 74]: 在 ER 中合成的 APP 转运至高尔基体中, 在此进入分泌途径或再次被转运回 ER 中。在高尔基体中 APP 与 β 分泌酶相遇的几率升高, 而经 Rab6 逆向转运至 ER 后, APP 则更容易被 γ 分泌酶剪切、加工, 产生更多的 $A\beta$ ^[75]。Rab6 的膜定位受到 PKC 的调控, PKC 活性升高会促进 Rab6 从膜上解离下来, 从而使 Rab6 调控的由高尔基体逆向转运至 ER 的 APP 减少, 更多的 APP 优先经分泌途径转运至细胞膜, 在 α 分泌酶的作用下, 剪切为 sAPP 等非淀粉样生成途径的加工产物^[75]。细胞膜上的 APP 可以继续经 Rab6 介导的逆向转运途径, 由内体转运回 ER 中, 在此过程中 APP 被 β 分泌酶剪切^[75]。有趣的是, PKC 对 Rab6 的膜解离作用依赖于早老蛋白 1 (Presenilin 1, PS1), 可能是因为 PS1 会募集 Rab GDI, 从而使

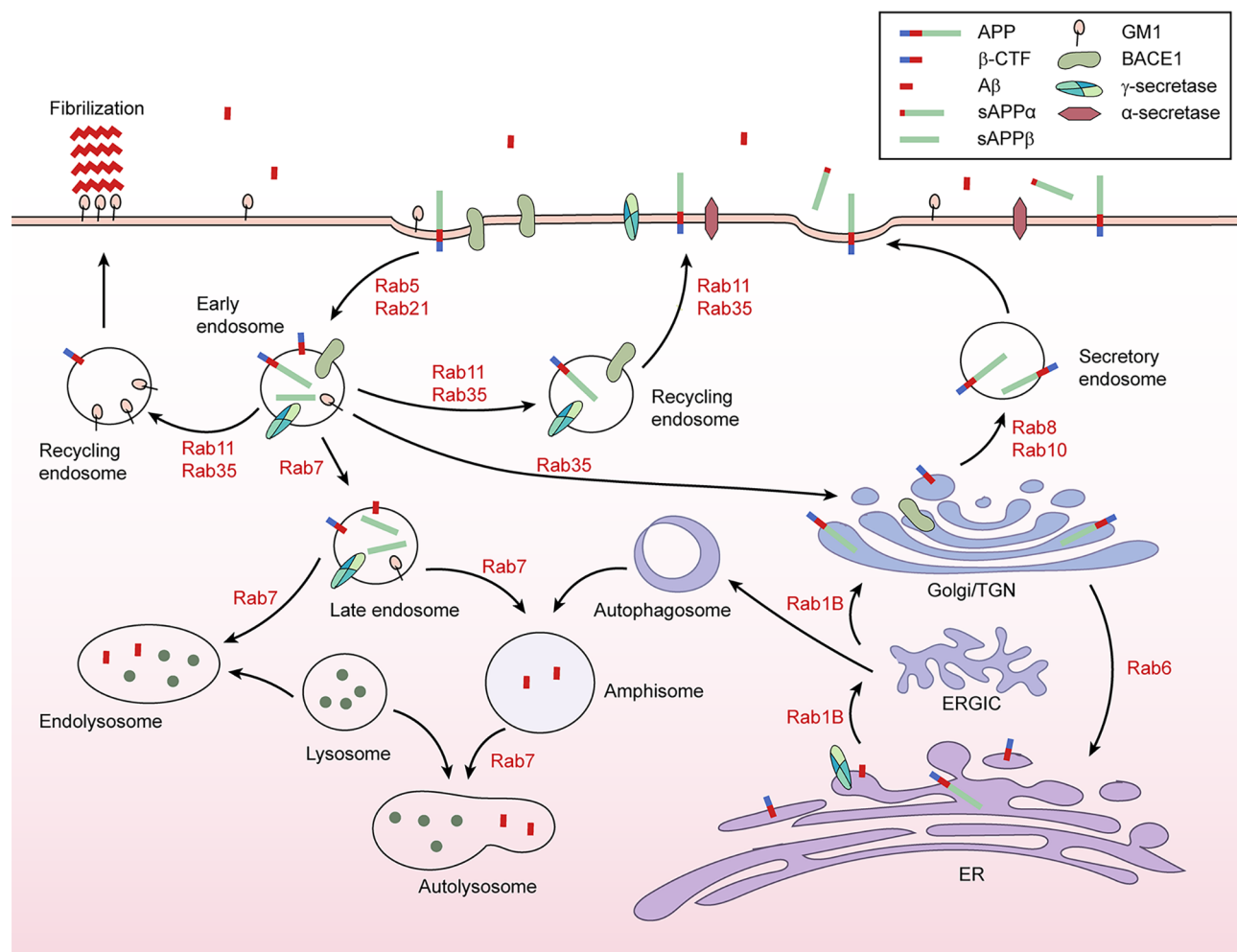


图 1. Rab GTP酶在A β 病理中的作用

Fig. 1. Schematic model of Rab GTPases in A β pathology. APP and its secretases are synthesized in endoplasmic reticulum (ER) and transported to Golgi apparatus by Rab1B for further processing, and then delivered to plasma membrane (PM) through secretory pathway under the control of Rab8 and Rab10. At PM, full-length APP could be cleaved by α -secretase. With the assistance of Rab5 and Rab21, APP is delivered to early endosome through endocytosis, where the optimal pH circumstance for BACE1 enzymatic activity resides. Then, Rab7 could facilitate the maturation of early endosome, and the fusion of late endosome with lysosome or autophagosome, so that A β and APP could be degraded properly. Hereby, APP could get back to PM through recycling pathway under the help of Rab11 and Rab35. In addition, APP could also be transported to Golgi apparatus by Rab35-mediated reverse transport for β -cleavage, and further trafficked to ER and processed by γ -secretase. More importantly, the generation of amyloid fibril is also closely associated with endocytic pathway, since GM1 on the cell surface could also be endocytosed as APP. Once GM1 is recycled back to PM from the Rab5 positive early endosomes, it could give rise to extracellular amyloid fibril formation. APP: amyloid precursor protein; BACE1: β -site amyloid cleavage enzyme 1; GM1: GM1 ganglioside; sAPP β : soluble peptide APP β ; sAPP α : soluble peptide APP α ; A β : β -amyloid; β -CTF: β -C-terminal fragment; TGN: trans-Golgi network; ERGIC: ER-Golgi intermediate compartment.

得胞浆中的 Rab6 重新返回至膜上^[75, 76]。

胆固醇代谢异常是 AD 的重要风险因素之一, Runz 等人发现定位于晚期内体的 Rab7 在其中扮演了重要角色: 异常聚集在内体、溶酶体中的胆固醇会阻碍 PS1、PS2 在细胞内的转运, 使二者堆积在 Rab7 阳性囊泡中, APP 的 β 剪切减少, γ 剪切增多,

A β_{40} 和 A β_{42} 水平升高, 诱发 AD^[77]。类似地, 炎症诱导因子前列腺素 E₂、 β_2 肾上腺素能受体激活等因素同样会促进 PS1 向细胞内 Rab7 阳性内体上转运, γ 分泌酶活性增强, A β 生成增多; 抑制 Rab5 和 Rab7 的表达或活性, 则可阻断这一现象^[78, 79]。

Rab8 主要在 TGN 向细胞膜的逆向转运^[80]、细

胞突出的形成^[81]及纤毛发生^[82]等过程中发挥重要的转运作用。过表达 PS1 A260V 突变体会引发细胞内 Rab8 水平降低,从而抑制 APP CTF 从 TGN 向细胞膜的转运,使其堆积在再循环内体中,无法被转运至细胞表面或其周围, A β_{40} 生成减少, A β_{42} /A β_{40} 比率升高^[40, 83]。

Rab10 广泛分布于细胞内多种膜结构,其功能主要与极性运输、神经突的生长、胞外分泌转运、内质网功能和形态的维持、纤毛内运输及纤毛发生等过程有关^[84]。在 N2A695 细胞中过表达 Rab10 可导致 A β_{42} /A β_{40} 比率升高, β -CTF 产生增多;而敲降内源性 Rab10 则能显著降低细胞中 A β_{42} 水平和 A β_{42} /A β_{40} 比率,而全长 APP、细胞内 APP 和 sAPP 水平则不受影响,提示 Rab10 可能主要影响 APP 的 γ 分泌酶剪切过程,或 A β 的分泌及降解^[27]。近来, Tavana 等人提出 Rab10 可能在 APP 及其分泌酶的转运、A β 的降解和胞外分泌等过程中发挥着重要作用,从而参与到 AD 的发病机制当中^[85],但这些假设和猜想仍需要更多的实验证据验证和支持。

Rab11 是内体再循环途径的重要调节分子^[86],介导包括转铁蛋白受体^[87]、LDL 受体^[88, 89]、 β_2 肾上腺素受体^[90]在内的多种细胞表面受体的再循环过程。研究发现, APP V717F、APPswe 等 FAD 突变会增加神经元内的 β -CTF,从而阻碍 Rab11 介导的内体再循环过程,使得 APP 堆积在内体系统中,剪切形成更多的 A β ^[91]。另一方面, Rab11 还参与调节 BACE1 的轴浆运输及其向细胞膜表面的再循环转运过程,继而影响细胞表面 BACE1 向早期内体中的转运,因此敲降 Rab11 可减少内体系统中 BACE1 对 APP 的剪切,减少 A β 的产生^[29, 92]。此外, Rab11 还可以与 PS1、PS2 的亲水环相互作用,提示 Rab11 或对 γ 分泌酶的转运同样发挥着重要调控作用^[93]。然而,在 HEK293 细胞中, Rab11 并不会影响野生型及瑞典突变型 β APP 的加工;过表达野生型 Rab11 或 Rab11 Q70L 激活型突变体并不会影响 sAPP α 或 A β 的分泌水平^[94]。

Rab21 的功能主要与细胞内吞、自噬和细胞分裂有关^[95–99]。Rab21 对 APP 剪切的影响则主要是通过 PS1 的相互作用实现的: Rab21 可以促进 γ 分泌酶向细胞内转运,聚集在晚期内体和溶酶体中,从而促进 A β 的生成^[100]。与 Rab5 类似, Rab21 同样定位于早期内体中^[101],通过与细胞表面受体(如整合素)的直接作用,将其转运至细胞内^[99, 102]。

Rab5 和 Rab21 又可以募集 GEF,从而激活 Rab7,促进 γ 分泌酶从早期内体向晚期内体、溶酶体中转运^[100, 103]。与之相反,早期内体中 Rab11 与 PS1 的相互作用,则可将 PS1 转运、再循环至细胞膜表面^[104]。晚期内体以及溶酶体中的酸性环境为 γ 分泌酶的蛋白水解活性提供了适宜的条件,从而促进了 A β 的生成^[105]。

Rab35 参与调节细胞内多个转运过程,包括甘露糖 -6- 磷酸受体的逆向转运^[106]、细胞表面受体和黏附分子的再循环等^[107–109]。包括高龄、A β 聚集、慢性应激和高糖皮质激素水平等在内的 AD 多种病因,均可导致大鼠脑内 Rab35 表达水平降低^[110]。在 N2a 细胞中,敲降 Rab35 可抑制 APP 和 BACE1 向细胞膜表面再循环,使二者一同堆积在内体网络中,促进 APP 的剪切,产生 A β ^[110]。而过表达 Rab35 则加快了 APP 在细胞膜和内体系统中的循环过程,同时促进 BACE1 向 TGN 逆向转运,从而降低 APP 与 BACE1 在内体中的相互作用,降低 APP CTF 和 A β 的生成^[110]。

因此,在 AD 中,由于 Rab5、Rab7 等内体转运系统中的分子表达改变,导致 APP 更倾向于向着淀粉样蛋白生成途径加工,非淀粉样蛋白生成途径受到抑制, A β 产生增多。

3.2 Rab调控A β 纤维的组装

在正常情况下, A β 是一种可溶性的蛋白,在溶液中呈无序结构排布。当 GM1 神经节苷脂(GM1 ganglioside, GM1)呈簇状聚集在细胞膜表面, A β 则可与 GM1 结合,形成 GM1 神经节苷脂相连的 A β (GM1-ganglioside-bound A β , GA β)。当 GM1 含量较低时 A β 聚集形成富含 α 螺旋的结构;当 GM1 含量较高时, A β 则聚集形成 β 片层状结构,进一步促进 A β 纤维的形成,产生神经毒性^[111–113]。在正常生理情况下,细胞表面的 GM1 可以内吞进入早期内体中,经内体循环大部分 GM1 回到细胞表面,小部分 GM1 可以转运至高尔基复合体上,再次发生糖基化,或转运至晚期内体和溶酶体中进行降解。在 PC12 细胞中敲降 Rab7,晚期内体功能发生障碍,内体增大,更多的 GM1 被重新循环至细胞表面,可以加快外源补充的可溶性 A β 组装,形成 A β 纤维^[114]。尽管敲降 Rab5 也同样可以提高细胞表面 GM1 水平,但并不能加快 A β 纤维的组装^[114]。以上结果提示 AD 中 A β 纤维的形成主要与晚期内体功能障碍有关,而与早期内体的关联不大,可能是

因为只有当 GM1 经内体途径转运后,才能成簇状聚集,为 $\text{GA}\beta$ 的形成提供有利条件。

3.3 Rab调控 $\text{A}\beta$ 的清除

神经元内产生的 $\text{A}\beta$ 主要经自噬途径进行降解^[115], Rab7 可以加快 APP 转运囊泡的成熟过程,形成自噬小体,从而增强 APP-CTF 和 $\text{A}\beta$ 的降解:过表达 Rab7 和激活态 Rab7 Q67L 突变可显著降低 *nrbf2*^{-/-} N2a 细胞中 APP-CTF 和 $\text{A}\beta$ 的水平,这一作用可被溶酶体抑制剂巴弗洛霉素 A₁ 阻断,而失活态的 Rab7 T22N 突变则并不能产生类似效果^[116]。

而分泌到细胞外的 $\text{A}\beta$ 则主要被脑实质及脑血管中不同类型细胞摄取、清除^[117]。 $\text{A}\beta$ 被神经元吞噬、摄取后,经 Rab5 阳性的早期内体、Rab7 阳性的晚期内体,最终转运至溶酶体中降解^[118, 119]。过表达 Rab5 或 Rab7 均增强神经元对 $\text{A}\beta$ 的摄取,加快 $\text{A}\beta$ 向溶酶体中转运^[118]。当脑内发生神经炎症,IFN- β 等炎症因子释放,激活 IFNAR1/IFN- α / β 受体及下游信号通路(如 MIR1 的转录增加),Rab GAP TBC1D15 翻译过程受到抑制,表达降低,Rab7 的 GTP 水解能力减弱,保持持续激活状态,促进自噬小体与溶酶体的融合,清除细胞内异常聚集蛋白^[120]。此外,还有部分 $\text{A}\beta$ 可以定位于 Rab11 阳性的再循环内体中,但过表达 Rab11 并不会影响 $\text{A}\beta$ 在神经元内的聚集;但过表达激活态 Rab11 Q70L 突变体则会增强细胞内 $\text{A}\beta$ 的聚集^[118]。

3.4 小胶质细胞中的Rab调控 $\text{A}\beta$ 的清除

小胶质细胞是脑内主要的吞噬细胞类型,可以有效清除被分泌到细胞间隙中的 $\text{A}\beta$ 。在小胶质细胞中,Rab7 能够促进晚期内体、溶酶体募集马达蛋白,加速 $\text{A}\beta$ 向溶酶体的转运,增强 $\text{A}\beta$ 的降解,而 $\text{A}\beta$ 降解酶的表达水平及活性并不受到影响^[121]。此外,高浓度的 $\text{A}\beta$ 寡聚体处理会抑制小胶质细胞内 Rab5 阳性的内体向 Rab7 阳性的内体转化,阻碍早期内体向晚期内体的成熟过程;促进 Rab5 向 Rab7 的转换可提高小胶质细胞对 $\text{A}\beta$ 的清除能力^[122]。

可见多种 Rab 分子参与调控 $\text{A}\beta$ 代谢的各个方面,鉴于 Rab 分子功能的多样性——即同一 Rab 分子的调控靶蛋白的多样性,深入解析 Rab 分子调控 APP 转运、 $\text{A}\beta$ 生成、清除的具体分子机制,寻找特异性针对 $\text{A}\beta$ 代谢的关键分子将有助于 AD 发病机制的深入理解和特异性药物的开发。

4 Rab与tau病理

Tau 蛋白由微管相关蛋白 tau (microtubule associated protein tau, MAPT) 基因编码,其功能主要是负责稳定神经元轴突中的微管。在病理情况下,tau 蛋白过度磷酸化,与微管的亲和力降低,在胞浆中呈游离态分布。当游离的 tau 蛋白浓度升高到一定临界值,则会发生聚集,形成寡聚体、原纤维和 NFT^[123]。Tau 蛋白主要经泛素-蛋白酶系统清除,自噬-溶酶体系统亦可以作为补充,对 tau 蛋白进行降解^[124]。致病性的 tau 蛋白可以被分泌到细胞间隙,经内吞作用被邻近的细胞摄取,造成 tau 病理的扩散^[123, 125]。Rab 相关膜转运过程的正常运转离不开稳定的微管结构,tau 蛋白功能障碍也会阻碍 Rab GTP 酶的功能发挥;另一方面,AD 中 tau 病理的发生和发展同样涉及 Rab 分子介导的多种细胞内转运事件(图 2)。

4.1 Rab调控tau的磷酸化

Mamais 等人发现,敲除 Rab10 会降低神经元内总 tau 蛋白水平,但 tau 磷酸化水平却会显著提高;而敲除与 Rab10 序列高度相似的 Rab8a 对 tau 蛋白总量和磷酸化水平并无明显影响^[126]。后续,他们应用 AT8 抗体检测发现,Rab10 敲除诱导的异常磷酸化的 tau 蛋白主要是 62 kDa 的 tau^[126]。此外,Rab10 的磷酸化修饰可能也与 tau 蛋白的磷酸化水平、微管功能有着密切关联:AD 患者脑内 Rab10 磷酸化水平升高,并与过度磷酸化的 tau 蛋白存在明显的共定位^[47];而在小鼠体内模拟 Rab10 持续非磷酸化状态,则会提高纹状体脑区微管结合蛋白 2 (microtubule associated protein 2, MAP2) 的表达水平,促进神经元突起分支形成^[26]。与之相反,Rab7A 敲降则会降低 Hela 细胞中 tau S202、S404 位点的磷酸化水平,非磷酸化的 tau 蛋白与总 tau 蛋白的比率增高;同时 Rab7A 的敲降可以降低大鼠原代神经元 tau S202、S422 位点的磷酸化水平,但 T181、S404 位点的磷酸化水平并不受影响,Rab7A 对 tau 磷酸化的调控可能是通过其对多囊泡小体 (multivesicular bodies, MVBs) 等在细胞内的调控从而影响了 GSK3 β 等蛋白激酶完成,但具体机制仍有待研究^[127]。此外,PC12M 细胞中过表达 Rab5 或 Rab5 S34N 显性负性突变,可以增强 tau 蛋白的裂解,低分子量 tau 蛋白增多;同时 Rab5 S34N 突变还可以抑制 AD 风险基因 RIN3 引发的 tau 蛋白过度磷酸化^[66]。综上所述,已发现多种 Rab 分子

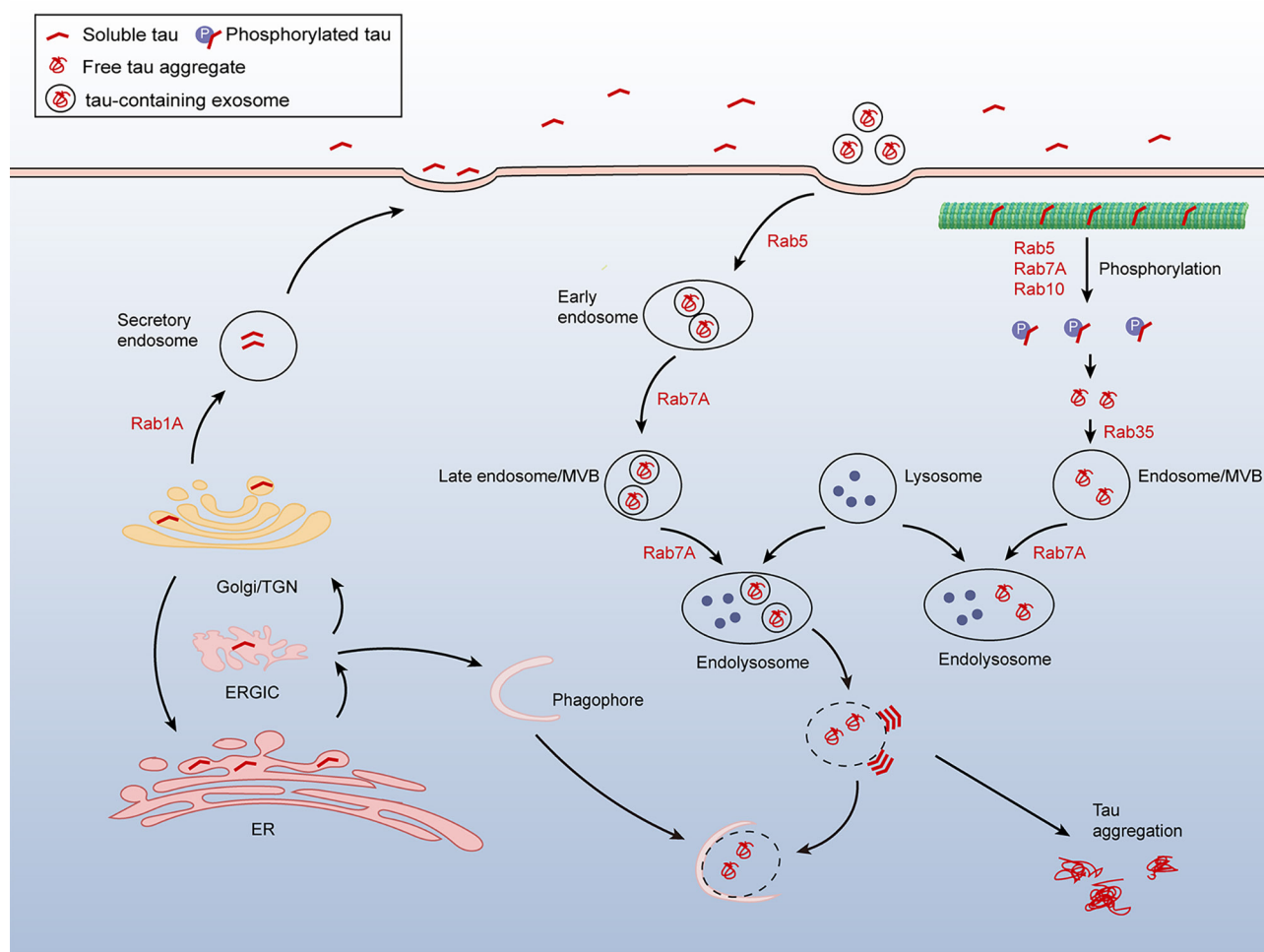


图 2. Rab GTP酶在tau病理中的作用

Fig. 2. Proposed model of Rab GTPases in tau pathology. Tau protein is synthesized in ER, and then transshipped to extracellular space from Golgi apparatus via Rab1A-mediated tau secretion. In neurons, tau stabilizes and spatially organizes microtubules in parallel arrangement, and thereby regulates axonal transport. When hyperphosphorylated, tau detaches from microtubules and tends to oligomerize and aggregate. Several studies have revealed that Rab5, Rab7A and Rab10 are deeply involved in tau phosphorylation. Then, intracellular free tau is sorted and packaged into the endosomal system with the assistance of Rab35, and transported to lysosomes by Rab7A for degradation. Besides, in the progression of AD, exosomal tau seeds is one of the main culprits of tauopathy spreading. Exosomes containing tau seeds from another neuron are endocytosed into the Rab5 positive early endosomes and transferred to Rab7A positive late endosomes. Rab7A facilitates the tethering and fusion between endosomes and lysosomes, and then generates endolysosomes with low pH milieu. Those exosomes are resistant to the enzymatic degradation there, so that exosomal and endosomal membranes become permeabilized. Therefore, those tau seeds could flee from degradation, interact with cytosolic soluble tau, and give rise to tau aggregation and ultimate intracellular neurofibrillary tangles. Nevertheless, those noxious permeabilized endolysosomes could be enveloped and eliminated by autophagosomes. ER: endoplasmic reticulum; TGN: trans-Golgi network; ERGIC: ER-Golgi intermediate compartment; MVB: multivesicular bodies.

参与调控 tau 蛋白的磷酸化，但具体机制仍需要进一步探索。

4.2 Rab调控tau蛋白聚集

近期，Polanco 等人提出了外泌体诱导的 tau 聚集模型：外泌体裹挟 tau 蛋白锚定在细胞膜表面，

经细胞内吞进入早期内体，内体上的 Rab7 进一步促进内体与溶酶体之间的融合形成内溶酶体，pH 降低，溶酶体中的降解酶开始发挥作用；可能由于外泌体是在较低 pH 环境下形成的，对酸性环境耐受程度较高，因此溶酶体中外泌体的降解通常较为

漫长。外泌体和内体膜通透性逐渐增强, tau 从中释放出来, 与胞浆中可溶性的 tau 蛋白结合, 聚集形成细胞内包涵体; LC3 阳性的自噬小体的形成可挽救内溶酶体中 tau 蛋白的泄漏, 降解其中的 tau 蛋白^[128]。过表达 Rab7 可增强内溶酶体的形成, tau 蛋白聚集显著增加; 而敲降 Rab7 则可降低 tau 蛋白的聚集^[128]。

4.3 Rab调控tau蛋白的清除

Rab35 在细胞内 tau 蛋白的清除降解过程中发挥着重要作用: 在内体-溶酶体通路中, Rab35 募集肝细胞生长因子调节酪氨酸激酶底物 (hepatocyte growth factor regulated tyrosine kinase substrate, Hrs), 启动内体分选转运复合物 (endosomal sorting complex required for transport, ESCRT), 识别、分选泛素化标记的 tau 蛋白, 将其转运至早期内体中, 并进一步组装, 形成 MVB, 最终将 tau 蛋白转运至溶酶体中降解^[129]。糖皮质激素处理会抑制神经元内 Rab35 的转录, Rab35 表达降低, tau 蛋白无法被递送至 MVB, tau 蛋白聚集, 引发神经元凋亡^[129]。补充 Rab35 则可以挽救糖皮质激素引发的 tau 蛋白聚集等一系列不良神经病理改变^[129]。Lin 等人还发现了一条调节 ESCRT 复合物功能和 tau 蛋白清除的 BAG3-TBC1D10B-Rab35 信号轴: 在正常衰老过程中, BAG3 表达水平升高, 促进 TBC1D10B-BAG3-PS70 复合物的组成, 抑制 TBC1D10B 对 Rab35 的失活作用, 处于激活态的 Rab35 募集 Hrs, 启动内体中 ESCRT 介导的 tau 蛋白清除; 而在 AD 患者脑中, BAG3 的表达上调被削弱, 使得 TBC1D10B 从 TBC1D10B-BAG3-PS70 复合物释放出来, 游离的 TBC1D10B 使 Rab35 失活, 内体中 tau 蛋白的清除受阻, 堆积在神经元内^[130]。

4.4 Rab调控tau蛋白的分泌

Rab1A 主要负责介导 ER 向高尔基体的囊泡转运过程^[131, 132]。在神经元和 Hela 细胞中抑制 Rab1A 表达, 可诱导高尔基体碎片化, 增强高尔基体向细胞膜的内体转运过程^[133, 134], 从而促进 tau 蛋白的分泌^[135]。分泌到细胞外的 tau 蛋白会促进 A β 的生成^[136], 继而引发高尔基体进一步碎片化^[137], 形成恶性循环, tau 的分泌和 A β 的生成进一步增强, 促进 AD 的进展。

此外, Rab7A 与 tau 蛋白具有明显的共定位, 在 Hela 细胞中敲降 Rab7A 会引发 MVB 异常增大, 自噬流出现障碍, 显著降低细胞内 tau 蛋白水平,

抑制 tau 的分泌; 过表达 Rab7A T22N 显性负性突变体也可降低 Hela 细胞 tau 的分泌; 过表达结构性激活的 Rab7A Q86L 突变体则会增加 tau 的分泌^[127]。

4.5 Rab调控tau蛋白的传播

Rab5 是 AD 发病机制中 tau 蛋白传播的关键调节因子: 迟发性 AD 第二常见的风险基因 BIN1 是内吞循环中重要的调节开关, 可与 Rab5 竞争性结合 Rab GEF RIN3, 当 BIN1 发生致病突变或表达降低时, Rab5 失去制衡, 与 RIN3 结合增强, 从而被过度激活, 细胞内吞作用增强, 导致大量 tau 蛋白经内体途径涌入神经元, 堆积在增大的早期内体中, 损害内体系统的膜结构, 使其通透性增强, 最终 tau 蛋白进入胞浆, 诱发神经毒性^[138]。

需要注意的是, 许多 Rab 分子在不同的生物学过程中发挥不同的作用, 对细胞可能产生相反的影响。例如, Rab7 在调控 A β 的摄取过程中促进 A β 的转运与降解, 呈现出对抗 A β 细胞毒性的保护作用; 而 Rab7 对 Tau 蛋白的调控如本节所述呈现出促进 Tau 磷酸化, 增加 tau 蛋白聚集, 呈现出细胞毒性。但以上研究仅限于在细胞模型对特定生物学现象的研究, 具体 Rab7 在体内, 特别是在 AD 患者中的具体作用及其机制需要更加深入的研究。与 Rab 调控 A β 代谢类似, 深入研究 Rab 对 tau 蛋白的磷酸化、聚集、分泌等特异性调控机制也有助于深入理解 AD 发病机制, 研发特异性的药物。

5 其它分子机制

未折叠蛋白质反应 (unfolded protein response, UPR) 是 ER 中未折叠或错误折叠蛋白累积活化而产生的一种应激反应, 通过停止蛋白翻译、清除错误折叠的蛋白、合成更多分子伴侣参与蛋白折叠等方式, 维持 ER 中的稳态。如果未折叠或错误折叠蛋白持续累积, UPR 过度激活, 则会诱导细胞凋亡。UPR 是 AD 患者脑内的早期病理改变之一^[139], AD 患者脑内 Rab6 的表达升高与 ER 应激密切相关^[44]。Rab6 并不影响 UPR 的起始阶段, 但如果 ER 应激持续发生, Rab6 则会参与调节 UPR 过程, 过表达 Rab6 会抑制 UPR 的水平, 反之亦然^[140]。

谷氨酸作为一种兴奋性神经递质, 细胞内谷氨酸平衡对于学习记忆等脑功能的正常运转至关重要。在脑内, 谷氨酸主要在神经元和星形胶质细胞中循环, 形成“谷氨酸-谷氨酰胺”循环, 从而维持谷氨酸的释放, 并为神经元提供能量来源。在

AD 发病早期, 谷氨酸摄取能力降低, 谷氨酸信号异常升高, 产生兴奋性神经毒性^[141–143]。Esseltine 等人发现 Rab8 可以与代谢型谷氨酸受体 1a (metabotropic glutamate receptor 1a, mGluR1a) 的 C 端相互作用, 干扰 mGluR1a 与 G 蛋白的耦联, 从而抑制磷酸肌醇的形成以及神经元 Ca^{2+} 的释放^[144]。此外 Rab8 与 mGluR1a 的相互作用还可抑制其向细胞内转运, 提高细胞表面 mGluR1a 水平^[144]。

6 小结与展望

Rab 蛋白的表达及功能异常会引发脑内内体系紊乱、溶酶体功能异常、自噬障碍、ER 应激等多种病理改变, 参与老年斑及 NFT 的形成过程。作为 AD 发病机制中至关重要的一环, Rab 分子具有重要的疾病诊断价值, 也是将来 AD 干预手段研发中十分具有竞争力的潜在靶点。同时需要注意的是, 多数 Rab 蛋白的效应蛋白不止一个, 具有多个靶点, 其生物功能多样, 我们总结了上述 AD 中发挥作用的 Rab 分子在 PD、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 和亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 中的作用 (表 1), 其中大部分 Rab 分子也参与其他神经退行性疾病的发生和进展 (只有 Rab6、Rab21 和 Rab27 仅在 AD 中有报道)。因此, 未来研究不同神经退行性疾病中 Rab 的共同作用及机制有助于探究神经退行性疾病的共同发病机制和治疗靶点。而 Rab 分子特异性调控 AD 的机制, 探索 Rab 分子作为 AD 早期体液生物标志物的可能性, 在 AD 模型动物中探索针对 Rab GTP 酶及调控蛋白的小分子化合物、多肽、反义核酸等的治疗效果是未来的研究重点和难点。目前 Rab GTP 酶的确切生理功能、Rab 蛋白异常参与 AD 发生和发展的详细机制尚不明晰, 仍亟待探明, 从而为相关研究成果的临床应用提供更多理论支持。

参考文献

- Cataldo A, Peterhoff C, Troncoso J, Gomez-Isla T, Hyman B, Nixon R. Endocytic pathway abnormalities precede amyloid beta deposition in sporadic Alzheimer's disease and Down syndrome: differential effects of APOE genotype and presenilin mutations. *Am J Pathol* 2000; 157(1): 277–286.
- Lai S, Ng K, Koh R, Chok K, Chye S. Endosomal-lysosomal dysfunctions in Alzheimer's disease: Pathogenesis and therapeutic interventions. *Metab Brain Dis* 2021; 36(6): 1087–1100.
- Stokin G, Goldstein L. Axonal transport and Alzheimer's disease. *Annu Rev Biochem* 2006; 75: 607–627.
- Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere M, Pahwa J, Moskvina V, Dowzell K, Williams A, Jones N, Thomas C, Stretton A, Morgan A, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton M, Brayne C, Rubinsztein D, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Morgan K, Brown K, Passmore P, Craig D, McGuinness B, Todd S, Holmes C, Mann D, Smith A, Love S, Kehoe P, Hardy J, Mead S, Fox N, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, Schürmann B, Heun R, Van Den Bussche H, Heuser I, Kornhuber J, Wiltfang J, Dichgans M, Frölich L, Hampel H, Hüll M, Rujescu D, Goate A, Kauwe J, Cruchaga C, Nowotny P, Morris J, Mayo K, Sleegers K, Bettens K, Engelborghs S, De Deyn P, Van Broeckhoven C, Livingston G, Bass N, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Al-Chalabi A, Shaw C, Tsolaki M, Singleton A, Guerreiro R, Mühleisen T, Nöthen M, Moebus S, Jöckel K, Klopp N, Wichmann H, Carrasquillo M, Pankratz V, Younkin S, Holmans P, O'donovan M, Owen M, Williams J. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41(10): 1088–1093.
- Schwartzentruber J, Cooper S, Liu J, Barrio-Hernandez I, Bello E, Kumasaka N, Young A, Franklin R, Johnson T, Estrada K, Gaffney D, Beltrao P, Bassett A. Genome-wide meta-analysis, fine-mapping and integrative prioritization implicate new Alzheimer's disease risk genes. *Nat Genet* 2021; 53(3): 392–402.
- Lee J, Cheng R, Barral S, Reitz C, Medrano M, Lantigua R, Jiménez-Velázquez I, Rogaeva E, St George-Hyslop P, Mayeux R. Identification of novel loci for Alzheimer disease and replication of CLU, PICALM, and BIN1 in Caribbean Hispanic individuals. *Arch Neurol* 2011; 68(3): 320–328.
- Ginsberg SD, Mufson EJ, Alldred MJ, Counts SE, Wu J, Nixon RA, Che S. Upregulation of select rab GTPases in cholinergic basal forebrain neurons in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Chem Neuroanat* 2011; 42(2): 102–110.
- Andersen O, Reiche J, Schmidt V, Gotthardt M, Spoelgen R, Behlke J, Von Arnim C, Breiderhoff T, Jansen P, Wu X, Bales K, Cappai R, Masters C, Gliemann J, Mufson E, Hyman B, Paul S, Nykjaer A, Willnow T. Neuronal sorting protein-related receptor sorLA/LR11 regulates processing of the amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(38): 13461–13466.
- Vardarajan BN, Bruesegem SY, Harbour ME, Inzelberg R, Friedland R, St George-Hyslop P, Seaman MN, Farrer LA.

表1. Rab分子在AD、PD、ALS、HD中的作用
Table 1. Role of Rab in the AD, PD, ALS and HD

	AD	PD	ALS	HD
Rab1	Rab1B可以调节 β APP由ER向高尔基体的转运, 进一步剪切加工 ^[57] 。Rab1A调控tau蛋白的分泌 ^[135] 。	与 α -synuclein毒性相关 ^[50] 。	Rab1还与突变体TDP-43、FUS和SOD1在神经元细胞中广泛共定位, 并且Rab1在散发性ALS患者脊髓运动神经元中形成包涵体 ^[145] 。C9orf72在细胞中与Rab1共定位 ^[146] 。	暂无报道
Rab3	Rab3A在AD患者额叶和顶叶皮层中较对照组降低了30%以上 ^[39] 。AD患者脑脊液中Rab3水平显著升高 ^[46] 。	Rab3B在体外和体内PD模型中具有保护作用 ^[51] 。LRRK2调控Rab3A从而而影响突触蛋白转运 ^[147] 。	暂无	突变型亨廷顿蛋白通过破坏Rab3a-GTP向Rab3a-GDP的转化而损害星形胶质细胞BDNF的释放 ^[148] 。
Rab4	在基底核神经元中, tau病理发展至晚期, pS422、TauC3双阳性的神经元内Rab4表达亦出现升高 ^[43] 。胆碱能基底前脑(CBF)神经元Rab4上调 ^[7] 。	暂无	暂无	过量的Rab4可拯救HD中HTT-Rab4轴突运输缺陷引起的突触和行为功能障碍 ^[149] 。
Rab5	MCI和AD患者脑中Rab5表达升高 ^[7, 30-34] 。前额叶皮层第III、V层的锥体神经元中Rab5阳性的早期内体较对照组异常增大 ^[30-34] 。Rab5调控APP进行剪切加工, A β 的生成、摄取清除 ^[65, 118, 122] 。	介导VPS35突变导致的DAT转运异常 ^[150] 。	Rab5参与Rab5-GEF ALS2/Alsin (基因突变导致隐性ALS)缺陷导致的氧化应激的易感性增加及线粒体异常 ^[151] 。	Huntingtin-HAP40复合物是一种新的Rab5效应物, 可调节早期核内体运动, 并在HD中上调 ^[152] 。在HD的细胞和苍蝇模型中, Rab5通过巨自噬调节突变的亨廷顿蛋白的聚集和毒性 ^[153] 。
Rab6	基底核神经元中, Braak 3/4期AD患者额叶皮层中Rab6表达升高 ^[44] 。	暂无	暂无	暂无
Rab7	MCI和AD患者和AD小鼠模型脑中Rab7升高 ^[7, 30-33, 35] 。AD患者脑脊液中Rab7水平显著升高 ^[46] 。Rab7参与调控A β 生成 ^[78, 79] , 摄取、清除和降解 ^[116, 118, 119, 121] 。Rab7A参与调控tau蛋白磷酸化和分泌 ^[127] 。Rab7参与调控tau蛋白的聚集 ^[128] 。	带突变体GBA1的PD患者神经元表现出延长的线粒体-溶酶体接触, Rab7在其中发挥作用 ^[53] 。	辛伐他汀通过抑制Rab7介导的晚期自噬空泡成熟, 加速SOD1 ^{G93A} 小鼠运动神经元死亡 ^[154] 。与对照组相比, C9ORF72 ALS患者运动神经元C9ORF72与Rab7和Rab11之间的共定位增加 ^[146] 。	HTT功能的减少或丧失特异性地破坏了含有Rab7的囊泡(溶酶体或自噬体)的逆行运动。Rab7通过HTT参与调控囊泡运动和囊泡运动方向 ^[155] 。HTT与Rab7形成的囊泡复合物反向运输, 可能作为轴突运输损伤的信号 ^[156] 。

表1. Rab分子在AD、PD、ALS、HD中的作用(续表)
Table 1. Role of Rab in the AD, PD, ALS and HD (Continued)

	AD	PD	ALS	HD
Rab8	AD患者膜结构中Rab8较对照组明显富集 ^[41] 。过表达PS1 A260V突变体会引发细胞内Rab8水平降低, 抑制APP CTF从TGN向细胞膜的转运, 使其堆积在再循环内体中, A β_{40} 生成减少, A β_{42} /A β_{40} 比率升高 ^[40, 83] 。	Rab8磷酸化水平升高, 是LRRK2的底物, 与LRRK2通路相关 ^[57] 。	C9ORF72与SMCR8和WDR41组成复合物, 作为Rab8的GEF调控Rab8活性, 从而调控自噬 ^[158] 。	在HD的果蝇模型中, Rab8促进突变的HTT聚集, 减少神经变性, 并改善行为改变 ^[159] 。
Rab10	AD患者脑内Rab10 mRNA水平升高, 其多态性与AD发病风险相关 ^[27] 。细胞中过表达Rab10可导致A β_{42} /A β_{40} 比率升高, β -CTF产生增多 ^[27] 。磷酸化Rab10与神经纤维缠结共定位 ^[47] 。	PD患者Rab10磷酸化水平上升。Rab10是LRRK2激酶底物, 参与调控线粒体自噬 ^[52] 。	暂无	暂无
Rab11	Rab11A与迟发性AD之间存在显著遗传关联, Rab11A和Rab11B均为迟发性AD风险网络中的组成部分 ^[27] 。Rab11参与APP胞内转运与A β 生成 ^[29, 92] 。	在果蝇PD模型中, Rab11调控线粒体自噬, 过表达Rab11能挽救线粒体损伤 ^[160] 。Rab11介导VPS35突变导致的DAT转运异常 ^[150] 。	ALS患者脊髓组织中Rab11蛋白水平下调, ALS中RAB11 缺失介导体循环紊乱 ^[161] 。	HTT与Rab11存在共定位, 影响Rab11的活性 ^[162] 。在体内Rab11的轴突运输被HTT调控 ^[163] , Rab11介导的再循环在HD患者的成纤维细胞受损 ^[164] 。在HD模型中, Rab11可挽救突触活性和行为缺陷 ^[165, 166] 。
Rab21	Rab21参与APP剪切: Rab21可以促进 γ 分泌酶向细胞内转运, 聚集在晚期内体和溶酶体中, 从而促进A β 的生成 ^[100, 103] 。	暂无	暂无	暂无
Rab27	MCI和AD患者胆碱能基底前脑(CBF)神经元Rab27上调 ^[7] 。	暂无	暂无	暂无
Rab35	Rab35参与调控APP的剪切与A β 的生成 ^[10] 。 Rab35在细胞内tau蛋白的清除降解过程中发挥着重要作用 ^[129, 130] 。	血清中Rab35的量与PD/发生成正相关; 小鼠PD模型中黑质中Rab35表达升高; 细胞中过表达Rab35促进 α -synuclein聚集 ^[167, 168] 。Irrk2依赖性Rab35磷酸化被发现参与了神经元 α -synuclein的传播 ^[169] 。	暂无	暂无

AD: Alzheimer's disease; PD: Parkinson disease; ALS: amyotrophic lateral sclerosis; HD: Huntington's disease; MCI: mild cognitive impairment; DAT: dopamine transporter; HTT: Huntingtin.

- Identification of Alzheimer disease-associated variants in genes that regulate retromer function. *Neurobiol Aging* 2012; 33(9): 2231.e15–2231.e30.
- 10 Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(8): 513–525.
- 11 Yang Z. Small GTPases: versatile signaling switches in plants. *Plant Cell* 2002; S375–S388.
- 12 Goody R, Rak A, Alexandrov K. The structural and mechanistic basis for recycling of Rab proteins between membrane compartments. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62(15): 1657–1670.
- 13 Zerial M, McBride H. Rab proteins as membrane organizers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(2): 107–117.
- 14 Pfeffer S. Rab GTPases: specifying and deciphering organelle identity and function. *Trends Cell Biol* 2001; 11(12): 487–491.
- 15 Bernardis A. GAPs galore! A survey of putative Ras superfamily GTPase activating proteins in man and *Drosophila*. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1603(2): 47–82.
- 16 Pfeffer S. A model for Rab GTPase localization. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 627–630.
- 17 Muller MP, Goody RS. Molecular control of Rab activity by GEFs, GAPs and GDI. *Small GTPases* 2018; 9(1–2): 5–21.
- 18 Grosshans B, Ortiz D, Novick P. Rabs and their effectors: achieving specificity in membrane traffic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(32): 11821–11827.
- 19 Lippé R, Horiuchi H, Runge A, Zerial M. Expression, purification, and characterization of Rab5 effector complex, rabaptin-5/rabex-5. *Methods Enzymol* 2001; 329: 132–145.
- 20 Rink J, Ghigo E, Kalaidzidis Y, Zerial M. Rab conversion as a mechanism of progression from early to late endosomes. *Cell* 2005; 122(5): 735–749.
- 21 Ortiz Sandoval C, Simmen T. Rab proteins of the endoplasmic reticulum: functions and interactors. *Biochem Soc Trans* 2012; 40(6): 1426–1432.
- 22 Numrich J, Ungermann C. Endocytic Rabs in membrane trafficking and signaling. *Biol Chem* 2014; 395(3): 327–333.
- 23 Chua C, Tang B. The role of the small GTPase Rab31 in cancer. *J Cell Mol Med* 2015; 19(1): 1–10.
- 24 Mallard F, Tang B, Galli T, Tenza D, Saint-Pol A, Yue X, Antony C, Hong W, Goud B, Johannes L. Early/recycling endosomes-to-TGN transport involves two SNARE complexes and a Rab6 isoform. *J Cell Biol* 2002; 156(4): 653–664.
- 25 Kiral F, Kohrs F, Jin E, Hiesinger P. Rab GTPases and membrane trafficking in neurodegeneration. *Curr Biol* 2018; 28(8): R471–R486.
- 26 Zhang J, Li J, You P, Jiang H, Liu Y, Han D, Liu M, Yu H, Su B. Mice with the Rab10 T73V mutation exhibit anxiety-like behavior and alteration of neuronal functions in the striatum. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2023; 1869(4): 166641.
- 27 Ridge PG, Karch CM, Hsu S, Arano I, Teerlink CC, Ebbert MTW, Gonzalez Murcia JD, Farnham JM, Damato AR, Allen M, Wang X, Harari O, Fernandez VM, Guerreiro R, Bras J, Hardy J, Munger R, Norton M, Sassi C, Singleton A, Younkin SG, Dickson DW, Golde TE, Price ND, Ertekin-Taner N, Cruchaga C, Goate AM, Corcoran C, Tschanz J, Cannon-Albright LA, Kauwe JSK; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Linkage, whole genome sequence, and biological data implicate variants in RAB10 in Alzheimer's disease resilience. *Genome Med* 2017; 9(1): 100.
- 28 Le Guen Y, Belloy ME, Napolioni V, Eger SJ, Kennedy G, Tao R, He Z, Greicius MD; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A novel age-informed approach for genetic association analysis in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2021; 13(1): 72.
- 29 Udayar V, Buggia-Prevot V, Guerreiro RL, Siegel G, Rambabu N, Soohoo AL, Ponnusamy M, Siegenthaler B, Bali J, Aesg, Simons M, Ries J, Puthenveedu MA, Hardy J, Thinakaran G, Rajendran L. A paired RNAi and RabGAP overexpression screen identifies Rab11 as a regulator of beta-amyloid production. *Cell Rep* 2013; 5(6): 1536–1551.
- 30 Ginsberg SD, Alldred MJ, Counts SE, Cataldo AM, Neve RL, Jiang Y, Wu J, Chao MV, Mufson EJ, Nixon RA, Che S. Microarray analysis of hippocampal CA1 neurons implicates early endosomal dysfunction during Alzheimer's disease progression. *Biol Psychiatry* 2010; 68(10): 885–893.
- 31 Ginsberg SD, Mufson EJ, Counts SE, Wu J, Alldred MJ, Nixon RA, Che S. Regional selectivity of rab5 and rab7 protein upregulation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 22 (2): 631–639.
- 32 Zafar S, Younas N, Correia S, Shafiq M, Tahir W, Schmitz M, Ferrer I, Andreoletti O, Zerr I. Strain-specific altered regulatory response of Rab7a and tau in creutzfeldt-jakob disease and Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2017; 54(1): 697–709.
- 33 Alsaqati M, Thomas RS, Kidd EJ. Upregulation of endocytic protein expression in the Alzheimer's disease male human brain. *Aging Brain* 2023; 4: 100084.
- 34 Cataldo AM, Barnett JL, Pieroni C, Nixon RA. Increased neuronal endocytosis and protease delivery to early endosomes in sporadic Alzheimer's disease: neuropathologic evidence for a mechanism of increased beta-amyloidogenesis. *J Neurosci* 1997; 17(16): 6142–6151.

- 35 Ba L, Chen XH, Chen YL, Nie Q, Li ZJ, Ding FF, Zhang M. Distinct Rab7-related endosomal-autophagic-lysosomal dysregulation observed in cortex and hippocampus in APPswe/PSEN1dE9 mouse model of Alzheimer's disease. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130(24): 2941–2950.
- 36 Song MS, Baker GB, Todd KG, Kar S. Inhibition of beta-amyloid1-42 internalization attenuates neuronal death by stabilizing the endosomal-lysosomal system in rat cortical cultured neurons. *Neuroscience* 2011; 178: 181–188.
- 37 Alsaqati M, Thomas RS, Kidd EJ. Proteins involved in endocytosis are upregulated by ageing in the normal human brain: implications for the development of Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73(3): 289–298.
- 38 Zhao Y, Tan W, Sheng W, Li X. Identification of biomarkers associated with Alzheimer's disease by bioinformatics analysis. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2016; 31 (2): 163–168.
- 39 Reddy PH, Mani G, Park BS, Jacques J, Murdoch G, Whetsell W Jr, Kaye J, Manczak M. Differential loss of synaptic proteins in Alzheimer's disease: implications for synaptic dysfunction. *J Alzheimers Dis* 2005; 7(2): 103–117; discussion 173–180.
- 40 Kametani F, Usami M, Tanaka K, Kume H, Mori H. Mutant presenilin (A260V) affects Rab8 in PC12D cell. *Neurochem Int* 2004; 44(5): 313–320.
- 41 Shimohama S, Kamiya S, Taniguchi T, Sumida Y, Fujimoto S. Differential involvement of small G proteins in Alzheimer's disease. *Int J Mol Med* 1999; 3 (6): 597–600.
- 42 Peng KY, Perez-Gonzalez R, Alldred MJ, Goulbourne CN, Morales-Corraliza J, Saito M, Saito M, Ginsberg SD, Mathews PM, Levy E. Apolipoprotein E4 genotype compromises brain exosome production. *Brain* 2019; 142: 163–175.
- 43 Tiernan CT, Ginsberg SD, Guillozet-Bongaarts AL, Ward SM, He B, Kanaan NM, Mufson EJ, Binder LI, Counts SE. Protein homeostasis gene dysregulation in pretangle-bearing nucleus basalis neurons during the progression of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2016; 42: 80–90.
- 44 Scheper W, Hoozemans JJ, Hoogenraad CC, Rozemuller AJ, Eikelenboom P, Baas F. Rab6 is increased in Alzheimer's disease brain and correlates with endoplasmic reticulum stress. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; 33(5): 523–532.
- 45 Ma G, Liu M, Du K, Zhong X, Gong S, Jiao L, Wei M. Differential expression of mRNAs in the brain tissues of patients with Alzheimer's disease based on GEO expression profile and its clinical significance. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 8179145.
- 46 Armstrong A, Mattsson N, Appelqvist H, Janefjord C, Sandin L, Agholme L, Olsson B, Svensson S, Blennow K, Zetterberg H, Kagedal K. Lysosomal network proteins as potential novel CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 2014; 16(1): 150–160.
- 47 Yan T, Wang L, Gao J, Siedlak SL, Huntley ML, Termsarasab P, Perry G, Chen SG, Wang X. Rab10 phosphorylation is a prominent pathological feature in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2018; 63(1): 157–165.
- 48 Liu P, Wu A, Li H, Zhang J, Ni J, Quan Z, Qing H. Rab21 protein is degraded by both the ubiquitin-proteasome pathway and the autophagy-lysosome pathway. *Int J Mol Sci* 2022; 23(3): 1131.
- 49 Soreghan BA, Lu BW, Thomas SN, Duff K, Rakhmatulin EA, Nikolskaya T, Chen T, Yang AJ. Using proteomics and network analysis to elucidate the consequences of synaptic protein oxidation in a PS1 + AbetaPP mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005; 8(3): 227–241.
- 50 Martinez-Menarguez JA, Martinez-Alonso E, Cara-Esteban M, Tomas M. Focus on the small GTPase Rab1: A key player in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 12087.
- 51 Chung CY, Koprach JB, Hallett PJ, Isacson O. Functional enhancement and protection of dopaminergic terminals by RAB3B overexpression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(52): 22474–22479.
- 52 Wauters F, Cornelissen T, Imberechts D, Martin S, Koentjoro B, Sue C, Vangheluwe P, Vandenberghe W. LRRK2 mutations impair depolarization-induced mitophagy through inhibition of mitochondrial accumulation of RAB10. *Autophagy* 2020; 16(2): 203–222.
- 53 Kim S, Wong YC, Gao F, Krainc D. Dysregulation of mitochondria-lysosome contacts by GBA1 dysfunction in dopaminergic neuronal models of Parkinson's disease. *Nat Commun* 2021; 12(1): 1807.
- 54 Tan JZA, Gleeson PA. The role of membrane trafficking in the processing of amyloid precursor protein and production of amyloid peptides in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2019; 1861(4): 697–712.
- 55 Westrate LM, Hoyer MJ, Nash MJ, Voeltz GK. Vesicular and uncoated Rab1-dependent cargo carriers facilitate ER to Golgi transport. *J Cell Sci* 2020; 133 (14): cs239814.
- 56 Martinez H, Garcia IA, Sampieri L, Alvarez C. Spatial-temporal study of Rab1b dynamics and function at the ER-golgi interface. *PLoS One* 2016; 11(8): e0160838.
- 57 Dugan JM, Dewit C, Mcconlogue L, Maltese WA. The Ras-related GTP-binding protein, Rab1B, regulates early steps in exocytic transport and processing of beta-amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 1995; 270(18): 10982–10989.
- 58 Schneider A, Rajendran L, Honsho M, Gralle M, Donnert G,

- Wouters F, Hell SW, Simons M. Flotillin-dependent clustering of the amyloid precursor protein regulates its endocytosis and amyloidogenic processing in neurons. *J Neurosci* 2008; 28(11): 2874–2882.
- 59 Sannerud R, Declerck I, Peric A, Raemaekers T, Menendez G, Zhou L, Veerle B, Coen K, Munck S, De Strooper B, Schiavo G and Annaert W. ADP ribosylation factor 6 (ARF6) controls amyloid precursor protein (APP) processing by mediating the endosomal sorting of BACE1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(34): E559–E568.
- 60 Nixon RA. Endosome function and dysfunction in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2005; 26(3): 373–382.
- 61 Cataldo A, Petanceska S, Terio N, Peterhoff C, Durham R, Mercken M, Mehta P, Buxbaum J, Haroutunian V, Nixon R. Abeta localization in abnormal endosomes: association with earliest Abeta elevations in AD and Down syndrome. *Neurobiol Aging* 2004; 25(10): 1263–1272.
- 62 Kinoshita A, Fukumoto H, Shah T, Whelan CM, Irizarry MC, Hyman BT. Demonstration by FRET of BACE interaction with the amyloid precursor protein at the cell surface and in early endosomes. *J Cell Sci* 2003; 116(16): 3339–3346.
- 63 Thinakaran G, Koo EH. Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *J Biol Chem* 2008; 283(44): 29615–29619.
- 64 Xu W, Weissmiller AM, White JA, Fang F, Wang XY, Wu YW, Pearn ML, Zhao XB, Sawa M, Chen SD, Gunawardena S, Ding JQ, Mobley WC, Wu CB. Amyloid precursor protein-mediated endocytic pathway disruption induces axonal dysfunction and neurodegeneration. *J Clin Invest* 2016; 126(5): 1815–1833.
- 65 Grbovic OM, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, Dinakar R, Summers-Terio NB, Ceresa BP, Nixon RA, Cataldo AM. Rab5-stimulated up-regulation of the endocytic pathway increases intracellular beta-cleaved amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragment levels and Abeta production. *J Biol Chem* 2003; 278(33): 31261–31268.
- 66 Shen R, Zhao X, He L, Ding Y, Xu W, Lin S, Fang S, Yang W, Sung K, Spencer B, Rissman RA, Lei M, Ding J, Wu C. Upregulation of RIN3 induces endosomal dysfunction in Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener* 2020; 9(1): 26.
- 67 Antony C, Cibert C, Geraud G, Santa Maria A, Maro B, Mayau V, Goud B. The small GTP-binding protein rab6p is distributed from medial Golgi to the trans-Golgi network as determined by a confocal microscopic approach. *J Cell Sci* 1992; 103(Pt 3): 785–796.
- 68 Deretic D, Papermaster DS. Rab6 is associated with a compartment that transports rhodopsin from the trans-Golgi to the site of rod outer segment disk formation in frog retinal photoreceptors. *J Cell Sci* 1993; 106(Pt 3): 803–813.
- 69 Tixier-Vidal A, Barret A, Picart R, Mayau V, Vogt D, Wiedenmann B, Goud B. The small GTP-binding protein, Rab6p, is associated with both Golgi and post-Golgi synaptophysin-containing membranes during synaptogenesis of hypothalamic neurons in culture. *J Cell Sci* 1993; 105(Pt 4): 935–947.
- 70 Martinez O, Schmidt A, Salamero J, Hoflack B, Roa M, Goud B. The small GTP-binding protein rab6 functions in intra-Golgi transport. *J Cell Biol* 1994; 127(6 Pt 1): 1575–1588.
- 71 Jones SM, Crosby JR, Salamero J, Howell KE. A cytosolic complex of p62 and rab6 associates with TGN38/41 and is involved in budding of exocytic vesicles from the trans-Golgi network. *J Cell Biol* 1993; 122(4): 775–788.
- 72 McConlogue L, Castellano F, Dewit C, Schenk D, Maltese WA. Differential effects of a Rab6 mutant on secretory versus amyloidogenic processing of Alzheimer's beta-amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 1996; 271 (3): 1343–1348.
- 73 Teber I, Nagano F, Kremerskothen J, Bilbilis K, Goud B, Barnekow A. Rab6 interacts with the mint3 adaptor protein. *Biol Chem* 2005; 386(7): 671–677.
- 74 Thyrock A, Ossendorf E, Stehling M, Kail M, Kurtz T, Pohlentz G, Waschbusch D, Eggert S, Formstecher E, Muthing J, Dreisewerd K, Kins S, Goud B, Barnekow A. A new Mint1 isoform, but not the conventional Mint1, interacts with the small GTPase Rab6. *PLoS One* 2013; 8(5): e64149.
- 75 Scheper W, Zwart R, Baas F. Rab6 membrane association is dependent of Presenilin 1 and cellular phosphorylation events. *Brain Res Mol Brain Res* 2004; 122(1): 17–23.
- 76 Scheper W, Zwart R, Van Der Sluijs P, Annaert W, Gool WA, Baas F. Alzheimer's presenilin 1 is a putative membrane receptor for rab GDP dissociation inhibitor. *Hum Mol Genet* 2000; 9 (2): 303–310.
- 77 Runz H, Rietdorf J, Tomic I, De Bernard M, Beyreuther K, Pepperkok R, Hartmann T. Inhibition of intracellular cholesterol transport alters presenilin localization and amyloid precursor protein processing in neuronal cells. *J Neurosci* 2002; 22(5): 1679–1689.
- 78 Hoshino T, Namba T, Takehara M, Nakaya T, Sugimoto Y, Araki W, Narumiya S, Suzuki T, Mizushima T. Prostaglandin E2 stimulates the production of amyloid-beta peptides through internalization of the EP4 receptor. *J Biol Chem* 2009; 284 (27): 18493–18502.
- 79 Ni Y, Zhao X, Bao G, Zou L, Teng L, Wang Z, Song M, Xiong J, Bai Y, Pei G. Activation of beta2-adrenergic receptor stimulates gamma-secretase activity and accelerates amyloid plaque formation. *Nat Med* 2006; 12(12): 1390–1396.

- 80 Huber LA, Pimplikar S, Parton RG, Virta H, Zerial M, Simons K. Rab8, a small GTPase involved in vesicular traffic between the TGN and the basolateral plasma membrane. *J Cell Biol* 1993; 123(1): 35–45.
- 81 Hattula K, Furuhielm J, Tikkanen J, Tanhuanpaa K, Laakkonen P, Peranen J. Characterization of the Rab8-specific membrane traffic route linked to protrusion formation. *J. Cell Sci* 2006; 119(Pt 23): 4866–4877.
- 82 Nachury MV, Loktev AV, Zhang Q, Westlake CJ, Peranen J, Merdes A, Slusarski DC, Scheller RH, Bazan JF, Sheffield VC, Jackson PK. A core complex of BBS proteins cooperates with the GTPase Rab8 to promote ciliary membrane biogenesis. *Cell* 2007; 129(6): 1201–1213.
- 83 Kametani F, Tanaka K, Usami M, Maruyama K, Mori H. Human wild presenilin-1 mimics the effect of the mutant presenilin-1 on the processing of Alzheimer's amyloid precursor protein in PC12D cells. *J Neurol Sci* 2001; 188(1–2): 27–31.
- 84 Chua C, Tang B. Rab 10-a traffic controller in multiple cellular pathways and locations. *J Cell Physiol* 2018; 233(9): 6483–6494.
- 85 Tavana J, Rosene M, Jensen N, Ridge P, Kauwe J, Karch C. RAB10: an Alzheimer's disease resilience locus and potential drug target. *Clin Interv Aging* 2019; 14: 73–79.
- 86 Welz T, Wellbourne-Wood J, Kerkhoff E. Orchestration of cell surface proteins by Rab11. *Trends Cell Biol* 2014; 24(7): 407–415.
- 87 Ullrich O, Reinsch S, Urbe S, Zerial M, Parton RG. Rab11 regulates recycling through the pericentriolar recycling endosome. *J Cell Biol* 1996; 135(4): 913–924.
- 88 Takahashi M, Murate M, Fukuda M, Sato SB, Ohta A, Kobayashi T. Cholesterol controls lipid endocytosis through Rab11. *Mol Biol Cell* 2007; 18(7): 2667–2677.
- 89 Sakane H, Yamamoto H, Kikuchi A. LRP6 is internalized by Dkk1 to suppress its phosphorylation in the lipid raft and is recycled for reuse. *J Cell Sci* 2010; 123(Pt 3): 360–368.
- 90 Parent A, Hamelin E, Germain P, Parent JL. Rab11 regulates the recycling of the beta2-adrenergic receptor through a direct interaction. *Biochem J* 2009; 418(1): 163–172.
- 91 Woodruff G, Reyna SM, Dunlap M, Van Der Kant R, Callender JA, Young JE, Roberts EA, Goldstein LS. Defective transcytosis of APP and lipoproteins in human iPSC-derived neurons with familial Alzheimer's disease mutations. *Cell Rep* 2016; 17(3): 759–773.
- 92 Buggia-Prevot V, Fernandez CG, Riordan S, Vetrivel KS, Roseman J, Waters J, Bindokas VP, Vassar R, Thinakaran G. Axonal BACE1 dynamics and targeting in hippocampal neurons: a role for Rab11 GTPase. *Mol Neurodegener* 2014; 9: 1.
- 93 Dumanchin C, Czech C, Campion D, Cuif MH, Poyot T, Martin C, Charbonnier F, Goud B, Pradier L, Frebourg T. Presenilins interact with Rab11, a small GTPase involved in the regulation of vesicular transport. *Hum Mol Genet* 1999; 8(7): 1263–1269.
- 94 Lopez-Perez E, Dumanchin C, Czech C, Campion D, Goud B, Pradier L, Frebourg T, Checler F. Overexpression of Rab11 or constitutively active Rab11 does not affect sAPP-alpha and A-beta secretions by wild-type and Swedish mutated betaAPP-expressing HEK293 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275(3): 910–915.
- 95 Jean S, Cox S, Schmidt EJ, Robinson FL, Kiger A. Sbf/MTMR13 coordinates PI(3)P and Rab21 regulation in endocytic control of cellular remodeling. *Mol Biol Cell* 2012; 23(14): 2723–2740.
- 96 Ali M, Leung KF, Field MC. The ancient small GTPase Rab21 functions in intermediate endocytic steps in trypanosomes. *Eukaryot Cell* 2014; 13(2): 304–319.
- 97 Jean S, Cox S, Nassari S, Kiger AA. Starvation-induced MTMR13 and RAB21 activity regulates VAMP8 to promote autophagosome-lysosome fusion. *EMBO Rep* 2015; 16(3): 297–311.
- 98 Pellinen T, Tuomi S, Arjonen A, Wolf M, Edgren H, Meyer H, Grosse R, Kitzing T, Rantala JK, Kallioniemi O, Fassler R, Kallio M, Ivaska J. Integrin trafficking regulated by Rab21 is necessary for cytokinesis. *Dev Cell* 2008; 15(3): 371–385.
- 99 Simpson JC, Griffiths G, Wessling-Resnick M, Fransen JA, Bennett H, Jones AT. A role for the small GTPase Rab21 in the early endocytic pathway. *J Cell Sci* 2004; 117(Pt 26): 6297–6311.
- 100 Sun Z, Xie Y, Chen Y, Yang Q, Quan Z, Dai R, Qing H. Rab21, a novel PS1 interactor, regulates gamma-secretase activity via PS1 subcellular distribution. *Mol Neurobiol* 2018; 55(5): 3841–3855.
- 101 Emmanuel M, Nakano YS, Nozaki T, Datta S. Small GTPase Rab21 mediates fibronectin induced actin reorganization in *Entamoeba histolytica*: implications in pathogen invasion. *PLoS Pathog* 2015; 11(3): e1004666.
- 102 Nagano M, Toshima JY, Toshima J. Rab GTPases networks in membrane traffic in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yakugaku Zasshi* 2015; 135(3): 483–492 (in Japanese).
- 103 Feng Y, Press B, Wandinger-Ness A. Rab 7: an important regulator of late endocytic membrane traffic. *J Cell Biol* 1995; 131(6 Pt 1): 1435–1452.
- 104 Mai A, Veltel S, Pellinen T, Padzik A, Coffey E, Marjomaki V, Ivaska J. Competitive binding of Rab21 and p120RasGAP to integrins regulates receptor traffic and migration. *J Cell Biol* 2011; 194(2): 291–306.

- 105 Vetrivel KS, Cheng H, Lin W, Sakurai T, Li T, Nukina N, Wong PC, Xu H, Thinakaran G. Association of gamma-secretase with lipid rafts in post-Golgi and endosome membranes. *J Biol Chem* 2004; 279(43): 44945–22954.
- 106 Cauvin C, Rosendale M, Gupta-Rossi N, Rocancourt M, Larraufie P, Salomon R, Perrais D, Echard A. Rab35 GTPase triggers switch-like recruitment of the Lowe syndrome lipid phosphatase OCRL on newborn endosomes. *Curr Biol* 2016; 26(1): 120–128.
- 107 Argenzio E, Margadant C, Leyton-Puig D, Janssen H, Jalink K, Sonnenberg A, Moolenaar WH. CLIC4 regulates cell adhesion and beta1 integrin trafficking. *J Cell Sci* 2014; 127(Pt 24): 5189–5203.
- 108 Allaire PD, Seyed Sadr M, Chaineau M, Seyed Sadr E, Konefal S, Fotouhi M, Maret D, Ritter B, Del Maestro RF, McPherson PS. Interplay between Rab35 and Arf6 controls cargo recycling to coordinate cell adhesion and migration. *J Cell Sci* 2013; 126(Pt 3): 722–731.
- 109 Patino-Lopez G, Dong X, Ben-Aissa K, Bernot KM, Itoh T, Fukuda M, Kruhlak MJ, Samelson LE, Shaw S. Rab35 and its GAP EPI64C in T cells regulate receptor recycling and immunological synapse formation. *J Biol Chem* 2008; 283(26): 18323–18330.
- 110 Zhuravleva V, Vaz-Silva J, Zhu M, Gomes P, Silva JM, Sousa N, Sotiropoulos I, Waites CL. Rab35 and glucocorticoids regulate APP and BACE1 trafficking to modulate A β production. *Cell Death Dis* 2021; 12(12): 1137.
- 111 Matsuzaki K, Kato K, Yanagisawa K. A β polymerization through interaction with membrane gangliosides. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801(8): 868–877.
- 112 Rudajev V, Novotny J. The role of lipid environment in ganglioside GM1-induced amyloid beta aggregation. *Membranes* 2020; 10(9): 226.
- 113 Matsuzaki K. A β -ganglioside interactions in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2020; 1862(8): 183233.
- 114 Yuyama K, Yanagisawa K. Late endocytic dysfunction as a putative cause of amyloid fibril formation in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2009; 109(5): 1250–1260.
- 115 Zhang W, Xu C, Sun J, Shen H, Wang J, Yang C. Impairment of the autophagy-lysosomal pathway in Alzheimer's diseases: Pathogenic mechanisms and therapeutic potential. *Acta Pharma Sin B* 2022; 12 (3): 1019–1040.
- 116 Cai C, Yang C, Zhuang X, Yuan N, Wu M, Tan J, Song J, Cheung K, Su H, Wang Y, Tang B, Behrends C, Durairajan S, Yue Z, Li M, Lu J. NRBF2 is a RAB7 effector required for autophagosome maturation and mediates the association of APP-CTFs with active form of RAB7 for degradation. *Autophagy* 2021; 17(5): 1112–1130.
- 117 Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(5): 333–344.
- 118 Li J, Kanekiyo T, Shinohara M, Zhang Y, Ladu MJ, Xu H, Bu G. Differential regulation of amyloid-beta endocytic trafficking and lysosomal degradation by apolipoprotein E isoforms. *J Biol Chem* 2012; 287 (53): 44593–44601.
- 119 Ovsepian SV, Antyborzec I, O'leary VB, Zaborszky L, Herms J, Oliver Dolly J. Neurotrophin receptor p75 mediates the uptake of the amyloid beta (A β) peptide, guiding it to lysosomes for degradation in basal forebrain cholinergic neurons. *Brain Struct Funct* 2014; 219(5): 1527–1541.
- 120 Ejlerskov P, Rubinsztein DC, Pocock R. IFNB/interferon-beta regulates autophagy via a MIR1-TBC1D15-RAB7 pathway. *Autophagy* 2020; 16(4): 767–769.
- 121 Lee CY, Tse W, Smith JD, Landreth GE. Apolipoprotein E promotes beta-amyloid trafficking and degradation by modulating microglial cholesterol levels. *J Biol Chem* 2012; 287(3): 2032–2044.
- 122 Yao XC, Xue X, Zhang HT, Zhu MM, Yang XW, Wu CF, Yang JY. Pseudoginsenoside-F11 alleviates oligomeric beta-amyloid-induced endosome-lysosome defects in microglia. *Traffic* 2019; 20(1): 61–70.
- 123 De La-Rocque S, Moretto E, Butnaru I, Schiavo G. Knockin' on heaven's door: Molecular mechanisms of neuronal tau uptake. *J Neurochem* 2021; 156 (5): 563–588.
- 124 Lee M, Lee J, Rubinsztein D. Tau degradation: the ubiquitin-proteasome system versus the autophagy-lysosome system. *Prog Neurobiol* 2013; 105: 49–59.
- 125 Zhao J, Wu H, Tang X. Tau internalization: A complex step in tau propagation. *Ageing Res Rev* 2021; 67: 101272.
- 126 Mamais A, Sanyal A, Fajfer A, Zykoski C, Guldin M, Riley-Dipaolo A, Subrahmanian N, Gibbs W, Lin S, Lavoie M. The LRRK2 kinase substrates Rab8a and Rab10 contribute complementary but distinct disease-relevant phenotypes in human neurons. *bioRxiv* 2023; 30: 2023.04.30.538317.
- 127 Rodriguez L, Mohamed NV, Desjardins A, Lippe R, Fon EA, Leclerc N. Rab7A regulates tau secretion. *J Neurochem* 2017; 141(4): 592–605.
- 128 Polanco JC, Hand GR, Briner A, Li CZ, Gotz J. Exosomes induce endolysosomal permeabilization as a gateway by which exosomal tau seeds escape into the cytosol. *Acta Neuropathol* 2021; 141(2): 235–256.
- 129 Vaz-Silva J, Gomes P, Jin Q, Zhu M, Zhuravleva V, Quintremil S, Meira T, Silva J, Dioli C, Soares-Cunha C, Daskalakis N, Sousa N, Sotiropoulos I, Waites C. Endolysosomal degradation of Tau and its role in glucocorticoid-driven hippocampal malfunction. *EMBO J* 2018; 37(20): e99084.
- 130 Lin H, Tang M, Ji C, Girardi P, Cvetojevic G, Chen D,

- Koren S, Johnson G. BAG3 regulation of RAB35 mediates the endosomal sorting complexes required for transport/endolysosome pathway and Tau clearance. *Biol Psychiatry* 2022; 92(1): 10–24.
- 131 Tisdale E, Bourne J, Khosravi-Far R, Der C, Balch W. GTP-binding mutants of rab1 and rab2 are potent inhibitors of vesicular transport from the endoplasmic reticulum to the Golgi complex. *J Cell Biol* 1992; 119 (4): 749–761.
- 132 Yang X, Li X, Zhang Y, Rodriguez-Rodriguez L, Xiang M, Wang H, Zheng X. Rab1 in cell signaling, cancer and other diseases. *Oncogene* 2016; 35(44): 5699–5704.
- 133 Haas AK, Yoshimura S, Stephens DJ, Preisinger C, Fuchs E and Barr FA. Analysis of GTPase-activating proteins: Rab1 and Rab43 are key Rabs required to maintain a functional Golgi complex in human cells. *J Cell Sci* 2007; 120(17): 2997–3010.
- 134 Farah CA, Perreault S, Liazoghli D, Desjardins M, Anton A, Lauzon M, Paiement J, Leclerc N. Tau interacts with Golgi membranes and mediates their association with microtubules. *Cell Motil Cytoskeleton* 2006; 63 (11): 710–724.
- 135 Mohamed NV, Desjardins A, Leclerc N. Tau secretion is correlated to an increase of Golgi dynamics. *PLoS One* 2017; 12(5): e0178288.
- 136 Bright J, Hussain S, Dang V, Wright S, Cooper B, Byun T, Ramos C, Singh A, Parry G, Stagliano N, Griswold-Prenner I. Human secreted tau increases amyloid-beta production. *Neurobiol Aging* 2015; 36(2): 693–709.
- 137 Joshi G, Chi YJ, Huang ZP, Wang YZ. A beta-induced Golgi fragmentation in Alzheimer's disease enhances Abeta production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(13): E1230–E1239.
- 138 Calafate S, Flavin W, Verstreken P, Moechars D. Loss of Bin1 promotes the propagation of tau pathology. *Cell Rep* 2016; 17 (4): 931–940.
- 139 Imaizumi K, Miyoshi K, Katayama T, Yoneda T, Taniguchi M, Kudo T, Tohyama M. The unfolded protein response and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1536(2–3): 85–96.
- 140 Elfrink HL, Zwart R, Cavanillas ML, Schindler AJ, Baas F, Scheper W. Rab6 is a modulator of the unfolded protein response: implications for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 28(4): 917–929.
- 141 Li S, Hong S, Shepardson N, Walsh D, Shankar G, Selkoe D. Soluble oligomers of amyloid Beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron* 2009; 62(6): 788–801.
- 142 Zott B, Simon M, Hong W, Unger F, Chen-Engerer H, Frosch M, Sakmann B, Walsh D, Konnerth A. A vicious cycle of β amyloid-dependent neuronal hyperactivation. *Science* 2019; 365(6453): 559–565.
- 143 Conway M. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology* 2020; 21(3): 257–274.
- 144 Esseltine J, Ribeiro F, Ferguson S. Rab8 modulates metabotropic glutamate receptor subtype 1 intracellular trafficking and signaling in a protein kinase C-dependent manner. *J Neurosci* 2012; 32(47): 16933–42a.
- 145 Soo KY, Halloran M, Sundaramoorthy V, Parakh S, Toth RP, Southam KA, Mclean CA, Lock P, King A, Farg MA, Atkin JD. Rab1-dependent ER-Golgi transport dysfunction is a common pathogenic mechanism in SOD1, TDP-43 and FUS-associated ALS. *Acta Neuropathol* 2015; 130(5): 679–697.
- 146 Farg MA, Sundaramoorthy V, Sultana JM, Yang S, Atkinson RA, Levina V, Halloran MA, Gleeson PA, Blair IP, Soo KY, King AE, Atkin JD. C9ORF72, implicated in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. *Hum Mol Genet* 2014; 23(13): 3579–3595.
- 147 Dou D, Aiken J, Holzbaur ELF. RAB3 phosphorylation by pathogenic LRRK2 impairs trafficking of synaptic vesicle precursors. *bioRxiv* 2023; 25: 2023.07.25.550521.
- 148 Hong Y, Zhao T, Li XJ, Li S. Mutant Huntingtin impairs BDNF release from astrocytes by disrupting conversion of Rab3a-GTP into Rab3a-GDP. *J Neurosci* 2016; 36(34): 8790–8801.
- 149 White JA, 2nd, Krzystek TJ, Hoffmar-Glennon H, Thant C, Zimmerman K, Iacobucci G, Vail J, Thurston L, Rahman S, Gunawardena S. Excess Rab4 rescues synaptic and behavioral dysfunction caused by defective HTT-Rab4 axonal transport in Huntington's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1): 97.
- 150 Huang Y, Huang H, Zhou L, Li J, Chen X, Thomas J, He X, Guo W, Zeng Y, Low BC, Liang F, Zeng J, Ross CA, Tan EK, Smith W, Pei Z. Mutant VPS35-D620N induces motor dysfunction and impairs DAT-mediated dopamine recycling pathway. *Hum Mol Genet* 2022; 31(22): 3886–3896.
- 151 Hsu F, Spann S, Ferguson C, Hyman AA, Parton RG, Zerial M. Rab5 and Alsln regulate stress-activated cytoprotective signaling on mitochondria. *Elife* 2018; 7: e32282.
- 152 Pal A, Severin F, Lommer B, Shevchenko A, Zerial M. Huntingtin-HAP40 complex is a novel Rab5 effector that regulates early endosome motility and is up-regulated in Huntington's disease. *J Cell Biol* 2006; 172 (4): 605–618.
- 153 Ravikumar B, Imarisio S, Sarkar S, O'kane CJ, Rubinsztein DC. Rab5 modulates aggregation and toxicity of mutant huntingtin through macroautophagy in cell and fly models of Huntington disease. *J Cell Sci* 2008; 121(Pt 10): 1649–1660.

- 154 Bai L, Wang Y, Huo J, Li S, Wen Y, Liu Q, Yang J, Liu Y, Li R. Simvastatin accelerated motoneurons death in SOD1^{G93A} mice through inhibiting Rab7-mediated maturation of late autophagic vacuoles. *Cell Death Dis* 2021; 12(4): 392.
- 155 White JA 2nd, Anderson E, Zimmerman K, Zheng KH, Rouhani R, Gunawardena S. Huntingtin differentially regulates the axonal transport of a sub-set of Rab-containing vesicles *in vivo*. *Hum Mol Genet* 2015; 24(25): 7182–7195.
- 156 Krzystek TJ, White JA, Rathnayake R, Thurston L, Hoffmar-Glenon H, Li Y, Gunawardena S. HTT (huntingtin) and RAB7 co-migrate retrogradely on a signaling LAMP1-containing late endosome during axonal injury. *Autophagy* 2023; 19(4): 1199–1220.
- 157 Yu M, Arshad M, Wang W, Zhao D, Xu L, Zhou L. LRRK2 mediated Rab8a phosphorylation promotes lipid storage. *Lipids Health Dis* 2018; 17(1): 34.
- 158 Corbier C, Sellier C. C9ORF72 is a GDP/GTP exchange factor for Rab8 and Rab39 and regulates autophagy. *Small GTPases* 2017; 8(3): 181–186.
- 159 Delfino L, Mason RP, Kyriacou CP, Giorgini F, Rosato E. Rab8 promotes mutant HTT aggregation, reduces neurodegeneration, and ameliorates behavioural alterations in a drosophila model of huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 2020; 9(3): 253–263.
- 160 Rai P, Roy JK. Rab11 regulates mitophagy signaling pathway of Parkin and Pink1 in the *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2022; 626: 175–186.
- 161 Mitra J, Hegde PM, Hegde ML. Loss of endosomal recycling factor RAB11 coupled with complex regulation of MAPK/ERK/AKT signaling in postmortem spinal cord specimens of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Mol Brain* 2019; 12(1): 55.
- 162 Li X, Sapp E, Valencia A, Kegel KB, Qin ZH, Alexander J, Masso N, Reeves P, Ritch JJ, Zeitlin S, Aronin N, Difiglia M. A function of huntingtin in guanine nucleotide exchange on Rab11. *Neuroreport* 2008; 19 (16): 1643–1647.
- 163 Power D, Srinivasan S, Gunawardena S. *In-vivo* evidence for the disruption of Rab11 vesicle transport by loss of huntingtin. *Neuroreport* 2012; 23(16): 970–977.
- 164 Li X, Standley C, Sapp E, Valencia A, Qin ZH, Kegel KB, Yoder J, Comer-Tierney LA, Esteves M, Chase K, Alexander J, Masso N, Sobin L, Bellve K, Tuft R, Lifshitz L, Fogarty K, Aronin N, Difiglia M. Mutant huntingtin impairs vesicle formation from recycling endosomes by interfering with Rab11 activity. *Mol Cell Biol* 2009; 29(22): 6106–6116.
- 165 Steinert JR, Campesan S, Richards P, Kyriacou CP, Forsythe ID, Giorgini F. Rab11 rescues synaptic dysfunction and behavioural deficits in a *Drosophila* model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2012; 21(13): 2912–2922.
- 166 Richards P, Didszun C, Campesan S, Simpson A, Horley B, Young KW, Glynn P, Cain K, Kyriacou CP, Giorgini F, Nicotera P. Dendritic spine loss and neurodegeneration is rescued by Rab11 in models of Huntington's disease. *Cell Death Differ* 2011; 18(2): 191–200.
- 167 Chiu CC, Yeh TH, Lai SC, Weng YH, Huang YC, Cheng YC, Chen RS, Huang YZ, Hung J, Chen CC, Lin WY, Chang HC, Chen YJ, Chen CL, Chen HY, Lin YW, Wu-Chou YH, Wang HL, Lu CS. Increased Rab35 expression is a potential biomarker and implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Oncotarget* 2016; 7(34): 54215–54227.
- 168 Wang HL, Lu CS, Yeh TH, Shen YM, Weng YH, Huang YZ, Chen RS, Liu YC, Cheng YC, Chang HC, Chen YL, Chen YJ, Lin YW, Hsu CC, Lin HL, Chiu CH, Chiu CC. Combined assessment of serum alpha-synuclein and Rab35 is a better biomarker for Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 2019; 15(4): 488–495.
- 169 Bae EJ, Kim DK, Kim C, Mante M, Adame A, Rockenstein E, Ulusoy A, Klinkenberg M, Jeong GR, Bae JR, Lee C, Lee HJ, Lee BD, Di Monte DA, Masliah E, Lee SJ. LRRK2 kinase regulates alpha-synuclein propagation via RAB35 phosphorylation. *Nat Commun* 2018; 9(1): 3465.