

肌动蛋白结构与生物学功能的研究进展

刘瑞姣 Abdulrahman A.A. Amer 高兴华 陈洪铨 齐瑞群*

(中国医科大学附属第一医院, 教育部免疫皮肤病学重点实验室, 沈阳 110001)

摘要 肌动蛋白是真核生物中表达最丰富的蛋白质之一, 分布于整个细胞, 肌动蛋白聚合形成微丝, 微丝参与细胞众多的生物学过程。随着对肌动蛋白生物学特性研究的不断深入, 它在分子生物学等方面的应用受到研究者的广泛关注。该文从分子生物学水平对肌动蛋白的结构、装配动力学以及生物学功能进行系统综述。

关键词 肌动蛋白; 结构; 装配; 生物学功能

Advances in Research on the Structure and Biological Function of Actin

LIU Ruijiao, Abdulrahman A.A. Amer, GAO Xinghua, CHEN Hongduo, QI Ruiqun*

(The First Hospital of China Medical University,

Ministry of Education Key Laboratory of Immunodermatology, Shenyang 110001, China)

Abstract Actin is one of the most abundant proteins in eukaryotes, distributed throughout the cell. Microfilaments are formed by the polymerization of actin, which are involved in numerous biological processes of cells. With the development of the study on the biological characteristics of actin, its application in molecular biology has attracted much attention. In this paper, the structure, assembly dynamics and biological functions of actin are reviewed from the molecular level.

Keywords actin; structure; assembly; biological function

肌动蛋白(actin)广泛分布于生物界, 存在于除线虫精子以外的几乎所有真核细胞中。细胞骨架是维持细胞形态并参与各种重要细胞活动的, 由纤维蛋白组成的复杂网络, 细胞骨架主要由微丝、微管、中间丝三种结构构成, 肌动蛋白聚合形成微丝^[1]。肌动蛋白的结构和功能与机体组织器官的生长发育密切相关, 例如, 哺乳动物的减数分裂过程高度依赖于完整的微丝网络^[2]。在伤口愈合过程中, 创面周围的上皮细胞形成动态的肌动蛋白突起和收缩的肌动球蛋白索, 这些创口边缘组装的肌动蛋白结构驱动创面闭合^[3]。在肿瘤细胞中, 侵入性伪足是一种由肌动蛋白参与形成的细胞膜表面突起性结构, 可以降解

细胞外基质, 使得肿瘤细胞能够穿透基底膜, 进而侵袭和向远处转移^[4]。可以看到, 肌动蛋白在个体发育和疾病发生中发挥重要作用, 本文将对近几年肌动蛋白结构、装配动力学以及肌动蛋白对细胞的凋亡、增殖、迁移、吞噬、免疫调节等方面的影响进行综述。

1 肌动蛋白结构

Actin是一类形成微丝的多功能蛋白, 具有高度保守性, 分子量约为42 kDa, 存在于几乎所有的真核细胞中^[5]。目前已经鉴定出三组主要的肌动蛋白亚型, 分别为 α -、 β 和 γ , 其中 α -actin存在于肌肉(α -骨骼肌、 α -心肌、 α -动脉平滑肌)细胞中, 是收缩装置的

收稿日期: 2020-05-12 接受日期: 2020-06-28

国家自然科学基金(批准号: 81673070)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18204027799, E-mail: xiaoqiliumin@163.com

Received: May 12, 2020 Accepted: June 28, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81673070)

*Corresponding author. Tel: +86-18204027799, E-mail: xiaoqiliumin@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5371>

表1 肌动蛋白装配影响因子

Table 1 Actin assembly impact factors

肌动蛋白相关蛋白 Actin-related proteins	功能 Function	参考文献 Reference
Profilin	Bind to the actin ADP monomers to promote the conversion of ADP into ATP, and promote the assembly of actin monomers on the barbed/positive ends of microfilaments	[12]
Thymosin β -4	Bind to G-actin-ATP and inhibit the assembly of actin monomers on the pointed/negative ends of microfilament. Impede the depolymerization of microfilaments by inhibiting the activity of cofilin	[13]
Cofilin	Bind to actin ADP monomers to prevent the conversion to actin ATP monomers and inhibit the assembly of actin monomers	[14]
CapZ protein	Bind with actin cover the ends of microfilaments after assembly, impede the addition or loss of actin monomers to stabilize them	[5]
Arp2/3 complex	A nucleating factor, stimulate actin polymerization, mimic a G-actin dimer in order to stimulate the nucleation (or formation of the first trimer) of monomeric G-actin, bind to actin filaments at 70 degrees to form new actin branches off existing actin filaments after being activated by WASP	[15]
Wiskott-Aldrich syndrome	Rac1 and Cdc42 stimulate the formation of ARP2/3 complex through WASP/WAVE family members and WIPs	[16]

主要成分; β -actin和 γ -actin主要存在于非肌肉(β -细胞质、 γ -细胞质、 γ -肠壁平滑肌)细胞中, 作为细胞骨架的组成部分和细胞内部运动的介质^[6]。Actin在细胞内有两种形式, 一种是单体的球形分子, 被称为球状肌动蛋白(globular actin, G-actin); 另一种是球状肌动蛋白的多聚体, 被称为纤丝状肌动蛋白(fibrous actin, F-actin), 即微丝, 两种形式在一定生理条件下相互转换^[7]。在不同种类的细胞, 或在细胞的不同部位, 不同的微丝结合蛋白使微丝具有不同的作用, 如形成应力纤维、板状伪足、丝状伪足、黏着斑、微绒毛、胞质分裂环等。

G-actin是由一条多肽链构成的球形分子, 分子量为43 kDa, 由375个氨基酸残基组成。通过X射线研究G-actin晶体结构显示, 每个G-actin都是由裂缝分开的2个叶片组成; 当裂隙中含有ATP时, G-actin通过特异性位点结合ATP和二价离子(主要是 Mg^{2+})。同时, 从G-actin的带状晶体模型中可以看到4个亚结构域、N末端、C末端以及ATP键的位置, 具有暴露其ATP结合位点的肌动蛋白亚基的一端称为尖头端, 也称为“负极端”; 另一端则称为倒钩端, 也称为“正极端”^[8]。

F-actin是由两条线性排列的肌动蛋白链聚合形成的双链螺旋、扭链式纤维状结构, 直径约为7 nm, 螺距约为36 nm^[9]。通过一个单体上的倒钩端和下一个单体的尖头端之间的精确接触点连接, 所有微丝的亚基指向同一端, 所以, 肌动蛋白聚合物被认为是具有极性结构的。在生理条件下, G-actin需要通过结合ATP这一必须的过程转化为F-actin^[7]。

2 肌动蛋白的装配动力学

肌动蛋白的装配动力学就是G-actin转化为F-actin的聚合机理, 也被称为微丝的组装过程, 包括成核期、延长期和平衡期^[10]。在成核阶段, 单体肌动蛋白形成二聚体后并不稳定, 易被水解, 当二聚体通过聚合后形成三聚体后, 结构趋于稳定, 即核心形成。进入延长期后, 单体肌动蛋白快速从核心两端添加上去, 逐渐形成肌动蛋白丝。由于微丝具有极性, 在正常生理状态下, 微丝正端的肌动蛋白单体多与ATP结合, 且结合比较稳定, 因此微丝正极端不断组装肌动蛋白单体, 则不断聚集延长; 而微丝负极端的肌动蛋白单体则多数与ADP结合, 结合较为不稳定, 容易发生解离。但随着肌动蛋白单体不断的减少, 当微丝正极端聚合的速度与负极端解聚的速度相同时, 到达一个相对稳定的状态, 微丝的长度保持不变^[11]。这些过程涉及到一些肌动蛋白相关蛋白, 这些蛋白有助于肌动蛋白的稳定、聚合和解聚(表1)^[5,12-16]。

与DNA等聚合物通过共价键结合在一起不同, 肌动蛋白丝的单体通过较弱的键结合在一起, 但弱键的优点是微丝末端可以相对容易地加入或释放单体, 这意味着微丝可以迅速响应环境刺激而改变细胞结构, 快速重塑自身, 这种生理生化机制被称为“装配动力学”^[17]。

3 肌动蛋白的生物学功能

肌动蛋白形成的微丝是真核细胞骨架重要组成部分, 肌动蛋白参与细胞连接和细胞形状的建立

和维持、囊泡和细胞器运动、细胞信号传导等诸多重要的细胞过程,然而肌动蛋白的作用不仅限于此,它可介导吞噬杯的形成,调节细胞的吞噬功能;肌动蛋白可参与免疫突触的形成,影响T细胞功能以及参与肿瘤细胞免疫逃逸;此外,肌动蛋白对细胞的凋亡、增殖和迁移等生物学功能也有着重要的影响。

3.1 肌动蛋白与细胞凋亡

肌动蛋白是半胱天冬酶(cysteine aspartic acid specific protease, caspase)作用的底物,在细胞程序性死亡过程中, caspase-3在体内将肌动蛋白降解为15 kDa和31 kDa 2个小分子片段,而且降解后的2个片段不能重新聚合,这一过程破坏细胞活力,最终导致细胞凋亡^[18]。

YIN等^[19]在研究中发现, CryAB(α B-crystallin)的过表达显著减少了热应激引起的F-actin在H9C2心肌细胞中聚集,通过减少F-actin的表达,调节细胞周期,防止caspase介导的细胞凋亡,从而稳定细胞骨架。FANG等^[20]在体外模拟心肌缺血/再灌注损伤时发现,肌球蛋白II抑制剂减弱了肌球蛋白II- α -actin复合物诱导的肌动球蛋白收缩力,并通过抑制caspase-3表达,来减少心肌细胞的凋亡。

3.2 肌动蛋白与细胞增殖

有丝分裂是真核生物最普遍的增殖方式,在有丝分裂末期,真菌和动物细胞显著重组其肌动蛋白细胞骨架,形成由肌动蛋白、肌凝蛋白及其他蛋白质共同参与构成的收缩环,在细胞分裂过程中,收缩环慢慢收缩,把1个母细胞分成2个子细胞^[21]。

XU等^[22]研究发现,血管紧张素II通过上调MicroRNA-27a的水平,直接抑制 α -平滑肌肌动蛋白表达,从而导致血管平滑肌细胞的增殖和迁移能力增强。皮层肌动蛋白(cortactin, CTTN)在头颈部鳞状细胞癌、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)等多种肿瘤中过表达,可以作为肿瘤转移的生物标志物,ZHANG等^[23]研究发现,CTTN在体外促进CRC细胞增殖,在体内促进CRC移植瘤生长。

3.3 肌动蛋白与细胞迁移

细胞迁移的发生需要与细胞运动相协调的肌动蛋白重排:肌动蛋白重排形成的丝状伪足、板状伪足及黏着斑等,驱使细胞迁移^[24]。研究发现,RhoGTP酶家族成员是调节肌动蛋白细胞骨架的关键调节分子,其中,RhoA、Rac1和Cdc42研究最为广泛,在细胞形态学发生、细胞黏附、细胞迁移与运

动等方面的具有重要的调控作用^[25]。在众多调节肌动蛋白表达的机制中,靶向RhoA/ROCK信号通路是目前肿瘤转移研究中的热点之一,人类很多肿瘤中都发现了Rho/ROCK信号通路成分的表达异常^[26]。研究表明,ROCK1和RhoA的过表达与癌症的进展有关,是决定癌细胞运动和侵袭表型的关键因素^[27]。

TANG等^[28]研究发现,长链非编码RNA可以直接调控细胞骨架,也可通过RhoA/ROCK信号影响细胞骨架,在肿瘤增殖、迁移和肿瘤进展过程中具有重要作用。ZENG等^[29]研究发现,SEPT(septin)是一类具有GTPase活性的细胞骨架蛋白,SEPT9_i1与乳腺肿瘤的发生和细胞迁移增强有关。SEPT9_i1通过激活RhoA/ROCK1通路,影响局灶黏连和肌动蛋白细胞骨架调控,诱导乳腺癌细胞异常迁移,预测SEPT9可作为预防肿瘤转移的新治疗靶点。

3.4 肌动蛋白与细胞吞噬

巨噬细胞在吞噬外来颗粒物及病原微生物中发挥了重要的作用,研究发现,巨噬细胞的吞噬功能与肌动蛋白密切相关,主要受到TLR4-PI3K-Rac1信号通路或PI3K-Akt信号通路的调节,信号通路被激活后,肌动蛋白重排,影响F-actin的形成和极化,进而影响吞噬杯和伪足的生成,从而调节巨噬细胞的吞噬功能^[30-31]。

MARTINS等^[32]研究发现,抑制巨噬细胞肌动蛋白细胞骨架动态变化,可以降低其吞噬功能。另有研究发现,衰老的巨噬细胞微丝聚合减少,吞噬功能较正常组细胞降低^[33]。这些研究提示,肌动蛋白细胞骨架改变影响细胞吞噬功能。

3.5 肌动蛋白重构与T细胞免疫调节

肌动蛋白重构参与T细胞免疫突触形成。在T细胞免疫应答过程中,T细胞受体(T cell receptor, TCR)需要与抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)表面的抗原接触,这一过程依赖于特异性的细胞间连接结构,称为“免疫突触(immune synapse, IS)”^[34]。IS在维持TCR信号、稳定黏附、调节胞吐作用和内吞作用等方面发挥重要作用^[35-36]。

肌动蛋白的重构参与T细胞功能的调节。NA等^[37]研究表明, TAGLN2通过抑制肌动蛋白的解聚,维持肌动蛋白在IS中的含量,增强T细胞反应。RITTER等^[38]研究表明,肌动蛋白在免疫突触处的恢复影响细胞毒性T淋巴细胞的杀伤功能。JANKOWSKA等^[34]研究表明,完整的T细胞激活需要来自多个受体

表2 肌动蛋白亚型基因突变与疾病

Table 2 Gene mutations of actin subtypes and diseases

突变基因 Mutant gene	肌动蛋白类型 Actin type	疾病 Disease	参考文献 References
<i>ACTA1</i>	Skeletal striated muscle	Three forms of myopathy: type 3 nemaline myopathy, CM (congenital myopathy) with an excess of thin myofilaments, CMFTD (congenital myopathy with fibre type disproportion)	[42]
<i>ACTA2</i>	Smooth muscle tissue	Thoracic aortic aneurisms	[43]
<i>ACTC1</i>	Cardiac muscle	Type 1R dilated cardiomyopathy, type 1I hypertrophic cardiomyopathy, certain defects of the atrial septum	[44-45]
<i>ACTG2</i>	Intestinal muscles	Visceral myopathy: megacystis-microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome, chronic intestinal pseudo-obstruction	[46]
<i>ACTG1</i>	Cytoskeleton	Various types of congenital hearing loss: autosomal dominant hearing loss (DFNA20/26)	[47]
<i>ACTB</i>	Cytoskeleton	Dystonia-deafness syndrome	[48]

—配体对的信号进行协调,与配体结合的整合素通过结合踝蛋白和黏着斑蛋白,参与肌动蛋白细胞骨架网络,并通过在IS中抑制免疫突触的肌动蛋白流动,来调节TCR信号事件。

3.6 肌动蛋白重构与免疫逃逸

细胞毒性淋巴细胞介导的癌细胞杀伤的一个基本过程是在免疫细胞与其预期目标之间形成IS^[36]。细胞连接间可以形成不同类型的IS,IS可以执行多种功能,包括定向分泌细胞因子或以裂解靶细胞为目标的溶出颗粒。溶出颗粒(如穿孔素、颗粒酶)的起始、形成和分泌位于细胞毒淋巴细胞和癌细胞之间,与IS细胞毒淋巴细胞侧的肌动蛋白细胞骨架的重构密切相关^[35,39]。同时,癌细胞的肌动蛋白细胞骨架在免疫细胞攻击时也会迅速重构,重构之后,癌细胞可以改变IS的活动,并导致癌症免疫逃逸^[40]。

WURZER等^[41]研究确定了肌动蛋白重构在乳腺癌细胞抵抗NK细胞介导的杀伤中的关键作用,发现具有耐药性的乳腺癌细胞和NK细胞之间的IS在肿瘤细胞侧肌动蛋白显著积聚,肌动蛋白动态变化与乳腺癌细胞对NK细胞介导的细胞杀伤的抵抗相关,阐明癌症免疫逃逸的潜在分子机制。

3.7 肌动蛋白基因突变与疾病

大多数哺乳动物拥有六种不同的编码肌动蛋白的基因,其中,两种编码细胞骨架(*ACTB*和*ACTG1*),其他四种编码涉及骨骼肌(*ACTA1*)、平滑肌组织(*ACTA2*)、肠肌(*ACTG2*)和心肌(*ACTC1*),不同肌动蛋白亚型的突变会导致一系列疾病(表2)^[42-48]。

4 结语

近年来,通过采用细胞生物学的相关技术,研究者对肌动蛋白的相关特性展开了越来越多的研究,同时也证明了肌动蛋白在细胞生命过程中的重要作用,肌动蛋白的结构、功能与机体组织器官生长发育及疾病密切相关。随着实验技术的进步,利用CRISPR/Cas9基因编辑技术,可以在细胞或整体动物水平敲除微丝及其相关蛋白,研究微丝功能的变化^[49]。利用基于荧光观察的超分辨率随机光学重建显微镜,我们也可以更精准、更清晰地观察微丝及其相互作用蛋白的3D超微结构^[50]。基于类器官的3D培养系统,通过荧光标记actin并结合显微技术,我们可以在体外研究微丝在整体器官水平的功能和分子调控机制^[51]。我们要结合这些新技术新方法,进一步研究肌动蛋白的动态调节和分子调控机制,甚至是探索肌动蛋白尚未发现的结构和功能。

参考文献 (References)

- [1] VOGL A W, GUTTMAN J A. An introduction to actin and actin-rich structures [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2018, 301(12): 1986-90.
- [2] COTICCHIO G, DAL CANTO M, MIGNINI RENZINI M, et al. Oocyte maturation: gamete-somatic cells interactions, meiotic resumption, cytoskeletal dynamics and cytoplasmic reorganization [J]. *Human Reproduction Update*, 2015, 21(4): 427-54.
- [3] MATSUBAYASHI Y, COULSON-GILMER C, MILLARD T H. Endocytosis-dependent coordination of multiple actin regulators is required for wound healing [J]. *J Cell Biol*, 2015, 210(3): 419-33.
- [4] HOSHINO D, BRANCH K M, WEAVER A M. Signaling inputs to invadopodia and podosomes [J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 14):

- 2979-89.
- [5] KUHN S, MANNHERZ H G. Actin: structure, function, dynamics, and interactions with bacterial toxins [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 399: 1-34.
- [6] SMALL J V, STRADAL T, VIGNAL E, et al. The lamellipodium: where motility begins [J]. *Trends Cell Biol*, 2002, 12(3): 112-20.
- [7] SCIPION C P M, GHOSHDASTIDER U, FERRER F J, et al. Structural evidence for the roles of divalent cations in actin polymerization and activation of ATP hydrolysis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(41): 10345-50.
- [8] 刘妍, 潘丽, 秦贵信. 肌动蛋白结构及生物学功能的研究进展 [J]. *中国畜牧杂志* (LIU Y, PAN L, QIN G X. *Advances in structure and biological function of actin* [J]. *Chinese Journal of Animal Science*), 2020, 56(1): 34-8.
- [9] SAUNDERS M G, TEMPKIN J, WEARE J, et al. Nucleotide regulation of the structure and dynamics of G-actin [J]. *Biophys J*, 2014, 106(8): 1710-20.
- [10] DOMINGUEZ R, HOLMES K C. Actin structure and function [J]. *Annu Rev Biophys*, 2011, 40: 169-86.
- [11] 吴聪颖. 微丝的基本性质与细胞核肌动蛋白 [J]. *中国细胞生物学学报* (WU C Y. *Basic properties of actin filaments and nuclear actin* [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*), 2019, 41(3): 381-6.
- [12] SUAREZ C, CARROLL R T, BURKE T A, et al. Profilin regulates F-actin network homeostasis by favoring formin over Arp2/3 complex [J]. *Dev Cell*, 2015, 32(1): 43-53.
- [13] BELSKY J B, RIVERS E P, FILBIN M R, et al. Thymosin beta 4 regulation of actin in sepsis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(sup1): 193-7.
- [14] OSTROWSKA Z, MORACZEWSKA J. Cofilin: a protein controlling dynamics of actin filaments [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2017, doi: 10.5604/01.3001.0010.3818.
- [15] ROTTNER K, STRADAL T E. How distinct Arp2/3 complex variants regulate actin filament assembly [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(1): 1-3.
- [16] BONFIM-MELO A, FERREIRA É R, MORTARA R A. Rac1/WAVE2 and Cdc42/N-WASP participation in actin-dependent host cell invasion by extracellular amastigotes of *Trypanosoma cruzi* [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 360.
- [17] JANMEY P A, BUCKI R, RADHAKRISHNAN R. Regulation of actin assembly by PI(4,5)P2 and other inositol phospholipids: an update on possible mechanisms [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(2): 307-14.
- [18] MASHIMA T, NAITO M, NOGUCHI K, et al. Actin cleavage by CPP-32/apopain during the development of apoptosis [J]. *Oncogene*, 1997, 14(9): 1007-12.
- [19] YIN B, TANG S, XU J, et al. CRYAB protects cardiomyocytes against heat stress by preventing caspase-mediated apoptosis and reducing F-actin aggregation [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2019, 24(1): 59-68.
- [20] FANG L, FAN X, ZHANG Y, et al. Inhibition of myosin IIA-actin interaction prevents ischemia/reperfusion induced cardiomyocytes apoptosis through modulating PINK1/Parkin pathway and mitochondrial fission [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 271: 211-8.
- [21] BALASUBRAMANIAN M K, BI E, GLOTZER M. Comparative analysis of cytokinesis in budding yeast, fission yeast and animal cells [J]. *Curr Biol*, 2004, 14(18): R806-18.
- [22] XU M M, DENG H Y, LI H H. MicroRNA-27a regulates angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration by targeting alpha-smooth muscle-actin *in vitro* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(4): 973-7.
- [23] ZHANG X, LIU K, ZHANG T, et al. Cortactin promotes colorectal cancer cell proliferation by activating the EGFR-MAPK pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1541-54.
- [24] JACQUEMET G, HAMIDI H, IVASKA J. Filopodia in cell adhesion, 3D migration and cancer cell invasion [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 36: 23-31.
- [25] SIT S T, MANSER E. Rho GTPases and their role in organizing the actin cytoskeleton [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 5): 679-83.
- [26] LI H, PEYROLLIER K, KILIC G, et al. Rho GTPases and cancer [J]. *BioFactors*, 2014, 40(2): 226-35.
- [27] HAGA R B, RIDLEY A J. Rho GTPases: regulation and roles in cancer cell biology [J]. *Small GTPases*, 2016, 7(4): 207-21.
- [28] TANG Y, HE Y, ZHANG P, et al. LncRNAs regulate the cytoskeleton and related Rho/ROCK signaling in cancer metastasis [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 77.
- [29] ZENG Y, CAO Y, LIU L, et al. SEPT9_i1 regulates human breast cancer cell motility through cytoskeletal and RhoA/FAK signaling pathway regulation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 720.
- [30] FREEMAN S A, GRINSTEIN S. Phagocytosis: receptors, signal integration, and the cytoskeleton [J]. *Immunol Rev*, 2014, 262(1): 193-215.
- [31] FERREIRA B L, FERREIRA É R, BONFIM-MELO A, et al. *Trypanosoma cruzi* extracellular amastigotes selectively trigger the PI3K/Akt and Erk pathways during HeLa cell invasion [J]. *Microbes Infect*, 2019, 21(10): 485-9.
- [32] MARTINS R, MAIER J, GORKI A D, et al. Heme drives hemolysis-induced susceptibility to infection via disruption of phagocyte functions [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(12): 1361-72.
- [33] LI Z, JIAO Y, FAN E K, et al. Aging-impaired filamentous actin polymerization signaling reduces alveolar macrophage phagocytosis of bacteria [J]. *J Immunol*, 2017, 199(9): 3176-86.
- [34] JANKOWSKA K I, WILLIAMSON E K, ROY N H, et al. Integrins modulate T cell receptor signaling by constraining actin flow at the immunological synapse [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 25.
- [35] DIECKMANN N M, FRAZER G L, ASANO Y, et al. The cytotoxic T lymphocyte immune synapse at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(15): 2881-6.
- [36] DUSTIN M L. The immunological synapse [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(11): 1023-33.
- [37] NA B R, KIM H R, PIRAGYTE I, et al. TAGLN2 regulates T cell activation by stabilizing the actin cytoskeleton at the immunological synapse [J]. *J Cell Biol*, 2015, 209(1): 143-62.
- [38] RITTER A T, KAPNICK S M, MURUGESAN S, et al. Cortical actin recovery at the immunological synapse leads to termination of lytic granule secretion in cytotoxic T lymphocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(32): E6585-94.
- [39] PAHL J, CERWENKA A. Tricking the balance: NK cells in anti-cancer immunity [J]. *Immunobiology*, 2017, 222(1): 11-20.
- [40] WURZER H, HOFFMANN C, AL ABSI A, et al. Actin cytoskeleton straddling the immunological synapse between cytotoxic lymphocytes and cancer cells [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 463.
- [41] AL ABSI A, WURZER H, GUERIN C, et al. Actin cytoskeleton remodeling drives breast cancer cell escape from natural killer-mediated cytotoxicity [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(19): 5631-43.

- [42] KAINDL A M, RÜSCHENDORF F, KRAUSE S, et al. Missense mutations of ACTA1 cause dominant congenital myopathy with cores [J]. *J Med Genet*, 2004, 41(11): 842-8.
- [43] GUO D C, PANNU H, TRAN-FADULU V, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections [J]. *Nat Genet*, 2007, 39(12): 1488-93.
- [44] DESPOND E A, DAWSON J F. Classifying cardiac actin mutations associated with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 405.
- [45] FRANK D, YUSUF RANGREZ A, FRIEDRICH C, et al. Cardiac α -Actin (ACTC1) gene mutation causes atrial-septal defects associated with late-onset dilated cardiomyopathy [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2019, 12(8): e002491.
- [46] ASSIA BATZIR N, KISHOR BHAGWAT P, LARSON A, et al. Recurrent arginine substitutions in the ACTG2 gene are the primary driver of disease burden and severity in visceral myopathy [J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(3): 641-54.
- [47] VAN WIJK E, KRIEGER E, KEMPERMAN M H, et al. A mutation in the gamma actin 1 (ACTG1) gene causes autosomal dominant hearing loss (DFNA20/26) [J]. *J Med Genet*, 2003, 40(12): 879-84.
- [48] FREITAS J L, VALE T C, BARSOTTINI O G P, et al. Expanding the phenotype of dystonia-deafness syndrome caused by ACTB gene mutation [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2020, 7(1): 86-7.
- [49] BEYER T, BOLZ S, JUNGER K, et al. CRISPR/Cas9-mediated genomic editing of Cluap1/IFT38 reveals a new role in actin arrangement [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2018, 17(7): 1285-94.
- [50] LOMBARDO A T, NELSON S R, KENNEDY G G, et al. Myosin Va transport of liposomes in three-dimensional actin networks is modulated by actin filament density, position, and polarity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(17): 8326-35.
- [51] GOLDSPINK D A, MATTHEWS Z J, LUND E K, et al. Immuno-fluorescent labeling of microtubules and centrosomal proteins in *ex vivo* intestinal tissue and 3D *in vitro* intestinal organoids [J]. *J Vis Exp*, 2017, (130): 56662.