

脂筏的结构与功能*

陈 岚 许彩民** 袁建刚 潘华珍

(中国医学科学院基础医学研究所 医学分子生物学国家重点实验室, 北京 100005)
(中国协和医科大学基础医学院)

摘要 脂筏是膜脂双层内含有特殊脂质及蛋白质的微区。小窝是脂筏的一种类型, 由胆固醇、鞘脂及蛋白质组成, 以小窝蛋白为标记蛋白。脂筏的组分和结构特点有利于蛋白质之间相互作用和构象转化, 可以参与信号转导和细胞蛋白质运转。一些感染性疾病、心血管疾病、肿瘤、肌营养不良症及朊病毒病等可能与脂筏功能紊乱有着密切的关系。

关键词 脂筏, 小窝, 小窝蛋白, 信号转导, 糖肌醇磷脂-锚固蛋白

学科分类号 Q51

自从 1972 年 Nicolson 提出膜流动镶嵌结构模型以来, 至今有许多关于膜结构的报道, 发现膜中有富含胆固醇及鞘脂的微区 (microdomain), 这个区曾有过许多名称: 不溶于去垢剂的糖脂富含区 (detergent-insoluble glycolipid-rich domain, DIFs); 富含糖脂的膜 (glycolipid-enriched membrane, GEMs); 低浓度 Triton 不溶复合物 (low-density triton-insoluble complex, LDTI)。2001 年在西班牙召开了欧洲研究讨论会 (European Research Conference, EURESCO), 会上对“微区、脂筏 (lipid raft) 及小窝 (caveolae)”作了专题的讨论, Meer 于次年综述了此专题^[1]。下面简要介绍小窝及脂筏的结构与功能。

1 小窝与小窝蛋白 (caveolin)

1953 年 Palade 用非离子去垢剂提取内皮细胞及平滑肌细胞膜时, 发现在低温下用非离子去垢剂提取不溶的部分, 经浮力密度分离, 仍可再分成两部分, 较沉的是骨架蛋白, 上浮的是膜的另一部分, 从形态观察似在质膜上的囊泡, 他设想这种囊泡可游走穿梭在细胞之间, 所以起名为质膜囊泡 (plasmalemmal vesicles)。1955 年 Yamado 报道了与 Palade 相似的结果, 将这种囊泡称小窝 (caveolae), 是拉丁字小洞 (cave) 的意思。Yamado 所称的小窝即是现在所说的“脂筏”之一, 而且是其中最主要的一种。

小窝由胆固醇、鞘脂 (糖化神经鞘脂、神经鞘磷脂) 及蛋白质组成。大约有 50~100 nm, 形态有多种多样, 根据其功能不同有瓶型、囊泡型及管型, 多数是瓶型。在细胞表面有开放型, 如形成胞吐囊泡; 也有封闭型, 如形成胞吞囊泡。从冷冻刻蚀图

观察, 可见小窝表面有曲纹覆盖。经分析, 曲纹主要由小窝蛋白结合胆固醇而成。小窝的组装分两个步骤: 首先在高尔基体由鞘脂及胆固醇形成去垢剂不溶的脂质核, 内质网合成的糖肌醇磷脂-锚固蛋白 (glycosylphosphatidylinositol-anchored protein, GPI-anchored protein) 和小窝蛋白嵌入脂核体, 形成初步的组装体, 然后运往细胞表面。在此过程中小窝蛋白及胆固醇起关键作用, 如果敲除小窝蛋白的基因, 即不能形成小窝。胆固醇是在内质网合成, 如合成受抑制, 也不能形成小窝, 胆固醇与小窝蛋白的比例大约在 4.5:1。所以小窝蛋白可作为小窝的标记蛋白^[2]。

小窝蛋白大约至少有 4 种: 小窝蛋白 1 α 、1 β 、2、3。在膜内, 小窝蛋白-1 易形成同型二聚体; 在脂肪细胞中, 小窝蛋白-1、-2 共表达, 形成异二聚体; 小窝蛋白-3 主要分布在肌肉, 其他细胞较少。小窝蛋白的结构中都含有 3 个半胱氨酸 (位于 134, 144, 157) 并在此部位进行酰化。小窝蛋白是一种绞架蛋白 (scaffolding protein), 绞架区基本已清楚, 它可直接与胆固醇及鞘脂结合, 又可与信息分子 (Src-kinase, H-ras, eNOS, G-protein 等) 结合^[3]。小窝能募集多种蛋白质可能与此结构有关。

2 脂 筏

脂筏是指膜脂双层内含有特殊脂质及蛋白质的

* 国家自然科学基金重点资助项目 (30130070)。

** 通讯联系人。

Tel: 010-65296445, E-mail: caiminxu@yahoo.com.cn

收稿日期: 2002-09-03, 接受日期: 2002-11-01

微区, 微区内陷可形成囊泡, 近年发现脂筏不仅存于质膜, 亦可在高尔基体膜上. 脂筏的概念早在发现小窝时即有了, 经长期的争论, 直至 1988 年 Simon 才正式提出“脂筏”之称. 脂质的双层有不同的脂筏: 外层的微区主要含有鞘脂、胆固醇及 GPI-锚固蛋白, 因为鞘脂含有长链饱和脂肪酸, T_m 温度较高, 流动性差, 而且粘稠, 邻近的磷脂区其脂肪酸多不饱和, T_m 温度较低, 所以出现分相; 膜内侧也有相似的微区, 与外侧的脂质不完全

相同, 主要是在此区有许多酰化的蛋白质, 特别是信号转导蛋白 (图 1). 虽然两层分别有脂筏, 但它们是偶联的, 因为用非离子去污剂提取时, 不仅有外层的 GPI-锚固蛋白, 还有许多信息分子共同被提出. 用一种 GPI-锚固蛋白的抗体介导锚固蛋白聚集, 与此同时 Src 家族的酪氨酸激酶也被激活. 如换成糖鞘脂的抗体, 也有同样的现象. GPI 蛋白及糖鞘脂都存于膜外侧, Src 酪氨酸激酶在膜内侧, 这表明脂筏内外层之间是有联系的^[4].

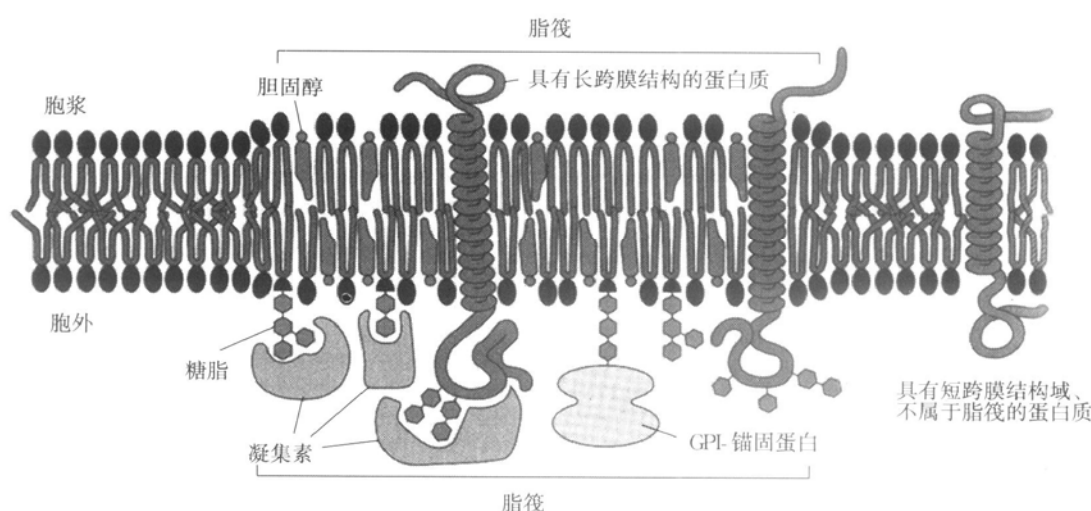


Fig. 1 Model of lipid rafts

图 1 脂筏模式图

用不同的去污剂或改变溶解时的温度, 所得到的脂质及蛋白质都有差异, 说明细胞膜上的脂筏并不都等同. 脂筏可能有三类: 小窝、富含糖鞘脂膜区 (glycosphingolipid enrich membrane)、富含多磷酸肌醇 (PIP2) 膜区. 不同的脂筏有其各自的特异蛋白, 并有不同的功能. 脂筏的部分脂质及蛋白质的组分见表 1.

Table 1 partial lipid and protein components of lipid raft^[5]
表 1 脂筏的部分脂质及蛋白质的组成^[5]

脂质	蛋白质	受体蛋白
胆固醇、鞘脂、糖鞘脂 (如 GM1)、PIP2、花生四烯酸	小窝蛋白、flotillins、stomatins、MAL/BENE、LAT/PAG、VIP36、GPI-锚固蛋白类 (如叶酸受体、疯牛病蛋白、碱性磷酸酶等)、非受体酪氨酸激酶 (Src 家族)、G 蛋白、一氧化氮合酶 (eNOS)、Ras、Fyn、PKCa	受体酪氨酸激酶 (RTKs, 如 EGF-R、PDGF-R、Insulin-R 等)

脂筏内的蛋白质, 有的是经跨膜直接插入膜, 但更多的蛋白质需酰化, 由酰化后的脂肪酸插入膜. Zacharias^[6]的实验表明, 用水母蛋白的两个变体, 分别融合蓝荧光蛋白 (CFP) 及绿荧光 (YFP) 蛋白, 然后在多肽链上分别联接脂化 (棕榈酸、豆蔻酸、异戊二烯) 的特异共同序列, 用荧光能量共振转移 (fluorescence resonance energy transfer) 测定邻近效应, 发现棕榈酰化及豆蔻酰化的蛋白质在脂筏的小窝区, 而异戊二烯化的蛋白质形成二聚体, 不在小窝区, 对胆固醇不敏感, 可能是另一类的脂筏. 说明不同的酰化蛋白插入不同的脂筏.

Stuermer 在神经元细胞膜内, 发现两个新蛋白质——flotillin 1 及 flotillin 2, 其不溶于去污剂, 与脂质形成脂筏. 用其抗体进行免疫组化染色, 在光镜及电镜下可见, flotillin 1, 2 排列在细胞膜的胞浆面, 在延伸的轴突及丝足上都存在. 它不仅存于神经细胞, 而且在人 Jurkat T-淋巴细胞株的细胞上也可被发现, 并且与 Thy-1, Fyn 蛋白交联, 参与淋巴

细胞活化, 如加入 Thy-1 抗体, 可见与 flotillin 1, 2 共聚, 但在这个脂筏内没有小窝蛋白, 这说明, 含有 flotillin 的结构可组成另一类的脂筏. Salzer 用钙诱导红细胞时, 从形态及生化的分析发现有两种囊泡: 一种称微囊泡 (microvesicle), 直径约 150 nm; 另一种称纳诺囊泡 (nanovesicle), 直径约 60 nm. 两种囊泡除都共有 GPI 锚固蛋白外, 其他的组分不完全相同. 微囊泡含有两种蛋白质: stomatin 及 flotillin 1, 2. Stomatin 是棕榈酰化蛋白质, 以棕榈酸插入脂筏区, 作用很像小窝蛋白. Flotillin 1, 2 也在脂筏区, 但它没有被酰化, 在囊泡及质膜都存在. 纳诺囊泡还有另两种蛋白质——会联蛋白 (synexin) 及抗药蛋白 (sorcini). 会联蛋白是膜联蛋白 (annexin) 家族的成员 annexin VII (可介导分泌小泡的聚集), 负责细胞内运转及膜的组装. 它与钙结合后, 转到膜上形成膜融合蛋白. 抗药蛋白也可与钙结合, 结合后, 暴露出疏水基团, 直接插入膜, 有观点认为抗药蛋白与会联蛋白都在脂筏上, 但分别在不同的区域或两者结合后进入脂筏. 这说明在红细胞的囊泡中也有脂筏^[7].

3 脂筏的功能

从结构及组分分析, 脂筏有两个特点: a. 许多蛋白质聚集在脂筏内, 便于相互作用. b. 脂筏的环境有利于蛋白质的变构, 形成有效的构象. 所以它具有许多功能.

3.1 参与信号转导

由于脂筏内有多种信号分子, 它可以参与许多的信号转导通路. 以 T 细胞为例: T 细胞膜上有 T 细胞抗原抗体 (TCR), 当它活化后可引起许多信息分子聚集形成复合体. 最近 Zhang^[8]报道这种复合体形成的关键是脂筏提供了平台. 在静止的 T 细胞脂筏内富含 Src 家族激酶 Lck、Fyn 及跨膜的衔接子 (linker activated T cell, LAT), 还有少量的 CD4 和 CD3, 其中最重要的是 LAT. 它是一个跨膜蛋白, 是伸向胞浆的一段肽链, 富含酪氨酸, 另外 LAT 的半胱氨酸还可酰化棕榈酸, 以此插入脂筏. 当 TCR 被激活, Src 酪氨酸激酶活化引起 LAT 的多个酪氨酸被磷酸化, 然后, LAT 募集多种底物进行磷酸化, 包括 ZAP70、PLC γ 1、PI3K、Vav, 形成活化的大复合体. 这些反应都必须在脂筏内完成, 如果 LAT 不能进入脂筏, T-细胞便不能执行其重要的增殖及分化功能. 其他免疫识别受体, 如 B 细胞抗原受体 (BCR)、肥大细胞高亲和

IgE 受体 (Fc ϵ RI) 等也都以脂筏作为传递信息的场所.

Roy^[9]报道调节小窝蛋白的表达, 可直接影响信息蛋白分子 (包括癌基因). 他发现小窝蛋白-1 的启动子有胆固醇的调节位点, 小窝蛋白在小窝内有运转及调节胆固醇水平的作用, 所以调节小窝蛋白的表达, 可以间接影响信息的传递. Parton 制备了一个小窝蛋白的变异体 (gavDGV), 可抑制 H-Ras 介导 Raf 的活化, 如加入胆固醇可改善抑制作用. 他设想 H-Ras 是 Ras 的异构体, 有棕榈酰化, 需要富有胆固醇的脂筏才能活化 Raf, 这个筏区被小窝蛋白变异体破坏.

HIa^[10]发现在细胞质膜有溶血卵磷脂类 (LPs) 的受体, 这种受体是一个大家族, 大约有 12 个左右, 它与 G 蛋白偶联, 称 G 蛋白偶联受体 (G protein coupled receptors, GPCRs). LPs 受体位于膜富含鞘磷脂的小窝区. LPs 包括溶脂酸 (LPA)、溶血卵磷脂 (LPC)、鞘磷酸胆碱 (SPC) 及鞘磷脂-1-磷酸 (S-1-P). LPs 受体的作用包括: 参与调节细胞迁移、增殖及存活; 调节血管系统的成熟; 激活 eNOS 及活化磷脂酶 C (PKC) 等.

Nanjundan^[11]从鼠肺细胞内提取出一种脂质磷酸水解酶 (LLP), 活化的 LLP 存于小窝内, 它可水解 LPA、PA 和鞘氨醇-1-磷酸, 水解后的产物皆为第二信使.

3.2 参与细胞蛋白运转

3.2.1 参与跨细胞运转: 文献 [2] 报道, 分布在内皮细胞的小窝囊泡, 开口于细胞的表面, 细胞与细胞之间的囊泡可形成一个通道, 小分子物质可相互交换, 小窝成为一些小分子化合物运转的通路.

3.2.2 参与细胞胞饮作用: 小窝内包含许多受体蛋白, 小窝将它们运送到细胞内可利用不同的途径: a. 受体与配基结合后, 被小窝囊泡运送到胞浆, 配基与受体分离, 受体随囊泡回到质膜; b. 小窝囊泡载着受体与配基, 通过胞浆, 在细胞的反方向开口将配基释放到细胞外基质. 有些毒素 (如霍乱毒素) 与细胞上的受体结合, 也以这种方式进入宿主细胞内^[2].

3.2.3 参与细胞分选: Martin^[12]介绍了一个膜内在蛋白 MAL. MAL 属酰化蛋白质家族, 存于 Madin-Darby 犬肾细胞 (Madin-Darby canine kidney, MDCK), 有多个疏水基团插入极化的上皮细胞 (polarized epithelia) 的脂筏. MAL 直接参与极化分选 (apical sorting). 在 MDCK 细胞内如加入 MAL 反义

寡核苷酸, 就无分选功能. MAL 即像一个货车, 可在质膜、内质网、高尔基体之间循环, 运送蛋白. 另外 BENE 蛋白, 和 MAL 一样, 也属酰化蛋白质家族. 它与小窝蛋白-1 结合, 位于小窝内, 可能这两个蛋白质是脂筏的新成员.

Millan^[13]报道当 T-淋巴细胞执行其功能时, 发生极化形态. 细胞的一端延伸, 形成特殊的突起——“尾足”(uropod), 随后选择性地将一些粘附分子(ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, CD43, CD44) 浓缩在尾足的脂筏区. 血粘素(hemagglutinin, HA) 在 T 淋巴细胞的高尔基体合成后, 进入脂筏囊泡, 随囊泡也被送到尾足的表面, 说明尾足富含脂筏. 细胞的另一端称前缘, 对抗原及细胞因子很敏感, 其复杂的免疫反应都在前缘脂筏区进行.

4 脂筏与疾病

脂筏的生理功能具有多向性, 如果它的正常生理过程发生改变, 则会引发多种疾病. 近来由于一些小窝蛋白基因缺陷的动物模型的建立, 为人们理解和发现与脂筏相关的疾病创造了条件.

4.1 脂筏与感染性疾病

细胞内吞作用可以发生在小窝结构上. 许多病原体如病毒、寄生虫、细菌及其毒素都能经由小窝进入宿主细胞. 这些病原体或毒素通过小窝的内化作用进入宿主细胞后, 并不与溶酶体融合(与溶酶体融合导致内吞物的降解是经典细胞内吞作用的途径), 这样, 外源物质就可以避开机体的免疫反应和一系列的清除行为, 得以在体内生存并发挥其致病作用. Abraham 等^[14]向人们展示了细菌在小鼠骨髓源性肥大细胞(mouse bone marrow-derived mast cells, BMMCs) 上经由小窝包裹形成囊后进入噬菌细胞的机制. Oppenheim 等的实验说明了 SV40 经由小窝内吞后, 未与溶酶体结合, 而转运至内质网的特殊感染途径. 用药物阻断这一通路中某些蛋白质的组装, 就可以抑制感染的发生^[15, 16]. 目前还有待在体内实验和分子水平上阐述小窝在感染性疾病中发挥的作用, 借此, 人们将利用更为合理的传送途径来设计药物以达到更为有效的阻断病原体感染的治疗目标.

4.2 脂筏与心血管疾病

内皮来源的一氧化氮生物利用率低下, 在动脉粥样硬化症发生过程中起着关键作用. 内皮型一氧化氮合成酶(eNOS) 直接受到小窝蛋白的调节, 与小窝关系密切. 实验表明, 利用氧化型的低密度

脂蛋白作为胆固醇的接收体, 可以导致小窝的耗竭, 也可以抑制由乙酰胆碱诱导的 eNOS 的活性, 但不影响 eNOS 的数量和环前列腺素的产量, 也不影响 eNOS 的肉豆蔻酰化、棕榈酰化和磷酸化. 去除氧化型低密度脂蛋白, 小窝的结构可以得到恢复, 并且 eNOS 亦可再与小窝结合^[17]. Bucci 等在体内实验中证实了小窝蛋白-1 对 eNOS 信号通路起着首要的作用, 一旦 eNOS 通路出现抑制, 则会消除由 NO 介导的血管渗透和收缩反应. 随后, Razani^[18]和 Drab 两个研究小组利用敲除小窝蛋白-1 基因的小鼠, 在离体大动脉血管收缩紧张度测量的实验中发现, 小窝蛋白-1 的缺乏导致 eNOS 活性水平低并导致血管弹性降低, 在动脉血管中也发现了这一现象.

另外, 糖化终末产物(advanced glycation end products, AGEs) 通过其受体介导, 在糖尿病并发症中发挥着重要的作用. Stitt 等^[19]发现, 在视网膜微循环内皮细胞中, AGEs 与其受体的相互作用是在小窝中进行的. 由此表明, 小窝的内化及信号转导功能或许可以调控 AGE 受体介导的血管功能障碍.

4.3 脂筏与肿瘤

许多原癌基因和抑癌基因是信号转导通路中处于不同阶段的蛋白质, 当它们的生理功能发生改变或缺失时就会促进肿瘤形成. 脂筏可以参与信号转导. 由此自然让人联想到, 脂筏结构和功能的变化与肿瘤发生有密切的关系.

小窝蛋白-1 基因被作为一种候选的抑癌基因. 小窝蛋白-1 的 mRNA 和蛋白质表达水平在肿瘤转化的 NIH-3T3 培养细胞中出现下调, 在乳腺癌转基因小鼠中以及其他起源于人肿瘤细胞系中这种基因的表达也出现下调^[20]. 一般来说, 确定小鼠的一种原癌基因或抑癌基因需要分析原始鼠胚胎纤维原细胞的生长特性, 因此, 在对小窝蛋白-1 进行了细胞增殖和细胞周期评估后, 发现小窝蛋白-1 敲除的小鼠胚胎纤维原细胞出现细胞周期整体活性增加, 主要出现合成期的增加^[18]. Pramudji 等^[21]利用腺病毒载体介导小窝蛋白-1 启动子对原位前列腺癌动物模型进行基因治疗, 结果出现新生物的坏死.

肿瘤抗药性是导致对癌症患者化疗失败的原因. 研究发现多药耐药(multidrug resistant, MDR) 的癌细胞可表达高水平和高密度的小窝^[22]. 这给人们了解多药效耐药细胞的产生机制

和设计有针对性的药物起到了指导作用。

4.4 脂筏与肌营养不良症

小窝蛋白-1 和小窝蛋白-2 广泛分布在组织细胞上, 而小窝蛋白-3 仅仅局限地分布于肌肉组织, 这一点显现出小窝蛋白-3 可能在肌肉组织功能障碍中起到某些作用。

杜兴肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 是一种严重的肌肉功能紊乱疾病, 其特征是缺乏了肌营养不良蛋白。肌营养不良蛋白是一种细胞内的蛋白质, 是 DMD 基因的表达产物, 可以联系细胞内的细胞骨架和细胞外基质, 这一作用对于保持正常肌肉功能和肌肉纤维的完整性是极为必要的。免疫电镜观察到肌营养不良蛋白局限在肌肉细胞的小窝上^[23]。还有一些形态学和生物化学的观察发现, 在 DMD 病理过程中有小窝和小窝蛋白-3 的参与。很早的时候, 人们利用电镜和冰冻蚀刻技术在 DMD 患者的骨骼肌中发现小窝数目的增多。与此结果相一致的是, 最近, 在 mdx 小鼠 (一种肌营养不良蛋白缺陷的 DMD 动物模型) 和患者的骨骼肌中发现, 小窝蛋白-3 的表达增高了 2~3 倍。在超表达小窝蛋白-3 的转基因小鼠中, 表现出杜氏肌营养不良样症状^[24]。这种转基因模型的建立, 有助于人们更好地研究和理解人类 DMD 的病理发生机制。

肌带型肌营养不良 (limb-girdle muscular dystrophy, LGMD-1C) 是另一种肌营养不良症, 是由于小窝蛋白-3 基因突变造成的, 这种突变基因编码的蛋白质很不稳定, 易被降解, 所以存在甚少。Galbiati 等^[25]模拟人的基因突变点, 构建缺失小窝蛋白-3 基因的小鼠, 证实小窝蛋白-3 是形成肌细胞内小窝的主体。正常动物肌细胞内小窝蛋白-3 与肌营养不良蛋白及糖蛋白形成复合体, 存于脂筏。基因突变的小鼠, 无脂筏, 所以不能形成复合体。说明小窝蛋白-3 的突变是产生 LGMD-1C 的分子基础。

由此可见, 正常生理条件下, 小窝蛋白的表达是一个动态平衡的过程。

4.5 脂筏与朊病毒病

朊病毒病包括人克雅氏病 (Creutzfeldt-Jakob Disease, CJD)、羊瘙痒症和牛海绵样脑病等, 其发病原因是细胞朊蛋白 (prion protein, PrP^C) 的构象转变为异常形式 (PrP^{Sc})。PrP^C 是结合在细胞膜外表面, 带有 GPI 锚结构的糖蛋白。研究表明, 小鼠的神经瘤母细胞 (N2a) 的 PrP^C 聚集在小窝样结构域中, 经 scrapie 感染后 N2a (ScN2a)

的 PrP^{Sc} 也聚集在相应的结构中。细胞胆固醇水平的降低可以抑制 PrP^C 向 PrP^{Sc} 的转化。这就提示人们, 富含胆固醇的小窝样结构域很可能就是朊病毒传播增殖的场所。Kaneko 等^[26]证实 PrP^{Sc} 是由 GPI 锚固形式的 PrP^C 转变而来的, 并不是来自跨膜的 PrP^C。由于 GPI 是小窝结构的标志性蛋白质之一, 这也证实了上述实验的结论。

4.6 脂筏与肺部疾病

肺泡 I 型上皮细胞富含小窝蛋白-1。在敲除小窝蛋白-1 基因的动物中, 肺泡空间明显变得狭小, 肺泡间隔由于不可控制的上皮细胞增殖和纤维化而变厚, 导致严重的肺功能紊乱, 这种小窝蛋白-1 基因敲除的小鼠在游泳实验中很容易疲劳^[18]。

5 结束语

人们对脂筏结构与功能的研究由来已久, 特别是近几年虽然有许多问题已较清楚, 但仍存在不少有待深入研究的问题: a. 膜内外层的脂筏组分有何异同, 特别是内膜很难提取, 至今对其组分还不清楚; b. 蛋白质如何识别不同的脂筏, 进入一个有效区; c. 脂筏内跨膜蛋白与脂筏内的酰化蛋白之间如何相互作用; d. 脂筏在膜内如何游走, 虽然对脂筏与细胞骨架关系的了解有了良好的开端, 但是尚缺乏更深入的研究。期望应用先进的技术, 解决在无试剂干扰的条件下, 观察天然单细胞膜脂与膜蛋白的活动。从对小窝蛋白的研究, 可看到它与癌症、动脉粥样硬化、糖尿病并发症、早发性痴呆、疯牛病及肌营养不良等疾病的联系。同时, 对脂筏结构和功能的研究将会给生物学及医学带来更多的信息与启示。

参 考 文 献

- 1 Meer G V. The different hues of lipid rafts. *Science*, 2002, **296** (5569): 855~857
- 2 Anderson R G W. The caveolae membrane system. *Ann Rev Biochem*, 1998, **67**: 199~225
- 3 Massimino M L, Griffoni C, Snisni E, *et al.* Involvement of caveolae and caveolae-like domain in signaling cell survival and angiogenesis. *Cell Signal*, 2002, **14** (2): 93~98
- 4 Brown D A, London E. Structure and function of sphingolipid and cholesterol-rich membrane rafts. *J Biol Chem*, 2000, **275** (23): 17221~17224
- 5 Galbiati F, Razani B, Lisanti M P. Emerging themes in lipid rafts and caveolae. *Cell*, 2001, **106** (4): 403~411
- 6 Zacharias D A, Violin J D, Newton A C, *et al.* Partitioning of lipid-modified monomeric GFPs into membrane microdomains of live cells. *Science*, 2002, **296** (5569): 913~916
- 7 Salzer U, Hinterdorfer P, Hunger U, *et al.* Ca²⁺ dependent vesicle release from erythrocytes involves stomatin-specific lipid

- rafts, synexin (annexin VII), and sorcin. *Blood*, 2002, **97** (7): 2569~ 2577
- 8 Zhang W, Sloan-Lancaster J, Kitchen J, *et al.* LAT: the ZAP-70 tyrosine kinase substrate that links T cell receptor to cellular activation. *Cell*, 1998, **92** (1): 83~ 92
 - 9 Roy S, Luetterforst R, Harding A, *et al.* Dominant-negative caveolin inhibits H-Ras function by disrupting cholesterol-rich plasma membrane domains. *Nat Cell Biol*, 1999, **1** (2): 98~ 105
 - 10 Hla T, Lee M J, Ancellin N, *et al.* Lysophospholipids-receptor revelations. *Science*, 2001, **294** (5548): 1875~ 1878
 - 11 Nanjundan M, Possmayer F. Pulmonary lipid phosphate phosphohydrolase in plasma membrane signaling platforms. *Biochem J*, 2001, **358** (Pt3): 637~ 646
 - 12 Martini-Belmonte F, Puertollano R, Millan J, *et al.* The MAL proteolipid is necessary for the overall apical delivery of membrane proteins in the polarized epithelial Madin-Darby canine kidney and fischer rat thyroid cell lines. *Mol Biol Cell*, 2000, **11** (6): 2033~ 2045
 - 13 Millan J, Montoya M C, Sancho D, *et al.* Lipid rafts mediate biosynthetic transport to the T lymphocyte uropod subdomain and are necessary for uropod integrity and function. *Blood*, 2002, **99** (3): 978~ 984
 - 14 Shin J S, Abraham S N. Caveolae-not just craters in the cellular landscape. *Science*, 2001, **293** (5534): 1447~ 1448
 - 15 Norkin L C, Anderson H A, Wolfson S A, *et al.* Caveolar endocytosis of simian virus 40 is followed by brefeldin A-sensitive transport to the endoplasmic reticulum, where the virus disassembles. *J Virol*, 2002, **76** (10): 5156~ 5166
 - 16 Richards A A, Stang E, Pepperkok R, *et al.* Inhibitors of COP-mediated transport and cholera toxin action inhibit simian virus 40 infection. *Mol Biol Cell*, 2002, **13** (5): 1750~ 1764
 - 17 Alison B, Philip W S, Ivan Y, *et al.* Smart oxidized low density lipoprotein displaces endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) from plasmalemmal caveolae and impairs eNOS activation. *J Biol Chem*, 1999, **274** (45): 32512~ 32519
 - 18 Razani B, Engelman J A, Wang X B, *et al.* Caveolin-1 null mice are viable, but show evidence of hyper-proliferative and vascular abnormalities. *J Biol Chem*, 2001, **276** (41): 38121~ 38138
 - 19 Stitt A W, Burke G A, Chen F, *et al.* Advanced glycation end-product receptor interactions on microvascular cells occur within caveolin-rich membrane domains. *FASEB J*, 2000, **14** (15): 2390~ 2392
 - 20 Razani B, Schlegel A, Lisanti M P. Caveolin proteins in signaling, oncogenic transformation and muscular dystrophy. *J Cell Sci*, 2000, **113** (Pt12): 2103~ 2109
 - 21 Pramudji C, Shimura S, Ebara S, *et al.* Timme in situ prostate cancer gene therapy using a novel adenoviral vector regulated by the caveolin-1 promoter. *Clin Cancer Res*, 2001, **7** (12): 4272~ 4279
 - 22 Lavie Y, Fiucci G, Liscovitch M. Up regulation of caveolae and caveolar constituents in multidrug resistant cancer cells. *J Biol Chem*, 1998, **273** (49): 32380~ 32383
 - 23 Galbiati F, Razani B, Lisanti M P. Caveolae and caveolin-3 in muscular dystrophy. *Trends Mol Med*, 2001, **7** (10): 435~ 441
 - 24 Galbiati F, Volont D, Chu J B, *et al.* Transgenic overexpression of caveolin-3 in skeletal muscle fibers induces a Duchenne-like muscular dystrophy phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (17): 9689~ 9694
 - 25 Galbiati F, Engelman J A, Volonte D, *et al.* Caveolin-3 null mice show a loss of caveolar, changes in the microdomain distribution of the dystrophin glycoprotein complex, and T-tubule abnormalities. *J Biol Chem*, 2001, **276** (24): 21425~ 21433
 - 26 Kaneko K, Vey M, Scott M, *et al.* COOH-terminal sequence of the cellular prion protein directs subcellular trafficking and controls conversion into the scrapie isoform. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94** (6): 2333~ 2338

Structure and Function of Lipid Rafts^{*}

CHEN Lan, XU Cai-Min^{**}, YUAN Jiar-Gang, PAN Hua-Zhen

(National Laboratory of Medical Molecular Biology, Basic Institute of Medical Sciences,
The Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)

Abstract Lipid rafts are liquid-ordered membrane microdomains with a unique protein and lipid composition found on the plasma membrane. Caveolae, a type of lipid rafts, is characterized by high levels of cholesterol, sphingolipids and proteins, and is identified by the presence of the protein caveolin. The structure and component of lipid rafts is used of reciprocity and conformational change between proteins. Lipid rafts are associated with signal transduction and cellular proteins movement. The dysfunction of lipid rafts is related to some diseases such as infection, heart disease, cancer, muscular dystrophy and prion protein diseases.

Key words lipid raft, caveolae, caveolin, signal transduction, GPI-anchored protein

^{*} This work was supported by a grant from The National Natural Sciences Foundation of China (30130070).

^{**} Corresponding author. Tel: 86-10-65296445, E-mail: caiminxu@yahoo.com.cn

Received: September 3, 2002 Accepted: November 1, 2002