



小 G 蛋白 Ran 在细胞周期调控中的作用

刘佩伟, 齐泓, 任海云*

北京师范大学生命科学学院, 细胞增殖与调控生物学教育部重点实验室, 北京 100875

* 联系人, E-mail: hren@bnu.edu.cn

2011-06-15 收稿, 2011-09-05 接受

国家自然科学基金(30870211, 30970174)和农业部转基因专项(2009ZX08009-059B)资助

摘要 Ran(Ras-Related Nuclear Protein)作为小 G 蛋白家族的一类, 具有 GTP 水解酶的功能, 在细胞内行使“分子开关”的作用. 利用酵母和脊椎动物细胞的研究结果表明, Ran 参与细胞间期的核质运输、细胞分裂前期的纺锤体组装和细胞分裂末期的核膜重建等过程. 虽然在高等植物细胞中, 关于 Ran 功能的研究报道还十分有限, 但是近来利用不同模式植物的研究结果表明, 在多种植物细胞中, Ran 都参与了与细胞周期进程相关过程的调节. 此外, 也有研究表明 Ran 还影响生长素信号通路. 因此, Ran 蛋白在动物及植物等不同物种之间的功能具有一定保守性和特异性.

关键词

Ran
细胞周期
核质运输
纺锤体组装
生长素
Ran 结合蛋白

细胞增殖是多细胞生物体生长、发育与繁殖的基础. 细胞的正常增殖需要经过完整的细胞周期. 因此, 细胞周期的精确调控对生物体有着十分重要的意义. 细胞周期的正常进行需要多种调控因子, 如细胞周期蛋白及各种激酶等. 在众多细胞周期调控因子中, 小 G 蛋白(GTP 水解酶类)作为一种信号分子, 近年来被人们广泛关注. 1978 年发现的 Kirsten 肉瘤病毒(Kirsten sarcoma viruses)和 Harvey 肉瘤病毒(Harvey sarcoma viruses)的原癌基因 *Ki-Ras* 和 *Ha-Ras* 是最早发现的小 G 蛋白编码基因^[1,2]. 目前, 人们已从酵母到人的多种真核生物中鉴定出了 100 多种小 G 蛋白家族成员, 这些成员组成了小 G 蛋白超家族. Ran 作为一种小 G 蛋白家族成员, 又称为 TC4 蛋白, 最初是从人类畸胎瘤细胞系中分离纯化获得的. Ran 蛋白分子量为 24 kD, 根据其大小及其特异的氨基酸序列基元 DTAGQE 而被确认为是 Ras 相关的 GTP 水解酶, 因而得名 Ras-Related Nuclear Protein (Ran). 经过多年研究, 人们发现 Ran 作为一种信号分子有多方面的作用, 从细胞周期的间期核质运输到末期发生的核膜重建, 都有 Ran 的作用参与其中. 植物中 Ran 首先是从番茄细胞中得到的^[3]. 番茄的 Ran2A 可能诱导

细胞提前进入有丝分裂时期, 也可以替代裂殖酵母中 Ran 的同源蛋白 SPI1 的作用, 说明番茄细胞中的 Ran2A 蛋白是有功能的, 也首先预示了 Ran 可能在植物细胞中参与细胞周期进程的调节. 之后在烟草、拟南芥和小麦等物种中均发现了人 Ran 基因的同源序列^[4-6]. 由于 Ran 在动物和酵母细胞中具有十分重要的调控细胞周期的作用, 所以其在植物细胞中的作用也受到越来越多的关注, 并取得了一定的研究进展. 本文对近年来 Ran 参与细胞周期进程调控, 尤其是对 Ran 在植物细胞中的研究进展进行了初步总结.

1 Ran 蛋白的结构和功能

1.1 Ran 蛋白的结构

G 蛋白作为一种信号蛋白, 实质是一种 GTP 水解酶^[7], 在信号通路中起“分子开关”的作用, 即接受外部信号, 发生鸟苷酸结合状态的改变同时产生自身构象变化, 并将外部信号传递给信号通路下游的效应分子, 激活或抑制效应分子, 从而使生物体对外部信号产生反应^[8,9]. 按照是单体还是多聚体可以将 G 蛋白分为异三聚体 G 蛋白和小 G 蛋白. 异三聚体 G

蛋白(heterotrimeric G proteins)由 α , β , γ 3个亚基组成, 其中 β , γ 亚基以二聚体的形式通过共价键结合锚定于质膜上, 可以结合或解离 α 亚基. α 亚基具有 GTP 水解酶的活性, 可以水解 GTP 为 GDP. 当 α 亚基结合 GTP 时, 其构象发生改变, 从 β , γ 2个亚基上解离下来, 与下游效应分子结合, 开启相应的信号通路. 相对于异三聚体 G 蛋白, 小 G 蛋白(small GTPase)是单体蛋白分子, 相对分子量较小而且结构相当保守, 约 20~30 kD, 具有 GTP 水解酶活性. 小 G 蛋白在结构上与异三聚体 G 蛋白的 α 亚基类似, 因其分子量小容易转运和出入细胞核, 所以行使的作用也相对多且广泛. 真核生物通过小 G 蛋白形式的多样性和鸟苷酸结合状态来控制细胞的许多生理功能^[10,11]. 真核生物的小 G 蛋白可以分为 5 个家族: Ras, Rab, Rho, Arf 和 Ran^[12]. 拟南芥中只有 Rab, Rop, Arf 和 Ran 4 个家族而没有 Ras 家族蛋白. 由于缺少 Ras 家族, 而 Ran 家族蛋白成员数目(4 个成员 Ran1, Ran2, Ran3 和 Ran4)又多于高等动物和酵母细胞, 所以在拟南芥中, Ran 家族蛋白成员的作用可能是多方面的^[5,12].

由于小 G 蛋白主要的作用是接受细胞膜外部的信号并将之传递到细胞内部, 所以 Rab, Rho, Arf 均经过自身酯类修饰定位于细胞膜或内膜系统上. Ran 因其没有羧基端的可以进行异戊二烯化的基元序列却有 1 段酸性氨基酸序列(图 1, 6)而不发生自身酯类修饰, 因而不同于小 G 蛋白其他家族的定位. Ran 在细胞中的定位是在细胞核(80%)和细胞质(20%)中, 不与细胞膜相连. Ran 蛋白含有 4 个具有 GDP/GTP 结合活性的结构域(图 1, 1~4)以及 1 个下游效应分子结合结构域(图 1, 5). 拟南芥 Ran 蛋白的分子量为 25 kD, 也具有 4 个保守的结构域 1~4. Ran 在行使作用时往往依赖于它的辅助分子——Ran 结合蛋白——完成自身的 GTP(活性态)与 GDP(非活性态)结合状态的交替变化. Ran 结合蛋白分为 2 类: 一类辅助 Ran 结合 GTP, 称为 RanGEF, 如在 HeLa 细胞系中发现的 RCC1 蛋白; 另一类辅助 Ran 水解 GTP, 称为 RanGAP. 因为 Ran 自身的 GTPase 活性很弱, 所以 Ran 的 GTP 水解酶活性是需要由 Ran 结合蛋白 RanGAP 和其他蛋白如 RanBP 协助完成的^[13].

Ran 的 2 种鸟苷酸结合态 RanGTP 和 RanGDP 在细胞中的分布具有区域特异性. 染色体附近的 Ran 以 GTP 结合态居多, 而在远离染色体的地方 Ran 则以 GDP 结合态居多. 因此, 从染色体到细胞质的空间



图 1 Ran 结构域示意图

就成为一个 RanGTP 由多到少而 RanGDP 由少到多分布的浓度梯度的区间^[14]. Ran 这种区域特异性分布的维持依赖于特定的 Ran 结合蛋白, 并且这种特异的分布也可能是 Ran 发挥作用的基础.

1.2 Ran 蛋白的功能

(i) Ran 蛋白在动物细胞中的功能. 在对高等动物 Ran 家族成员的研究中发现, Ran 及其相关蛋白与一系列细胞周期事件包括间期核质运输、有丝分裂前期纺锤体的组装、染色体的正确定位和平均分配、有丝分裂末期核膜重建以及核孔复合体的重建进程有关, 并参与这一系列过程的严格精密调控, 以确保细胞周期顺利进行. 按细胞周期时相的划分, 可大致从间期和有丝分裂期 2 个时相来总结 Ran 的作用.

在间期真核细胞中, 大多数大于 40~60 kD 的大分子蛋白质等的入核、出核过程分别是由核定位信号(nuclear localization signal, NLS)和核外输信号(nuclear export signal, NES)介导, 以主动运输的形式穿过核孔复合体(nuclear pore complex, NPC)^[15]. 小 G 蛋白 Ran 在这一核质转运途径中起着重要的调控作用. RanGTP 与 karyopherin 超家族蛋白结合, 控制着货物的结合释放. Karyopherin 超家族蛋白是核质转运中的载体, 分为 importin 家族(包括 importin α , β 蛋白等)和 exportin 家族(包括 CAS, CRM1 蛋白等)^[16,17]. 在入核运输过程中, 携带 NLS 的内输物是靠与 importin β 和 importin α 在细胞质中一起装配成内输复合体而运输进入核内的. Importin α 一方面识别并连接内输物中富含赖氨酸的 NLS 片段, 另一方面通过其 N 末端序列连接到 importin β 上的 I β B(importin β binding)区, 形成内输物、importin β 和 importin α 三聚体内输复合体^[18]. 当靠近 NPC 时, 内输复合体通过 importin β 与 NPC 蛋白的相互作用停靠在 NPC 上进而入核. 在核内高浓度的 RanGTP 环境中, importin β 先结合对其具有更高亲和力的 RanGTP, 然后 importin β 从复合体上

分离, 触发 importin α 与内输物质分离而完成运输. 然后 importin α 与 exportin 家族中的成员如 CAS 蛋白结合, 重新出核回到细胞质. RanGTP/importin β 复合体也从核内转运到细胞质^[19,20]. 此时位于细胞质中的 RanGAP 等使 RanGTP 水解为 RanGDP, 从而促进 RanGTP/importin β 复合体的解离, 释放出 importin β 再次参与内输复合体的组装. 在核外输物质出核过程中, 核外输物质携带 NES 信号, 在核内高浓度的 RanGTP 环境中被 exportin 家族成员如 CRM1 蛋白识别, 在核内形成外输物、CRM1 和 RanGTP 三聚体外输复合体, 从 NPC 转运到细胞质. 这个过程不需要 GTP 水解. 到达细胞质后, RanGTP 在胞质 RanGAP 和 RanBP 的作用下水解成为 RanGDP, 导致三聚体解聚, 释放核外输物质, 完成运输.

在分裂期真核细胞中, Ran 参与纺锤体的组装和核膜重建 2 个过程. 在纺锤体组装的过程中, Ran 和 importin β 一同建立 1 个纺锤体组装的空间信号, 通过入核运输受体 importin β 和 MAP (microtubule associated protein), TPX2(targeting protein for Xklp2), NuMA(nuclear-mitotic apparatus protein)等纺锤体组装因子间的作用来调节纺锤体的组装^[21]. 在间期, importin β 与 MAP, TPX2 和 NuMA 等纺锤体组装因子结合, 抑制纺锤体组装. 在细胞核中, 定位于染色体上的 RCC1 促使 RanGDP 转化为 RanGTP, 使得核内 RanGTP 浓度较高. 当核膜破裂后, 在染色体周围的高 RanGTP 浓度环境中, RanGTP 与 importin β 结合, 游离出被 importin β 结合的纺锤体组装因子, 促进纺锤体在染色体附近发生组装. 而在远离染色体的低 RanGTP 浓度环境中, importin β 仍旧与 MAP, TPX2 和 NuMA 等纺锤体组装因子结合, 抑制纺锤体组装^[22].

在核膜重建的过程中, Ran 通过调节内含核膜物质的运输小泡的融合过程而起作用^[23]. 在相关蛋白协助下, RanGTP 在染色质周围有较高浓度的分布, 而这一分布可作为一种空间信号指导核膜在正确的位置融合、装配. 功能异常的 Ran 不能有效地调控核膜装配^[23]. 用爪蟾卵非细胞体系进行的实验证明^[24], RanGTP 促进核膜在精子染色质周围装配. 把连有 RanGTP 的琼脂糖珠子与爪蟾卵提取物温育, 发现有脂类物质在珠子上迅速积累, 并有核孔复合体结构形成. 这一实验在培养的人类细胞中也是成功的, 可能的机制是在细胞周期进入后期的过程中, importin β 在染色体周围与膜泡结合并将膜泡带到染色体表面,

而在染色体表面有着较高浓度的 RanGTP 分布, RanGTP 与 importin β 结合而促进与 importin β 结合的膜泡物质被释放出来, 膜泡物质相互融合, 形成双层核膜, 所以 Ran 在核膜重建过程中的作用机制与其在跨核膜的物质运输中作用机制非常相似^[25]. 此外, Ran 也参与核孔复合体的装配: Importin β 可以与一些核孔蛋白结合形成复合体, 在 RanGTP 的作用下, importin β 从复合体上解离下来, 释放出与之结合的核孔蛋白, 并可能进一步诱导这些解离下来的蛋白装配成核孔复合体^[26,27].

(ii) Ran 蛋白在植物细胞中的研究进展. 上述 Ran 的研究成果多数都是在脊椎动物细胞或者酵母细胞模型中取得的. 虽然 Ran 在植物细胞中的研究结果还较少, 但近来利用模式植物拟南芥和水稻已经取得了一些重要的研究成果. 在拟南芥中, AtRan3 可能是一个与细胞分裂有关的 Ran 蛋白. 在烟草悬浮细胞系中, 它与一个能与甲基化 CpG 区域结合的蛋白 AtMBD5 相互作用, 帮助 AtMBD5 与染色体结合, 在纺锤体两极建成中发挥作用^[28]. 以拟南芥为实验材料, 外源基因小麦的 Ran1 基因(*TaRan1*)在拟南芥中的过表达导致了拟南芥主根长度变短, 侧根数目变少, 莲座叶数目增加, 角果变宽, 顶端优势被抑制和花期延迟 16~34 d 等现象. 对根的细胞学水平上的观察发现外源 *TaRan1* 的过表达导致根分生区细胞更多停留在 G2 期, 因此出现主根长度变短、侧根数目变少的现象. 作者推测过表达 *TaRan1* 后细胞周期延长, 因此影响了细胞周期进程^[6]. 除了细胞学上的观察, 在植株中同时发现了茎顶端分生组织增多的现象, 出现更多的莲座叶和分枝. 但是为何在根中 *TaRan1* 过表达延迟了根组织细胞周期进行, 而在地上部分茎端分生组织细胞中, *TaRan1* 过表达又促进了细胞的分裂, 原因仍然不得而知. 此外, 作者推测是过表达 *TaRan1* 影响了生长素通路, 导致茎分生组织数目增多. 在根中的实验也的确发现过表达 *TaRan1* 使植株对生长素更敏感. 关于 Ran 与生长素的关系在 RanBP1c 的 RNAi 拟南芥植株中也得到相似的结果. RanBP1c 是 Ran 结合蛋白, 对 Ran 结合蛋白的研究也会揭示 Ran 的功能. 在拟南芥中抑制 RanBP1c 的表达会导致主根长度增加及侧根数目减少. 同时, RanBP1c 的 RNAi 植株对生长素的敏感性提高, 推测 RanBP1c 也与生长素的作用有关. 下调 RanBP1c 同时也影响了侧根和主根的分生区细胞分裂行为, 导致根冠细胞凋

亡^[29]。在生长素浓度和侧根生成的实验中得出,在野生型拟南芥中 10^{-9} mol/L 浓度的外源生长素促进了侧根的形成,而更低浓度的 10^{-10} mol/L 外源生长素则无法促进侧根形成^[30,31]。在过表达 TaRan1 的拟南芥植株中, 10^{-10} mol/L 外源生长素已经可以促进侧根形成,说明过表达 TaRan1 使得植物对外源生长素处于更加敏感的状态。同时,下调 RanBP1c 对植株也有同样的效果。已知生长素影响细胞周期进程相关蛋白的转录,可以直接影响细胞周期^[32,33]。生长素在细胞内发挥作用要经过生长素反应元件离开其抑制因子并入核的过程。Ran 和 Ran 结合蛋白可能是通过影响生长素反应元件的核质运输过程来影响生长素的正常作用,因而使植株对外源生长素反应更加敏感^[6,29]。但 Ran 与生长素信号通路中因子的直接联系还没有得到实验证据。

最近的一些研究结果表明, Ran 还参与植物抗逆反应。水稻中,在盐胁迫和渗透压胁迫下,水稻 Ran2 (OsRan2) 的表达量下调。过表达 OsRan2 使植株对盐胁迫和渗透压胁迫及外源 ABA 都比野生型敏感。如果降低 OsRan2 的表达量,植株出现矮小、花粉数目减少并败育、颖片褐化和结实率低甚至得不到稳定遗传的后代的现象,这说明 Ran 与植物正常的生长发育是分不开的。将 OsRan2 转入拟南芥中也改变了拟南芥中 ABA 信号相关基因在环境胁迫下的表达^[34],说明 Ran 在植物抗逆方面的功能在不同物种之间具有一定保守性。另有关于 Ran 抗逆方面的研究表明,在冷冻胁迫的条件下,水稻中 OsRan2 的表达量上调,然而在盐胁迫和干旱胁迫中却没有发现 OsRan2 的表达量发生显著变化。虽然这与之前的文章提到的在盐胁迫和渗透压胁迫下, OsRan2 的表达量下调有所矛盾^[34],但却预示着 Ran 可能在水稻的抗冷冻胁迫中有着重要作用。在水稻中过表达 OsRan2,使水稻的抗寒性增加,同时根尖的有丝分裂指数上升,说明 Ran 在植物抗寒中的作用中也可能与细胞分裂有关。与此一致的发现是在 OsRan2 的 RNAi 植株中根细胞的纺锤体异常,说明缺失 OsRan2 影响到纺锤体的组装而影响到细胞分裂。作者观察到野生型水稻的 OsRan2 在细胞周期的前期能够将微管蛋白运出核,然而在低温胁迫下, OsRan2 这一功能受到影响或发生一定程度缺失,于是可以观察到微管蛋白在低温时主要定位于核内,而过表达 OsRan2 能够在一定程度上弥补这一功能缺失,能够将微管蛋白正常运输

出核。所以在充足的核外微管蛋白下,纺锤体能够正常建成,也能够发生核膜正常重建,细胞周期能够在低温下正常进行,植株才表现出耐低温胁迫。因此,低温胁迫下, OsRan2 影响了微管蛋白的核质运输从而最终影响了细胞周期的顺利进行^[35]。

在植物中,对 Ran 结合蛋白的研究也取得一些进展,主要集中在拟南芥 RanGAP 2 个成员 RanGAP1 和 RanGAP2^[36],这 2 个成员也与细胞分裂的关系密切。RanGAP 间期时定位在核膜上,在细胞质中也有少量分布^[37,38]。它的定位机制并不同于动物中的同源蛋白 RanGAP 的依赖于泛素化修饰来定位,而是靠 N 端的 WPP 结构域决定其亚细胞定位^[39,40],说明植物中 Ran 和 Ran 结合蛋白的功能还是存在植物细胞特异性的。RanGAP1 定位在早前期带上,并一直持续至胞质分裂期新细胞壁形成时。早前期带预示着新细胞壁的形成位点,而 RanGAP1 也就发挥着早前期带上的信号分子作用。在沉默 RanGAP2 的背景下下调表达 RanGAP1,导致根细胞壁不能顺利长成,拟南芥根短小,这也验证了 RanGAP1 的早前期带定位与细胞壁的定位和形成有关^[41],但为何地上部分植株没有发生细胞壁异常现象却无法得到解释。如果 2 个 RanGAP 成员突变,则拟南芥植株无法成活。其原因是在雌配子体发育早期,减数分裂之后的有丝分裂时,细胞核分裂终止不前,导致配子体停止发育并致死^[42]。虽然 RanGAP 沉默后导致细胞核分裂终止的具体机制还不清楚,但是可以说明的是, RanGAP 也影响到细胞周期,对植物的正常发育是不可或缺的。

2 总结和展望

Ran 家族蛋白在细胞中的作用虽然尚未得到全面阐明,但从目前的研究成果看, Ran 蛋白在细胞中的功能具有多样性并在细胞周期进程调控中具有十分重要的地位。Ran 家族在动物中的研究结果可以为植物的研究提供思路。在动物和酵母细胞中, Ran 是一种调控细胞周期的小 G 蛋白,所以在植物中 Ran 的研究也主要围绕 Ran 如何调控细胞周期而进行,然而其具体的分子机制尚不清楚。目前,对 Ran 结合蛋白的研究也处于初级阶段。新的 Ran 结合蛋白的发现和对已有的 Ran 结合蛋白,如 RanGAP, RanBP 等的新功能探究或许能更好地了解 Ran 的作用机制。另外,对于 Ran 在植物细胞中功能的特异性研究也许会受到越来越多的关注,如 Ran 在植物不同组织、器官中的

功能特点,尤其是在植物响应外界逆境信号过程中的功能特异性等。总之,植物中的 Ran 蛋白的研究对于揭开植物细胞周期机理和提高作物抗逆、增产等方面将会具有重要意义。

参考文献

- 1 Shih T Y, Williams D R, Weeks M O, et al. Comparison of the genomic organization of Kirsten and Harvey sarcoma viruses. *J Virol*, 1978, 27: 45–55
- 2 Chien Y H, Lai M, Shih T Y, et al. Heteroduplex analysis of the sequence relationships between the genomes of Kirsten and Harvey sarcoma viruses, their respective parental murine leukemia viruses, and the rat endogenous 30S RNA. *J Virol*, 1979, 31: 752–760
- 3 Ach R A, Gruissem W. A small nuclear GTP-binding protein from tomato suppresses a *Schizosaccharomyces pombe* cell-cycle mutant. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 5863–5867
- 4 Merkle T, Haizel T, Matsumoto T, et al. Phenotype of the fission yeast cell cycle regulatory mutant *pim1-46* is suppressed by a tobacco cDNA encoding a small, Ran-like GTP-binding protein. *Plant J*, 1994, 6: 555–565
- 5 Haizel T, Merkle T, Pay A, et al. Characterization of proteins that interact with the GTP-bound form of the regulatory GTPase Ran in *Arabidopsis*. *Plant J*, 1997, 11: 93–103
- 6 Wang X, Xu Y, Han Y, et al. Overexpression of *RAN1* in rice and *Arabidopsis* alters primordial meristem, mitotic progress, and sensitivity to auxin. *Plant Physiol*, 2006, 140: 91–101
- 7 Hepler J R, Gilman A G. G proteins. *Trends Biochem Sci*, 1992, 17: 383–387
- 8 Freissmuth M, Casey P J, Gilman A G. G proteins control diverse pathways of transmembrane signaling. *FASEB J*, 1989, 3: 2125–2131
- 9 Simon M I, Strathmann M P, Gautam N. Diversity of G proteins in signal transduction. *Science*, 1991, 252: 802–808
- 10 Gilman A G. G proteins: Transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem*, 1987, 56: 615–649
- 11 Rodbell M. The role of hormone receptors and GTP-regulatory proteins in membrane transduction. *Nature*, 1980, 284: 17–22
- 12 Vernoud V, Yang Z, Nielsen E, et al. Analysis of the small GTPase gene superfamily of *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 2003, 131: 1191–1208
- 13 Joseph J. Ran at a glance. *J Cell Sci*, 2006, 119: 3481–3484
- 14 Izaurralde E, Kutay U, Vonkobe C, et al. The asymmetric distribution of the constituents of the Ran system is essential for transport into and out of the nucleus. *EMBO J*, 1997, 16: 6535–6547
- 15 Moore M S. Ran and nuclear transport. *J Biol Chem*, 1998, 273: 22857–22860
- 16 Bednenko J, Cingolani G, Gerace L. Importin β contains a COOH-terminal nucleoporin binding region important for nuclear transport. *J Cell Biol*, 2003, 162: 391–401
- 17 Reilly J F, Maher P A. Importin β -mediated nuclear import of fibroblast growth factor receptor: Role in cell proliferation. *J Cell Biol*, 2001, 152: 1307–1312
- 18 Herold A, Truant R, Wiegand H, et al. Determination of the functional domain organization of the importin α nuclear import factor. *J Cell Biol*, 1998, 143: 309–318
- 19 Ben-Efraim I, Gerace L. Gradient of increasing affinity of importin β for nucleoporins along the pathway of nuclear import. *J Cell Biol*, 2001, 152: 411–418
- 20 Lott K, Bhardwaj A, Mitrousis G, et al. The importin β binding domain modulates the avidity of importin β for the nuclear pore complex. *J Biol Chem*, 2010, 285: 13769–13780
- 21 Ciciarello M, Mangiacasale R, Thibier C, et al. Importin β is transported to spindle poles during mitosis and regulates Ran-dependent spindle assembly factors in mammalian cells. *J Cell Sci*, 2004, 117: 6511–6522
- 22 Ems-McClung S C, Zheng Y, Walczak C E. Importin α/β and Ran-GTP regulate XCTK2 microtubule binding through a bipartite nuclear localization signal. *Mol Biol Cell*, 2004, 15: 46–57
- 23 Hetzer M, Gruss O J, Mattaj I W. The Ran GTPase as a marker of chromosome position in spindle formation and nuclear envelope assembly. *Nat Cell Biol*, 2002, 4: 177–184
- 24 Zhang C, Clarke P R. Chromatin-independent nuclear envelope assembly induced by Ran GTPase in *Xenopus* egg extracts. *Science*, 2000, 288: 1429–1432
- 25 Harel A, Chan R C, Lachish-Zalait A, et al. Importin β negatively regulates nuclear membrane fusion and nuclear pore complex assembly. *Mol Biol Cell*, 2003, 14: 4387–4396
- 26 Ryan K J, McCaffery J M, Wentz S R. The Ran GTPase cycle is required for yeast nuclear pore complex assembly. *J Cell Biol*, 2003, 160: 1041–1053
- 27 Haluska F G, Housman D E. Recent advances in the molecular genetics of malignant melanoma. *Cancer Surv*, 1995, 25: 277–292

- 28 Yano A, Kodama Y, Koike A, et al. Interaction between methyl CpG-binding protein and Ran GTPase during cell division in tobacco cultured cells. *Ann Bot*, 2006, 98: 1179–1187
- 29 Kim S H, Arnold D, Lloyd A, et al. Antisense expression of an *Arabidopsis* Ran binding protein renders transgenic roots hypersensitive to auxin and alters auxin-induced root growth and development by arresting mitotic progress. *Plant Cell*, 2001, 13: 2619–2630
- 30 Himanen K, Boucheron E, Vanneste S, et al. Auxin-mediated cell cycle activation during early lateral root initiation. *Plant Cell*, 2002, 14: 2339–2351
- 31 Knee E M, Hangarter R P. Differential IAA dose response of the *axr1* and *axr2* mutants of *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 1996, 98: 320–324
- 32 Andrew W, Woodward, Bartel B. Auxin: Regulation, action, and interaction. *Ann Bot*, 2005, 95: 707–735
- 33 Stals H, Inzé D. When plant cells decide to divide. *Trends Plant Sci*, 2001, 6: 359–364
- 34 Zang A, Xu X, Neill S, et al. Overexpression of OsRAN2 in rice and *Arabidopsis* renders transgenic plants hypersensitive to salinity and osmotic stress. *J Exp Bot*, 2010, 61: 777–789
- 35 Chen N, Xu Y, Wang X, et al. OsRAN2, essential for mitosis, enhances cold tolerance in rice by promoting export of intranuclear tubulin and maintaining cell division under cold stress. *Plant Cell Environ*, 2011, 34: 52–64
- 36 Pay A, Resch K, Frohnmeyer H, et al. Plant RanGAPs are localized at the nuclear envelope in interphase and associated with microtubules in mitotic cells. *Plant J*, 2002, 30: 699–709
- 37 Zhao Q, Brkljacic J, Meier I. Two distinct interacting classes of nuclear envelope-associated coiled-coil proteins are required for the tissue-specific nuclear envelope targeting of *Arabidopsis* RanGAP. *Plant Cell*, 2008, 20: 1639–1651
- 38 Rose A, Meier I. A domain unique to plant RanGAP is responsible for its targeting to the plant nuclear rim. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 15377–15382
- 39 Patel S, Rose A, Meulia T, et al. *Arabidopsis* WPP-domain proteins are developmentally associated with the nuclear envelope and promote cell division. *Plant Cell*, 2004, 16: 3260–3273
- 40 Tamura K, Fukao Y, Iwamoto M, et al. Identification and characterization of nuclear pore complex components in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell*, 2010, 22: 4084–4097
- 41 Xu X M, Zhao Q, Rodrigo-Peirís T, et al. RanGAP1 is a continuous marker of the *Arabidopsis* cell division plane. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 18637–18642
- 42 Rodrigo-Peirís T, Xu X M, Zhao Q, et al. RanGAP is required for post-meiotic mitosis in female gametophyte development in *Arabidopsis thaliana*. *J Exp Bot*, 2011, 62: 2705–2714

Functions of the small GTPase protein Ran in cell cycle regulation

LIU PeiWei, QI Ming & REN HaiYun

Key Laboratory of Cell Proliferation and Regulation Biology of Ministry of Education, and College of Life Sciences, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

RAN (Ras-Related Nuclear Protein) is a small GTPase that hydrolyzes GTP and plays a role as a “molecular switch” in cells. According to research using yeast and vertebrate cells, the functions of Ran include two features: for one, controlling nuclear-cytoplasm transportation during the interphase stage, for another, mediating spindle assembly in the prophase and the rebuilding of nuclear-membranes during ana- and telophases. Although little is known about the function of Ran in higher plants, according to recent research in modal plants, Ran was found to control the cell cycle in several cell types. Particular research has indicated a relationship between Ran and the auxin signaling pathway. Consequently, the functions of the Ran proteins between different species are essentially conserved and show specificity.

Ran, cell cycle, nuclear-cytoplasm transportation, spindle assembly, auxin, Ran binding proteins

doi: 10.1360/972011-1206