



微管调控 GEF-H1 蛋白“隔离与释放”的结构基础及信号转导机制*

任锦启**

(中国科学院生物物理研究所生物大分子全国重点实验室, 北京 100101)

摘要 长期以来微管被视为细胞结构支架, 负责维持细胞形态、介导物质运输及驱动细胞分裂。过去 20 年的研究证实, 微管是细胞信号转导网络中高度动态且具有调控功能的主动参与者, 可通过多种方式调控细胞存活、分化等关键生理过程。然而, 微管骨架主动参与信号转导的具体分子机制仍有待深入阐明。近期, Michel O. Steinmetz 团队在《细胞》(*Cell*) 发表研究论文, 首次从结构层面揭示了微管通过“隔离与释放”鸟苷酸交换因子 GEF-H1 参与免疫反应的分子机制, 解答了微管介导信号转导的关键科学问题。该成果既为相关基础研究提供了理论与方法支撑, 也为肿瘤免疫治疗及靶向药物开发提供了全新思路与候选靶点。

关键词 细胞骨架, 微管, 隔离与释放, 信号转导

中图分类号 Q51, Q71

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0164

CSTR: 32369.14.pibb.20260164

微管作为真核生物的细胞骨架, 主要承担维持细胞形态、介导胞内运输及驱动细胞分裂等经典功能。然而, 微管在细胞内所形成的巨大界面体系常被忽视: 以分裂间期的细胞为例, 其微管骨架外表面总面积可达约 $1\ 000\ \mu\text{m}^2$, 与细胞膜表面积相当^[1]。考虑到微管的中空圆柱结构, 其内腔所提供的界面面积同样不可忽视, 约为外表面积的 56%。这种由内外表面构成的庞大界面, 为胞内分子的锚定、组装与信号交流提供了重要的空间基础。而在信号调控层面, 微管长期被视为信号通路的下游效应器, 通过响应外界机械与分子信号, 被动调整自身动力学特性与组装状态。但上述认知并不能完整揭示微管的真实生物学功能。过去 20 年间的大量研究证据表明, 微管是细胞信号转导网络中高度动态、不可或缺的主动参与者^[2]。

近期发表于《细胞》(*Cell*) 的题为 Structural basis of microtubule-mediated signal transduction 的研究论文, 展示了微管通过“隔离与释放”鸟苷酸交换因子 GEF-H1 介导细胞信号转导的研究工作^[3]。该研究阐明了 GEF-H1 蛋白如何通过特定结构域 C1 识别微管, 将微管的动态与信号活性直接

耦连。研究首次在原子水平揭示了微管作为时空信号传感与调控平台的分子基础, 在微管骨架和信号转导之间建立起关键的分子桥梁。

1 微管介导 GEF-H1 信号调控的发现与研究历程

GEF-H1 最初被鉴定为一种与微管相关的 Rac/Rho GTPases 鸟苷酸交换因子^[4]。后续研究表明, 结合微管时, GEF-H1 活性受到抑制; 而当其从微管解离后, 活性显著增强, 进而激活 RhoA 以及下游的信号通路^[5]。进一步研究确认, GEF-H1 是微管解聚诱导 RhoA 激活的核心开关。在分子水平上, GEF-H1 的抑制状态不仅依赖于其与微管晶格的直接作用, 还涉及与动力蛋白轻链 Tctex-1 的结合, 后者通过将其锚定在微管上协同维持其失活构象, 并在释放后参与调控细胞迁移、收缩及胞质分裂等关键过程^[6]。

* 北京市自然科学基金 (5242021) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64888853, E-mail: renjq231@163.com

收稿日期: 2026-03-31, 接受日期: 2026-05-30

GEF-H1 介导的微管-RhoA 信号通路已被广泛证实参与树突状细胞活化、抗肿瘤免疫及肿瘤侵袭等重要生理与病理过程^[7-8]，表明其是连接微管骨架与多条信号通路的关键枢纽。然而，目前关于 GEF-H1 与微管的相互作用模式仍存在争议。有研究认为其依赖衔接蛋白定位于微管；但亦有证据提示其可直接结合微管。因此，微管晶格究竟如何结合并调控 GEF-H1 活性，进而精确控制 RhoA 信号通路的分子机制仍有待阐明。

2 微管动态性与信号“感知”耦合的分子密码：C1结构域的跨原丝结合模式

Steinmetz 团队在其研究中率先证实 GEF-H1 蛋白可与微管直接结合，并进一步鉴定出其 C1 结构域是介导该相互作用的关键结构域。后续的冷冻电镜结构研究显示，C1 结构域以一种独特的方式结

合于微管外表面：其结合位点同时跨越同一 α/β 微管蛋白二聚体内部界面（intra-dimer）以及相邻原丝之间的界面（inter-protofilament），以楔子形式嵌入微管晶格（图 1a, b）。这种楔入式的结合模式赋予 C1 结构域对微管晶格整体构象的高度敏感性。这一结构特征为理解微管机械信号转导提供了重要启示：当微管在细胞内承受弯曲、拉伸、扭转等机械应力时，其晶格构象会发生相应的细微改变，而 GEF-H1 蛋白的 C1 结构域依托上述独特结合模式，可精准感知并识别微管的力学特性与结构状态，进而触发微管对 GEF-H1 从隔离到释放的调控过程，实现将微管动力学信息向下游信号的转化与输出（图 1c, d）。值得注意的是，GEF-H1 蛋白的 C1 结构域的微管结合模式与 CH 结构域、CKK 结构域的微管结合方式具有相似性。这也暗示了 CH、CKK 结构域可能同样可作为感知微管动态变化的分子密码，参与微管介导的信号转导调控。

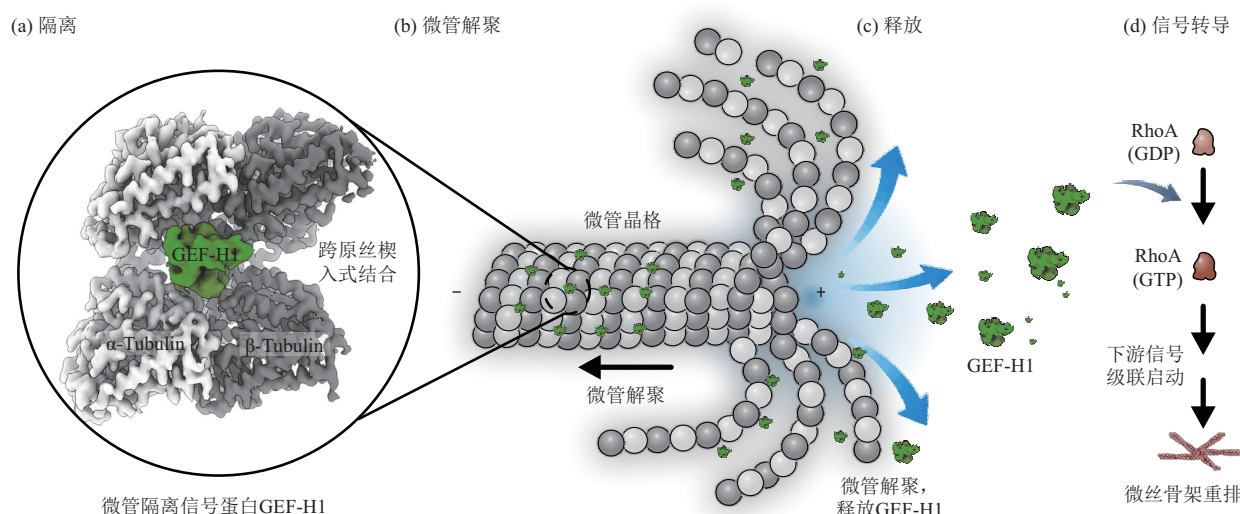


Fig. 1 Schematic model of the “sequestration and release” mechanism in microtubule-mediated signal transduction

图1 微管介导的信号转导中“隔离与释放”机制的模式图

(a) GEF-H1 蛋白通过 C1 结构域同时跨越同一 α/β 微管蛋白二聚体内部界面以及相邻原丝之间的界面，以楔入方式结合于微管晶格。(b) 该结合模式使信号蛋白被锚定并隔离于微管晶格中。(c) 伴随微管发生解聚，结合的信号分子被释放至胞质。(d) 胞质中的信号分子进而激活 RhoA 信号通路，启动下游信号转导。

3 C1结构域作为微管介导信号转导的通用识别模块

该研究另一个重要发现，是将研究范围拓展至 AKAP13、RASSF1A、RAF-1 等多个含 C1 结构域的信号蛋白。研究发现，其中多个 C1 结构域均具

备直接结合微管的能力。尽管不同蛋白质的 C1 结构域与微管的结合模式存在细微差异，但均遵循“微管结合抑制活性、解聚释放激活信号”的调控逻辑。由此表明，C1 结构域是微管调控多种信号蛋白的通用模块。这一发现解答了长期以来领域内关于多种信号蛋白如何与微管相互作用并受其调控

的基础性问题, 从概念层面重新界定微管是兼具信号接收者与信号通路介导者双重身份的时空信号传感器。

4 微管作为“时空信号传感器”的调控机制

早在1999年, 就有研究者提出微管参与信号转导的几种模式: 隔离与释放信号分子、介导信号分子的定向运输, 以及为蛋白质相互作用提供物理支架^[1], 这些早期发现初步构建了微管作为胞内信号调控元件的功能框架。随着研究的深入, 发现微管的动力学特征不仅受到上游信号的精密调控, 还能通过微管蛋白的翻译后修饰等方式, 反向调节信号转导的效率与极化分布, 从而驱动胞内信号的精准传递与整合。在此基础上, Steinmetz团队的研究进一步阐明, 微管并非被动响应信号的下游元件, 而是能通过晶格构象变化及GEF-H1 C1结构域的特异性结合, 整合生化、机械等多维度上游信号, 精准调控信号蛋白的亚细胞定位与活性, 实现对细胞分化、迁移、免疫活化等过程的时空调控, 为“微管是细胞信号转导的主动参与者”这一学术观点提供了直接的结构生物学证据。

5 潜在的应用价值: 为靶向药物研发提供新靶点和新思路

从临床转化的角度看, 这一发现为解释靶向微管药物的临床悖论以及优化治疗手段提供了关键线索。传统观点认为, 紫杉醇等微管靶向化疗药物主要通过调控微管动力学特性, 抑制癌细胞的快速增殖。但临床数据显示, 这类药物对增殖缓慢的肿瘤同样具有治疗效果^[9]。结合Steinmetz团队的发现不难理解, 靶向微管的化疗药物通过干扰微管的动

态不稳定性与结构完整性, 除了阻断细胞有丝分裂进程, 还能深刻重塑胞内信号转导的时空组织模式。这些研究表明, 微管与信号蛋白相互作用的界面可能具有一定的潜在干预价值。但目前相关认识仍主要基于机制研究, 其在药物开发中的实际应用前景仍需更多实验和药理学证据进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Gundersen G G, Cook T A. Microtubules and signal transduction. *Curr Opin Cell Biol*, 1999, **11**(1): 81-94
- [2] Logan C M, Menko A S. Microtubules: evolving roles and critical cellular interactions. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, **244**(15): 1240-1254
- [3] Choi S R, Blum T B, Giono M, *et al.* Structural basis of microtubule-mediated signal transduction. *Cell*, 2026, **189**(2): 461-477.e16
- [4] Ren Y, Li R, Zheng Y, *et al.* Cloning and characterization of GEF-H1, a microtubule-associated guanine nucleotide exchange factor for Rac and Rho GTPases. *J Biol Chem*, 1998, **273**(52): 34954-34960
- [5] Krendel M, Zenke F T, Bokoch G M. Nucleotide exchange factor GEF-H1 mediates cross-talk between microtubules and the actin cytoskeleton. *Nat Cell Biol*, 2002, **4**(4): 294-301
- [6] Meiri D, Marshall C B, Greeve M A, *et al.* Mechanistic insight into the microtubule and actin cytoskeleton coupling through dynein-dependent RhoGEF inhibition. *Mol Cell*, 2012, **45**(5): 642-655
- [7] Kashyap A S, Fernandez-Rodriguez L, Zhao Y, *et al.* GEF-H1 signaling upon microtubule destabilization is required for dendritic cell activation and specific anti-tumor responses. *Cell Rep*, 2019, **28**(13): 3367-3380.e8
- [8] Leguay K, Kent O A. Dynamic coupling of MAPK signaling to the guanine nucleotide exchange factor GEF-H1. *OncoTargets Ther*, 2025, **18**: 147-159
- [9] Giannakakou P, Robey R, Fojo T, *et al.* Low concentrations of paclitaxel induce cell type-dependent p53, p21 and G1/G2 arrest instead of mitotic arrest: molecular determinants of paclitaxel-induced cytotoxicity. *Oncogene*, 2001, **20**(29): 3806-3813

Structural Basis of Microtubule-regulated “Sequestration and Release” of GEF-H1 in Signal Transduction*

REN Jin-Qi**

(State Key Laboratory of Biomacromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Microtubules have long been regarded as structural scaffolds that maintain cell shape, mediate intracellular transport, and drive cell division. Over the past two decades, this view has shifted, with accumulating evidence demonstrating that microtubules are dynamic and active participants in cellular signaling networks, regulating key physiological processes such as cell survival and differentiation through multiple mechanisms. Recently, the team led by Michel O. Steinmetz reported in *Cell* the first structural elucidation of how microtubules regulate immune responses by “sequestering and releasing” the guanine nucleotide exchange factor GEF-H1 protein. This work addresses a central question in microtubule-mediated signal transduction, provides a conceptual and methodological framework for basic research, and offers new targets and strategies for cancer immunotherapy and targeted drug development.

Key words cytoskeleton, microtubules, sequestration and release, signal transduction

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0164

CSTR: 32369.14.pibb.20260164

* This work was supported by a grant from the Beijing Natural Science Foundation (5242021).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-64888853, E-mail: renjq231@163.com

Received: March 31, 2026 Accepted: May 30, 2026