

文章编号: 1000-5862(2021)03-0233-08

高尔基体蛋白功能研究进展

卢汀 巩元勇* 赵丽华 闫飞

(攀枝花学院生物与化学工程学院, 四川 攀枝花 617000)

摘要: 高尔基体蛋白是一类定位在高尔基体表面上的螺旋卷曲蛋白家族. 目前研究最为广泛的有 11 种高尔基体蛋白, 它们分别定位在高尔基体堆栈不同的部位上. 其中有 3 种定位在高尔基体正面膜囊表面上, 高尔基体的反面膜囊表面和高尔基体膜囊边缘表面各定位 4 种高尔基体蛋白, 它们以各自肽链羧基端或以跨膜结构域或与小的 GTPase 结合锚定到高尔基体膜表面. 目前它们比较明确的主要功能是参与维持高尔基体结构的稳定和胞质内的膜运输, 还有很多重要的功能在持续地研究发掘中. 该文综述了这 11 种高尔基体蛋白功能的最新研究进展, 以期为研究人员在该领域中更深入地进行研究提供参考.

关键词: 高尔基体; 高尔基体蛋白; 螺旋卷曲蛋白; 拴系

中图分类号: Q 942.4 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2021.03.03

0 引言

高尔基体(Golgi apparatus)的结构在所有的细胞器中是比较独特的,它是一种由脂质和蛋白质组成的细胞器,排列成一个由扁平的囊泡组成的极性堆栈.在植物、无脊椎动物和许多原生生物中,高尔基体是相互独立的,单独散布在细胞质中.而在脊椎动物中,高尔基体小囊泡横向融合成一个扭曲的连续带状结构,通过与微管和动力蛋白的相互作用维持在中心体和副核位置上^[1].高尔基体是蛋白质翻译后修饰的主要场所,它是真核细胞分泌途径的中心细胞器.糖蛋白和糖脂在从高尔基体的一侧到另一侧的运输过程中,位于高尔基体膜囊内的各种酶类依次作用于糖蛋白和糖脂并添加或处理聚糖链^[2].高尔基体还是蛋白质分类工厂,包装后的分泌蛋白被运送到各个下游目的地,并通过逆行运输将选定的蛋白质返回内质网^[3].高尔基体除了在膜转运、糖基化和蛋白质分类中的经典功能外,它在哺乳动物细胞内还参与了一系列细胞过程的调节,包括有丝分裂、DNA 修复、应激反应、自噬、凋亡和炎症^[1].植物高尔基体还是合成大量细胞壁多糖的主

要生物合成细胞器^[4].

高尔基体稳定结构的维持和功能的行使是在多种蛋白质的参与下实现的,定位到高尔基体膜上的高尔基体蛋白(Golgin)便是众多蛋白中非常重要的一类.高尔基体蛋白在进化上相对保守,它存在于所有的真核生物中,属于螺旋卷曲蛋白(coiled-coil proteins)家族.现在证实的高尔基体蛋白主要有 11 种(见表 1).根据它们在高尔基体上具体定位点不同分为 3 类^[5],但是它们都是通过其羧基末端锚定在高尔基体膜上,螺旋卷曲结构部分延伸到周围的细胞质中,这种结构特别适合捕获或拴系附近的膜结构或细胞骨架组分.高尔基体蛋白介导的拴系被认为对高尔基体的囊泡运输、高尔基体结构的维持以及高尔基体在细胞内的定位非常重要^[5].除了作为拴系链,一些高尔基体蛋白还可以对定位到高尔基体膜上的特定因子起隔离作用,从而实现下游细胞功能的时空调节.此外,某些高尔基体蛋白在被修饰后参与细胞凋亡和细胞的有丝分裂过程^[6-7].本文以高尔基体蛋白在高尔基体膜上的具体定位有序,依次对这 11 种主要的高尔基体蛋白近几年的功能研究进行综述,以期为推动高尔基体蛋白相关研究提供参考.

收稿日期: 2021-02-01

基金项目: 国家自然科学基金(31070223),金沙江干热河谷生态修复与治理创新研究团队专项基金(035200179)和 2020 年攀枝花学院博士科研启动经费(035200254)资助项目.

作者简介: 卢汀(1985—),男,重庆江北人,讲师,博士后,主要从事细胞学研究. E-mail: luting@pzhz.edu.cn

通讯作者: 巩元勇(1982—),男,山东惠民人,副教授,博士,主要从事分子生物学研究. E-mail: gongyuanrong1982@163.com

表 1 11 种高尔基体蛋白在高尔基体膜上的定位及其主要功能

序号	高尔基体蛋白	高尔基体定位	主要功能
1	GM130	高尔基体正面膜囊	调节高尔基体作为微管的组织中心和中心体组织; 参与有丝分裂纺锤体的形成
2	GMAP210	高尔基体正面膜囊	将微管连接到高尔基体正面膜囊
3	Golgin-160	高尔基体正面膜囊	介导高尔基体从细胞边缘到细胞中心的运动
4	Golgin-84	高尔基体膜囊边缘	刺激高尔基体堆积, 增加高尔基体堆积的长度, 并拴系高尔基体内运输囊泡
5	Giantin	高尔基体膜囊边缘	可能与 GM130 一起在囊泡拴系中发挥作用
6	CASP	高尔基体膜囊边缘	可能介导 COPI 小泡与高尔基体之间的拴系
7	TMF	高尔基体膜囊边缘	参与稳定高尔基体结构, 以及胞内体到高尔基体的逆向运输
8	GCC88	高尔基体反面膜囊	在反面高尔基网状结构区中驱动肌动蛋白的组装, 用以调节高尔基体带和小高尔基体堆的平衡
9	Golgin-245	高尔基体反面膜囊	参与维持高尔基体结构、调控自噬和高尔基体膜沿微管负端定向转运
10	GCC185	高尔基体反面膜囊	通过稳定在高尔基体反面膜囊上的微管以满足高尔基体微管组织中心形成的需要
11	Golgin-97	高尔基体反面膜囊	可以帮助特定的运送蛋白从反面高尔基网状结构区离开

1 高尔基体正面(*cis*-Golgi) 膜囊定位的高尔基体蛋白

1.1 GM130

GM130 定位在高尔基体正面膜囊表面上, 它是一类研究得最为广泛的高尔基体蛋白之一. 最初研究发现 GM130 的功能是拴系外壳蛋白(coat protein I, COPI) 囊泡到达高尔基体膜^[8], 之后的研究证实, 在细胞分裂和有丝分裂期间, GM130 可以通过与许多蛋白因子间的相互作用来调节肌动蛋白和微管网络组织.

GM130 在高尔基体膜组建微管组织中心的过程中起关键作用. GM130 通过与 AKAP450 的相互作用促进微管在高尔基体正面膜囊表面上成核^[9]. AKAP450 是一种大的卷曲螺旋蛋白, 主要通过 GM130 的 N-末端相互作用而定位在高尔基体上. AKAP450 直接将 γ -微管蛋白招募到高尔基体正面膜囊表面上, 同时也间接通过 γ -微管蛋白环复合体(γ -tubulin ring complex γ -TuRC) 的募集促进微管成核并覆盖微管负端^[10]. 因此, AKAP450 是高尔基体微管成核所必需的. 这些高尔基微管通过 GCC185/CLAP 复合体在反面高尔基网状结构上的相互作用而进一步得到稳固. 敲除 GM130 基因会造成高尔基微管组织中心丢失并导致高尔基体碎裂^[11]. 最近的研究表明: GM130 能够将新支架蛋白 Septin 1 (SEPT1) 募集到高尔基体顺面膜囊中, SEPT1 还可以促进高尔基体的微管成核和核周定位^[12].

据报道, GM130 还通过一个推断的肌动蛋白依

赖过程来调节中心体组织^[13]. 中心体的组织和功能需要许多高尔基体膜成分的参与, 包括 GM130. Cdc42 是一种促进肌动蛋白聚合的 Rho 小 GTPase, Tuba 是 Cdc42 的特异性 GEF, 它们都被鉴定为 GM130 的相互作用蛋白, 它们能够形成一个大的多组分复合物. 显性干扰突变体的敲低或表达表明 GM130、Cdc42 和 Tuba 都是正常中心体组织所必需的^[13]. 目前, 对肌动蛋白调控中心体组织的具体机制尚不清楚. 但是, GM130 为高尔基体通过细胞骨架成分的相互作用来调节中心体组织提供了一个桥梁.

GM130 在细胞有丝分裂过程中对有丝分裂纺锤体的构建发挥了作用. 在细胞进入有丝分裂后, Cdk1 使 GM130 磷酸化, 从而导致 p115 从 GM130 上解离, 造成高尔基体分解成小管和小泡簇^[14]. 另外, 磷酸化的 GM130 可以结合输入蛋白 α 到这些有丝分裂的高尔基体膜上^[15]. 纺锤体组装因子 TPX2 是输入蛋白 α 复合物的一个组成部分, 由于复合物与 GM130 的相互作用, 所以 TPX2 从高尔基体膜释放, 释放的活化 TPX2 随后促进微管成核. 然后, 这些微管捕获锚定有 GM130 的高尔基体膜, 将高尔基体膜连接到纺锤体上, 并确保高尔基体遗传到 2 个子细胞^[15].

考虑到 GM130 相互作用因子的多样性, GM130 的敲除导致高尔基体带状结构的强烈扰动^[16]. 电镜分析显示: 敲除了 GM130 基因的神经元细胞的高尔基体扁平囊泡长度变短、囊泡堆栈数量减少^[16]. 中枢神经系统 GM130 的条件性敲除导致小鼠高尔基

体断裂、树突萎缩和神经元变性^[16]。缺乏 GM130 的老鼠在出生后不久就会死亡。

1.2 GMAP210

GMAP210 通过与锚定在膜上的 Arf1 的相互作用被招募到高尔基体正面膜囊表面上^[16]。GMAP210 除了负责将微管小体与高尔基体正面膜囊相连外,它还被认为通过与微管负端和成核蛋白 γ -微管蛋白的相互作用将高尔基体与微管相连^[17]。GMAP210 在将中心体稳定或锚定到高尔基体中也可能发挥一定的作用。GMAP210 的缺失会导致高尔基体堆栈的分散,此外,将 GMAP210 重新定向到线粒体会导致线粒体与中心体的结合^[18]。电镜研究结果表明:缺乏 GMAP210 小鼠的各种组织的高尔基体结构均发生了重大破坏^[19]。但是,目前尚不清楚 GMAP210 是如何被招募到高尔基体中,并通过相同的 C-末端 GRAP 结构域与 γ -微管蛋白结合的。

1.3 Golgin-160

Golgin-160 定位于高尔基体正面膜囊,已被鉴定为动力蛋白^[20]。Golgin-160 的敲低会导致动力蛋白从高尔基体膜上解离、高尔基体带的断裂和分散,并削弱对温度敏感病毒货物蛋白 VSVG-GFP 由内质网向高尔基体的运输能力。Golgin-160 通过其卷曲螺旋 cc7 结构域与动力蛋白相互作用。研究表明:Golgin-160 招募的动力蛋白能够介导高尔基体从细胞外围向细胞中心运动^[21]。已有研究证明 Golgin-160 能够与 3 种功能未知的细胞质蛋白 GCP16(GOLGA7)、ACBD3(GCP60) 和 GOPC(PIST) 发生相互作用^[22-24]。与 ACBD3 的相互作用是由细胞凋亡引起的,而与 GOPC 的相互作用可能与正常功能有关,因为 GOPC 缺失突变的小鼠表现出精子发育的缺陷。

2 高尔基体边缘(Golgi rims) 膜囊定位的高尔基体蛋白

2.1 Golgin-84

人类 Golgin-84 在酵母双杂交筛选中被发现可能是假阳性,其与植物中的直系同源物在进化上非常保守,但与真菌无关^[25]。Golgin-84 通过其氨基酸序列 C-末端的跨膜结构域定位到高尔基体扁平膜囊边缘^[26]。研究发现 Golgin-84 可以刺激高尔基体堆积并增加高尔基体堆栈的长度^[27],它还在拴系高尔基体内运输囊泡中起重要作用^[28-29]。Golgin-84 主要作为 COPI 囊泡的拴系因子发挥作用,蛋白质相互作用分析表明:Golgin-84 通过其亚基 Cog7 与保

守寡聚高尔基体(conserved oligomeric Golgi ,COG) 复合物相互作用;进一步研究表明 COPI 囊泡上的 Golgin-84 在 SNARE 组装前与 COG 复合物相互作用,揭示 Golgin-84 与 COG 的相互作用在高尔基体内逆行囊泡运输的拴系过程中起重要作用^[28]。在 Golgin-84 敲低的细胞中,高尔基体带破裂成小堆栈,同时伴随着一些高尔基体内运输小泡的积累^[28]。在由沙眼衣原体感染触发的细胞凋亡过程中,激活的胱天蛋白酶能够降解 Golgin-84,并伴有高尔基体的解体。然而,抑制 Golgin-84 蛋白水解可以防止高尔基体断裂^[30]。

2.2 Giantin

Giantin 是最大的高尔基蛋白,它通过 C-末端跨膜结构域锚定在高尔基体正面膜囊表面上。Giantin 可与 p115 等其他高尔基体蛋白相互作用,这种相互作用被认为与将 COPI 小泡拴系在高尔基体囊泡以及相邻囊泡的拴系有密切关系^[31]。Giantin 还与高尔基体外侧拴系和纤毛形成有关,因为减少 Giantin 含量可以导致纤毛形成减少超过 50%^[32]。微管运动的动力蛋白轻链是纤毛形成所必需的,而动力蛋白-2 中间链 WD-重复蛋白 34(WD-repeat protein 34 , WDR34) 在纤毛基部的定位中需要 Giantin 的参与^[33]。但是目前尚不清楚这是由 Giantin 和 WDR34 之间的直接相互作用还是间接相互作用所致。在 Giantin 基因敲低或敲除的斑马鱼的神经管中也观察到异常纤毛形成^[32]。值得注意的是:与敲低相比,突变敲除斑马鱼的表型并不太严重。这可能是由敲除后长期缺乏 Giantin 蛋白形成的代偿机制所致,这也可以解释在啮齿动物中 Giantin 突变导致无效模型的表型差异^[34]。

2.3 CASP

CASP 是在寻找与 Giantin 和 Golgin-84 相关的跨膜结构蛋白时被发现的^[35],CASP 与 Giantin 和 Golgin-84 一样依靠其氨基酸残基羧基端的跨膜结构域定位在高尔基体边缘上。在后生动物中,CASP 是由一个基因的选择性剪接产生的,这个基因有 1 个编码被称为 cut-like 1(CDP/CUX1) 的转录因子,但这似乎反映了后生动物进化中的一种重排,因为 CASP 在真菌、植物和锥虫中作为一个单一的邻近基因存在,在后生动物之外是非常保守的^[36]。CASP 的确切功能尚不清楚,人们发现 CASP 和 Golgin-84 在哺乳动物细胞中是共沉淀物,因此推断这种相互作用可能介导 COPI 小泡与高尔基体的拴系^[37]。但是 CASP 和 Golgin-84 这 2 种蛋白在同一物种中并

不总是保守存在的,如真菌有 CASP 但没有 golgin-84、果蝇有 golgin-84 但没有 CASP^[36]。此外,CASP 的酵母直系同源物 Coy1 显示了与高尔基体膜运输的组分存在遗传相互作用^[35]。

2.4 TMF

TMF 最初被鉴定为 TATA 元件或雄激素的受体,随后观察到 TMF 定位在高尔基体上^[38-40]。它在进化过程中非常保守,迄今为止在所有后生动物以及真菌、植物和盘基网柄菌属中都有一个直系同源物^[41-42]。哺乳动物 TMF 通过其 C-末端与 Rab6 结合,蛋白质的这一部分足以用于高尔基体靶向。尽管 Rab6 定位在高尔基体反面膜囊上,但是免疫电镜研究并未在该部位中发现 TMF,并且在光照水平上观察 TMF 与定位在高尔基体边缘上的 Giantin 更相似^[41-43]。当在哺乳动物细胞中用 RNAi 干扰 TMF 表达时,发现细胞中高尔基体变得支离破碎,且胞内体到高尔基体的逆行运输存在缺陷^[41-43]。然而,敲除 TMF 的小鼠发育基本正常,尽管雄性小鼠精子发育存在缺陷,但雄激素受体调节基因的表达没有受到影响,雌性小鼠生育是正常的^[44]。TMF 表达非常广泛,在睾丸中其表达水平较高,这可能有助于顶体的形成,因为在 TMF 敲除的小鼠中顶体的形成是存在缺陷的。

3 高尔基体反面(*trans*-Golgi)膜囊定位的高尔基体蛋白

3.1 GCC88

最近的研究表明 GCC88 这类高尔基体蛋白在调节高尔基体结构中发挥重要作用。GCC88 是定位在高尔基体反面膜囊上的 4 个高尔基体蛋白之一,在它们的氨基酸链 C-末端都包含高度保守的 GRIP 结构域,而 GRIP 结构域主要负责通过与高尔基体膜结合的 Arl1-GTP 相互作用将 GCC88 募集到高尔基体反面膜囊表面上^[45]。GCC88 除了可以调节胞内体(endosome)到反面高尔基体网状结构(*trans*-golgi network, TGN)的逆向运输^[46]外,它还可以与肌动蛋白细胞骨架偶联^[47]。研究表明:GCC88 的适度过表达会导致高尔基体带的破坏和完整的高尔基体小堆栈在细胞质中的分散,这一发现为探索高尔基体带的功能提供了策略^[1]。用超分辨 SIM 光学显微镜和 EM 断层扫描内源 GCC88 表达量是正常水平 2 倍的海拉克隆细胞,没有发现典型的高尔基体带,而高尔基体小堆栈随机分散在细胞质中^[48]。用 si-RNA 在

这种海拉克隆细胞中沉默掉 GCC88 后,高尔基体带结构得以重新恢复,且高尔基体扁平囊泡的长度甚至超过了亲本细胞中的正常长度^[48];用肌动蛋白解聚药剂处理能够逆转因过表达 GCC88 而产生的高尔基体带消失和高尔基体小堆栈在细胞质中分散的现象^[47]。由此可见, GCC88 主要通过依靠肌动蛋白参与的过程来调节高尔基小堆栈和高尔基带之间的平衡。利用基于邻近的生物素化方法、BioID 和 MS 分析, sec42 的鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine-nucleotide exchange factors, GEF) intersectin-1 (ITSN-1) 被鉴定为 GCC88 的候选耦合子^[47]。有趣的是,包含 cdc42 的 GEF 的 ITSN-1 的长异构体交换因子定位在神经母细胞瘤细胞(SK-N-SH)的反面高尔基网状结构上。下拉和免疫印迹实验证实了 ITSN-1 与 GCC88 的相互作用,并且表明 GCC88 与 ITSN-1 的长异构体的相互作用是高尔基体带丢失的原因。因此,有研究认为 GCC88 通过与 ITSN-1 的相互作用促进肌动蛋白在反面高尔基网状结构处的组装,而 ITSN-1 介导了对细胞膜的向外作用力把连续的高尔基带分解成离散的小堆叠^[47]。

3.2 Golgin-245

Golgin-245 同样是一个具有 GRIP 结构域定位在高尔基体反面膜囊表面上的高尔基体蛋白。Golgin-245 与微管-肌动蛋白交联因子(microtubule-actin cross-linking factor, MACF) 1 相互作用,这是一种分子量超过 600 kDa 的蛋白,可将微管连接至肌动蛋白丝^[48]。Golgin-245 的消失会导致内质网排出位点(RE exit sites)处高尔基体的丢失和小堆叠的形成,这表明 Golgin-245 可能通过与微管的连接参与了高尔基体的定位^[49]。敲除 Golgin-245 或与之相互作用的 MACF1,能够检测到可以抑制饥饿后吞噬泡的生物发生,这是由于来自反面高尔基网状结构的含有 mAtg9 的膜运输受阻所致^[50]。因此, Golgin-245 与 MACF1 的相互作用在高尔基体结构稳定和自噬调节中起着关键作用^[50]。

3.3 GCC185

GCC185 是另一个具有 GRIP 结构域定位在高尔基体反面膜囊表面上的高尔基体蛋白家族成员。然而,与其他 GRIP 结构域家族成员不同的是, GCC185 的 GRIP 结构域与 Arl1 的结合非常弱,其膜结合机制目前尚不清楚^[45]。GCC185 是高尔基微管组织中心(MTOC)组织中的重要组成部分之一,敲除 GCC185 后会导致高尔基微管组织中心的扰动以及高尔基体结构大面积的碎裂^[51]。微管在高尔基体

正面膜囊上成核,然后在高尔基体正面膜囊上被GCC185稳定。微管与GCC185的耦合是通过与细胞质接头相关蛋白(cytoplasmic linker associated proteins, CLASPs)的相互作用来介导的,CLASPs是微管稳定蛋白,它能够结合到微管的正端^[52]。Arl4a也与GCC185相互作用,并且已被证明它是在GCC185-CLASP相互作用过程中所必需的^[53]。GCC185与Arl4a相互作用区域的缺失会导致GCC185与CLASP1和CLASP2不能结合,同时促使高尔基体结构破碎^[53]。

高尔基体通过GCC185介导锚定在微管上,能够促进有丝分裂后分散的高尔基体的组装和横向融合^[54]。与中心体微管可以形成对称的阵列不同,高尔基微管是有极性的并驱动不对称的囊泡运输^[52]。此外,高尔基体衍生的微管被认为是细胞迁移和极化的基础^[55]。因此,GCC185是维持高尔基体结构完整性所必需的。

3.4 Golgin-97

Golgin-97是一种肽链C-末端有80个氨基酸残基组成的GRIP结构域的定位于高尔基体反面膜囊上的长螺旋卷曲蛋白。Golgin-97被鉴定为人类自身抗原,它被Arl1-GTP募集定位于高尔基体反面膜囊表面^[56]。利用以志贺毒素B亚基(STxB)为基础的体外转运实验表明:Golgin-97在由胞内体到高尔基体反面网络结构的转运中发挥功能,它可能在该逆行运输过程中起拴系分子作用^[57]。此外,Golgin-97是FIP1/RCP的结合蛋白,它们的结合域与Golgin-97羧基末端的GRIP结构域相邻。FIP1/RCP与Golgin-97的结合并不影响Golgin-97向高尔基体反面膜囊的募集,但可以调节逆行运输小泡到高尔基体该区域的靶向性^[58]。最近的研究表明Golgin-97也是钾离子通道蛋白Kir2.1的结合蛋白^[59]。体外蛋白质相互作用研究表明Golgin-97和Kir2.1相互作用发生在Golgin-97的GRIP结构域和Kir2.1的细胞质结构域之间,这种相互作用是直接的;COS-7细胞的成像和相互作用研究表明Golgin-97与高尔基体的运输通道结合,RNAi介导的Golgin-97基因敲低能够阻止Kir2.1从高尔基体退出,这些研究结果表明Golgin-97是Kir2.1结合蛋白,是靶向高尔基体反面膜囊网络结构的通道所必需的^[59]。

4 高尔基体蛋白功能的调控

高尔基体蛋白在某些特定的细胞代谢时期是修

饰的靶位点,如在细胞凋亡和有丝分裂期,而高尔基体在此时会发生破裂,这一现象的发生可能是高尔基体蛋白功能受到调控所致。Golgin-84和GM130在有丝分裂期会被磷酸化,这种修饰作用可能会改变它们之间的相互作用,从而导致高尔基体结构的破裂^[6-7]。在有丝分裂过程中,Golgin-160的磷酸化会触发它自身和动力蛋白从高尔基体膜上被释放^[20]。高尔基体相关动力蛋白在有丝分裂中的丢失有助于高尔基体膜的扩散,使得高尔基体在有丝分裂中得以重新分配^[5]。在细胞凋亡过程中,GM130、Giantin、Golgin-97和Golgin-160等一些高尔基体蛋白被半胱天冬酶水解^[60-62],这为高尔基体堆栈结构的破裂提供了一种可能的机制。研究还发现:在细菌病原体衣原体感染细胞的过程中,Golgin-84发生分解,该病原体在膜结合的液泡内进行自我复制^[63-64]。

5 结论与展望

综上所述,高尔基体蛋白家族显然是高尔基体的重要组成部分,它们在行使高尔基体结构稳定、重构和高尔基体正常功能的过程中发挥重要作用,它们还有很多功能需要人们去深入挖掘和探究。随着生物化学和结构研究的进步,必将揭示高尔基体蛋白家族更多的结合蛋白以及它们之间相互作用的机理。若每个高尔基体蛋白可以绑定多个结合蛋白是确实存在的(如Golgin-97),则需要仔细研究每次相互作用的确切作用机制。确定一种特定蛋白质所产生的个体相互作用的重要性,需要在分子生物学基础上利用遗传系统和突变体的组合为研究提供便于观察和解析的表型。因此,显然还有大量的工作需要开展,但是蛋白质的保守性和它们已知的特性将为揭示高尔基体是如何工作的提供重要依据。

6 参考文献

- [1] Kulkarni-Gosavi P, Makhoul C, Gleeson P A. Form and function of the Golgi apparatus: scaffolds, cytoskeleton and signalling [J]. FEBS Letters, 2019, 593(17): 2289-2305.
- [2] Stanley P. Golgi glycosylation [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2011, 3(4): a005199.
- [3] Guo Yusong, Sirkis D W, Schekman R. Protein sorting at the trans-Golgi network [J]. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2014, 30: 169-206.
- [4] Schoberer J, Strasser R. Plant glyco-biotechnology [J]. Seminars in Cell and Developmental Biology, 2018, 80:

- 133-141.
- [5] Witkos T M ,Lowe M. The Golgin family of coiled-coil tethering proteins [J]. *Frontiers in Cell and Development Biology* 2016 3: 86.
- [6] Diao A ,Frost L ,Morohashi Y ,et al. Coordination of golgin tethering and SNARE assembly: GM130 binds syntaxin 5 in a p115-regulated manner [J]. *Journal of Biological Chemistry* 2008 283(11) : 6957-6967.
- [7] Diao A ,Rahman D ,Pappin D J C ,et al. The coiled-coil membrane protein Golgin-84 is a novel rab effector required for Golgi ribbon formation [J]. *Journal of Cell Biology* 2003 160(2) : 201-212.
- [8] Sönnichsen B ,Lowe M ,Levine T ,et al. A role for Giantin in docking COPI vesicles to Golgi membranes [J]. *Journal of Cell Biology* 1998 140(5) : 1013-1021.
- [9] Rios R M. The centrosome-Golgi apparatus nexus [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 2014 369(1650) : 20130462.
- [10] Rivero S ,Cardenas J ,Bornens M ,et al. Microtubule nucleation at the *cis*-side of the Golgi apparatus requires AKAP450 and GM130 [J]. *EMBO Journal* 2009 28(8) : 1016-1028.
- [11] Marra P ,Salvatore L ,Mironov A ,et al. The biogenesis of the Golgi ribbon: the roles of membrane input from the ER and of GM130 [J]. *Molecular Biology of the Cell* 2007 , 18(5) : 1595-1608.
- [12] Song K ,Gras C ,Capin G ,et al. A SEPT1-based scaffold is required for Golgi integrity and function [J]. *Journal of Cell Science* 2019 132(3) : jcs225557.
- [13] Kodani A ,Kristensen I ,Huang Lan ,et al. GM130-dependent control of Cdc42 activity at the Golgi regulates centrosome organization [J]. *Molecular Biology of the Cell* , 2009 20(4) : 1192-1200.
- [14] Lowe M ,Rabouille C ,Nakamura N ,et al. Cdc2 kinase directly phosphorylates the *cis*-Golgi matrix protein GM130 and is required for Golgi fragmentation in mitosis [J]. *Cell* 1998 94(6) : 783-793.
- [15] Wei Jen-Hsuan ,Zhang Zichao ,Wynn R M ,et al. GM130 regulates Golgi-derived spindle assembly by activating TPX2 and capturing microtubules [J]. *Cell* 2015 162(2) : 287-299.
- [16] Liu Chunyi ,Mei Mei ,Li Qiuling ,et al. Loss of the Golgin GM130 causes Golgi disruption ,Purkinje neuron loss and ataxia in mice [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* , 2017 , 114(2) : 346-351.
- [17] Infante C ,Ramos-Morales F ,Fedriani C ,et al. GMAP-210 a *cis*-Golgi network-associated protein is a minus end microtubule-binding protein [J]. *Journal of Cell Biology* , 1999 145(1) : 83-98.
- [18] Rios R M ,Sanchis A ,Tassin A M ,et al. GMAP-210 recruits gamma-tubulin complexes to *cis*-Golgi membranes and is required for Golgi ribbon formation [J]. *Cell* , 2004 118(3) : 323-335.
- [19] Smits P ,Bolton A D ,Funari V ,et al. Lethal skeletal dysplasia in mice and humans lacking the Golgin GMAP-210 [J]. *New England Journal of Medicine* 2010 362(3) : 206-216.
- [20] Yadav S ,Puthenveedu M A ,Linstedt A D. Golgin160 recruits the dynein motor to position the Golgi apparatus [J]. *Developmental Cell* 2012 23(1) : 153-165.
- [21] Yadav S ,Puri S ,Linstedt A D. A primary role for Golgi positioning in directed secretion ,cell polarity ,and wound healing [J]. *Molecular Biology of the Cell* 2009 20(6) : 1728-1736.
- [22] Ohta E ,Misumi Y ,Sohda M ,et al. Identification and characterization of GCP16 ,a novel acylated Golgi protein that interacts with GCP170 [J]. *Journal of Biological Chemistry* 2003 278(51) : 51957-51967.
- [23] Hicks S W ,Machamer C E. Isoform-specific interaction of Golgin-160 with the Golgi-associated protein PIST [J]. *Journal of Biological Chemistry* 2005 280(32) : 28944-28951.
- [24] Sbodio J I ,Hicks S W ,Simon D ,et al. GCP60 preferentially interacts with a caspase-generated Golgin-160 fragment [J]. *Journal of Biological Chemistry* 2006 281(38) : 27924-27931.
- [25] Bascom R A ,Srinivasan S ,Nussbaum R L. Identification and characterization of Golgin-84 ,a novel Golgi integral membrane protein with a cytoplasmic coiled-coil domain [J]. *Journal of Biological Chemistry* 1999 274(5) : 2953-2962.
- [26] Gillingham A K ,Munro S. Finding the Golgi: Golgin coiled-coil proteins show the way [J]. *Trends in Cell Biology* 2016 26(6) : 399-408.
- [27] Satoh A ,Wang Yanzhuang ,Malsam J ,et al. Golgin-84 is a Rab1 binding partner involved in Golgi structure [J]. *Traffic* 2003 4(3) : 153-161.
- [28] Sohda M ,Misumi Y ,Yamamoto A ,et al. Interaction of golgin-84 with the COG complex mediates the intra-Golgi retrograde transport [J]. *Traffic* 2010 11(12) : 1552-1566.
- [29] Lowe M. The physiological functions of the Golgin vesicle tethering proteins [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2019 7: 94.
- [30] Heuer D ,Lipinski A R ,Machuy N ,et al. Chlamydia causes fragmentation of the Golgi compartment to ensure reproduction [J]. *Nature* 2009 457(7230) : 731-735.
- [31] Grabski R ,Balklava Z ,Wyrozumska P ,et al. Identification

- of a functional domain within the p115 tethering factor that is required for Golgi ribbon assembly and membrane trafficking [J]. *Journal of Cell Science* 2012 ,125(8) : 1896–1909.
- [32] Bergen D J M ,Stevenson N L ,Skinner R E H ,et al. The Golgi matrix protein Giantin is required for normal cilia function in zebrafish [J]. *Biology Open* ,2017 ,6(8) : 1180–1189.
- [33] Asante D ,MacCarthy-Morrogh L ,Townley A K ,et al. A role for the Golgi matrix protein Giantin in ciliogenesis through control of the localization of dynein-2 [J]. *Journal of Cell Science* 2013 ,126(22) : 5189–5197.
- [34] Katayama K ,Kuriki M ,Kamiya T ,et al. Giantin is required for coordinated production of aggrecan ,link protein and type XI collagen during chondrogenesis [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications* ,2018 ,499(3) : 459–465.
- [35] Gillingham A K ,Pfeifer A C ,Munro S. CASP ,the alternatively spliced product of the gene encoding the CCAAT-displacement protein transcription factor ,is a Golgi membrane protein related to Giantin [J]. *Molecular Biology of the Cell* 2002 ,13(11) : 3761–3774.
- [36] Munro S. The Golgin coiled-coil proteins of the Golgi apparatus [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* , 2011 ,3(6) : a005256.
- [37] Malsam J ,Sato A ,Pelletier L ,et al. Golgin tethers define subpopulations of COPI vesicles [J]. *Science* ,2005 ,307(5712) : 1095–1098.
- [38] Garcia J A ,Ou S H I ,Wu Foon ,et al. Cloning and chromosomal mapping of a human immunodeficiency virus 1 "TATA" element modulatory factor [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* ,1992 ,89(20) : 9372–9376.
- [39] Hsiao P W ,Chang C S. Isolation and characterization of ARA160 as the first androgen receptor N-terminal associated coactivator in human prostate cells [J]. *Journal of Biological Chemistry* ,1999 ,274(32) : 22373–22379.
- [40] Mori K ,Kato H. A putative nuclear receptor coactivator (TMF/ARA160) associates with hbrm/hSNF2 α and BRG-1/hSNF2 β and localizes in the Golgi apparatus [J]. *FEBS Letters* 2002 ,520(1/2/3) : 127–132.
- [41] Fridmann-Sirkis Y ,Siniosoglou S ,Pelham H R B. TMF is a Golgin that binds Rab6 and influences Golgi morphology [J]. *BMC Cell Biology* 2004 ,5: 18.
- [42] Latijnhouwers M ,Gillespie T ,Boevink P ,et al. Localization and domain characterization of Arabidopsis Golgin candidates [J]. *Journal of Experimental Botany* 2007 ,58(15/16) : 4373–4386.
- [43] Yamane J ,Kubo A ,Nakayama K ,et al. Functional involvement of TMF/ARA160 in Rab6-dependent retrograde membrane traffic [J]. *Experimental Cell Research* 2007 , 313(16) : 3472–3485.
- [44] Lerer-Goldshtein T ,Bel S ,Shpungin S ,et al. TMF/ARA160: a key regulator of sperm development [J]. *Developmental Biology* 2010 ,348(1) : 12–21.
- [45] Torres I L ,Rosa-Ferreira C ,Munro S. The Arf family G protein Arl1 is required for secretory granule biogenesis in *Drosophila* [J]. *Journal of Cell Science* 2014 ,127(10) : 2151–2160.
- [46] Lieu Z Z ,Derby M C ,Teasdale R D ,et al. The Golgin ,GCC88 ,is required for efficient retrograde transport of cargo from the early endosomes to the *trans*-Golgi network [J]. *Molecular Biology of the Cell* 2007 ,18(12) : 4979–4991.
- [47] Makhoul C ,Gosavi P ,Duffield R ,et al. Intersectin-1 interacts with the Golgin GCC88 to couple the actin network and Golgi architecture [J]. *Molecular Biology of the Cell* , 2019 ,30(3) : 370–386.
- [48] Kakinuma T ,Ichikawa H ,Tsukada Y ,et al. Interaction between p230 and MACF1 is associated with transport of a glycosyl phosphatidyl inositol-anchored protein from the Golgi to the cell periphery [J]. *Experimental Cell Research* 2004 ,298(2) : 388–398.
- [49] Yoshino A ,Setty S R G ,Poynton C ,et al. tGolgin-1 (p230 ,Golgin-245) modulates Shiga-toxin transport to the Golgi and Golgi motility towards the microtubule-organizing centre [J]. *Journal of Cell Science* 2005 ,118(10) : 2279–2293.
- [50] Sohda M ,Misumi Y ,Ogata S ,et al. *Trans*-Golgi protein p230/Golgin-245 is involved in phagophore formation [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2015 ,456(1) : 275–281.
- [51] Derby M C ,Lieu Z Z ,Brown D ,et al. The *trans*-Golgi network Golgin ,GCC185 ,is required for endosome-to-Golgi transport and maintenance of Golgi structure [J]. *Traffic* , 2007 ,8(6) : 758–773.
- [52] Miller P M ,Folkman A W ,Maia A R R ,et al. Golgi-derived CLASP-dependent microtubules control Golgi organization and polarized trafficking in motile cells [J]. *Nature Cell Biology* 2009 ,11(9) : 1069–1080.
- [53] Lin Y C ,Chiang T C ,Liu Y T ,et al. ARL4A acts with GCC185 to modulate Golgi complex organization [J]. *Journal of Cell Science* 2011 ,124(23) : 4014–4026.
- [54] Efimov A ,Kharitonov A ,Efimova N ,et al. Asymmetric CLASP-dependent nucleation of noncentrosomal microtubules at the *trans*-Golgi network [J]. *Developmental Cell* , 2007 ,12(6) : 917–930.
- [55] Wu Jingchao ,Akhmanova A. Microtubule-organizing cen-

- ters [J]. Annual Review of Cell and Developmental Biology 2017 33: 51-75.
- [56] Lu Lei ,Hong Wanjin. Interaction of Arl1-GTP with GRIP domains recruits autoantigens golgin-97 and golgin-245/p230 onto the Golgi [J]. Molecular Biology of the Cell , 2003 ,14(9) : 3767-3781.
- [57] Lu Lei ,Tai Guihua ,Hong Wanjin. Autoantigen golgin-97 , an effector of Arl1 GTPase , participates in traffic from the endosome to the *trans*-Golgi network [J]. Molecular Biology of the Cell 2004 ,15(10) : 4426-4443.
- [58] Jing Jian ,Junutula J R ,Wu C ,et al. FIP1/RCP binding to golgin-97 regulates retrograde transport from recycling endosomes to the *trans*-Golgi network [J]. Molecular Biology of the Cell 2010 21(17) : 3041-3053.
- [59] Taneja T K ,Ma Donghui ,Kim B Y ,et al. Golgin-97 targets ectopically expressed inward rectifying potassium channel , Kir2.1 ,to the *trans*-Golgi network in COS-7 cells [J]. Frontiers in Physiology 2018 9: 1070.
- [60] Mancini M ,Machamer C E ,Roy S ,et al. Caspase-2 is localized at the Golgi complex and cleaves Golgin-160 during apoptosis [J]. Journal of Cell Biology 2000 ,149(3) : 603-612.
- [61] Chiu R ,Novikov L ,Mukherjee S ,et al. A caspase cleavage fragment of p115 induces fragmentation of the Golgi apparatus and apoptosis [J]. Journal of Cell Biology 2002 ,159(4) : 637-648.
- [62] Nozawa K ,Casiano C A ,Hamel J C ,et al. Fragmentation of Golgi complex and Golgi autoantigens during apoptosis and necrosis [J]. Arthritis Research 2002 4(4) : R3.
- [63] Heuer D ,Lipinski A R ,Machuy N ,et al. *Chlamydia* causes fragmentation of the Golgi compartment to ensure reproduction [J]. Nature 2009 457(7230) : 731-735.
- [64] Lipinski A R ,Heymann J ,Meissner C ,et al. Rab6 and Rab11 regulate *Chlamydia trachomatis* development and Golgin-84-dependent Golgi fragmentation [J]. PLoS Pathogens 2009 5(10) : e1000615.

The Research Advances in Function of Golgins

LU Ting ,GONG Yuanyong* ,ZHAO Lihua ,YAN Fei

(School of Biological and Chemical Engineering ,Panzhihua University ,Panzhihua Sichuan 617000 ,China)

Abstract: Golgins are a family of coiled-coil proteins which is located on the surface of the Golgi apparatus. Currently ,there are 11 Golgins that are most widely studied. They are located in different parts of the Golgi stacks. Three of them are located on the surface of *cis*-Golgi ,and four kinds of Golgins are located on the surface of the *trans*-Golgi and Golgi rims ,respectively. They are anchored to the Golgi membrane surface by their own carboxyl end of peptide chain ,or by *trans*-membrane domain ,or by binding with small GTPase. At present ,it is certainly that their main function is to participate in maintaining the stability of the Golgi structure and membrane traffic in the cytoplasm. They also have many important functions that are still under continuous research and exploration. The latest research progress on the functions of these 11 Golgins is comprehensively reviewed in this paper ,hoping to provide references for researchers to further study on this field.

Key words: Golgi apparatus; Golgins; coiled-coil proteins; tethering

(责任编辑: 刘显亮)