

文章编号: 1004-0374(2012)01-0013-06

肌动蛋白解聚因子/cofilin功能的研究进展

徐 阳, 原丽平, 陈金铃, 黄晓红*

(福建师范大学生命科学学院, 福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350108)

摘 要: 肌动蛋白解聚因子 (actin depolymerizing factor, ADF)/cofilin 家族是一类肌动蛋白结合蛋白, 它们通过切断肌动蛋白纤丝并结合到肌动蛋白单体上, 在重塑肌动蛋白骨架中发挥重要作用。就 ADF/cofilin 家族的结构特点、调控肌动蛋白动力学的机制及其功能的最新研究进展做一简要综述, 并指出了目前在 ADF/cofilin 功能研究方面的不足和尚需解决的问题。

关键词: ADF/cofilin 家族蛋白; 调控机制; 功能

中图分类号: Q26; Q71 **文献标志码:** A

Research progress on functions of ADF/cofilin

XU Yang, YUAN Li-Ping, CHEN Jin-Ling, HUANG Xiao-Hong*

(Fujian Key Laboratory of Developmental and Neurobiology, College of Life Science,
Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China)

Abstract: The actin depolymerizing factor/cofilins are a family of actin-binding proteins, which remodel the actin cytoskeleton through severing actin filaments and binding to actin monomers. The structural features of ADF/cofilin family and regulatory mechanism of actin dynamics were reviewed in this paper, the new progress on functions of ADF/cofilin were also clarified in detail. It was proposed that there existed deficiency and some unsolved problems in the research on the functions of ADF/cofilin.

Key words: ADF/cofilin family; regulatory mechanism; function

肌动蛋白解聚因子 (actin depolymerizing factor, ADF)/cofilin 家族蛋白是一类肌动蛋白结合蛋白, 普遍存在于除红细胞与精细胞之外的真核细胞中。真核微生物 (如酿酒酵母、棘阿米巴虫) 和无脊椎动物 (如线虫、果蝇、多棘海盘车卵等) 一般只含有 1 个 ADF/cofilin 家族蛋白^[1-3], 球虫和刚地弓形虫等顶复门原虫例外, 含有 2 个^[4]。在大多数脊椎动物, 特别是所有的哺乳动物中, ADF/cofilin 家族蛋白包括 ADF、非肌型微丝切割蛋白 cofilin(n-cofilin) 和肌肉型 cofilin(m-cofilin), 但非洲爪蟾只表达 2 个 cofilin, 鸡只表达 1 个 cofilin^[5]。植物细胞比动物细胞有更多的 ADF/cofilin 基因, 拟南芥基因组测序表明其含有 12 个 ADF/cofilin 基因 (AtADFs)^[6]。ADF/cofilin 在维持肌动蛋白动态化过程中起着重要的作用, 其中 ADF 主要整合 ATP- 肌动蛋白单体, cofilin 主要切割肌动蛋白纤丝, 更重

要的是 ADF 与 cofilin 在这一过程中具有重叠功能, 其中一种蛋白的缺失引起细胞分裂和细胞运动的异常可由另一种蛋白的过度表达来弥补^[7]。ADF/cofilin 是细胞的结构、生长、发育和分化中必不可少的因素。近年来, 随着对 ADF/cofilin 家族研究的进一步深入, 发现它们在激活磷脂酶、携带肌动蛋白入核和诱导细胞凋亡等方面也有重要作用。

1 ADF/cofilin 基因和蛋白的结构特点

ADF/cofilin 基因的外显子一内含子交界区序列在不同物种间相当保守。ADF 蛋白通过选择性剪

收稿日期: 2011-06-15; 修回日期: 2011-07-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(31040084); 福建省自然科学基金项目(2008J0004, 2010J01145); 福建省省人才建设项目

*通信作者: E-mail: biohxh@fjnu.edu.cn

接的方式对 ADF 基因进行转录后调控。人的 m-cofilin 可转录出两种不同的 mRNA, 但通过选择性剪接最终产生了相同的多肽^[8]。而线虫 ADF/cofilin 基因, 即 unc-60 最终可翻译为两种不同的蛋白^[2]。ADF 基因的内含子可改变其表达的组织特异性, 并提高其表达水平。矮牵牛花 ADF1 的第一个内含子使得只在生殖组织中特异表达的 ADF 也在其他植物组织内表达, 并且该内含子 5' 端的缺失抑制了该蛋白的高效表达^[9]。

ADF/cofilin 蛋白大小从 113 个氨基酸 (艾美耳球虫) 到 168 个氨基酸 (非洲爪蟾) 不等, 如在弓形虫、鸡胚和人中, 分别为 118、166 及 165 个氨基酸^[10-11], 但它们的序列具有较高的同源性, 如人的 ADF 与猪的破解蛋白 destrin 有 100% 的同源性, 与鼠和猪的 cofilin 则 70% 同源。ADF/cofilin 蛋白有一个相当保守的长 α -螺旋, 是 ADF 与肌动蛋白结合并促使肌动蛋白纤丝 (F-actin) 解聚的一段序列, 称为 ADF 同源区。此外, ADF/cofilin 蛋白上有一段 Trp100~Met115 的序列, 用来结合磷脂酰肌醇 -4,5- 二磷酸 (PIP2), 这段序列对于 ADF 与肌动蛋白的相互作用也至关重要^[12]。

2 ADF/cofilin 家族蛋白调控肌动蛋白动力学的机制

ADF/cofilin 蛋白家族既可以促进肌动蛋白聚合, 也可以促进 F-actin 的解聚, 这取决于 ADF/cofilin 蛋白与肌动蛋白的摩尔比^[13]。当 F-actin 中 cofilin 与肌动蛋白的比例小于 1 : 100 时, cofilin 持续切割 F-actin^[14]。当其比例为 1 : 10 到 1 : 2 时, 由于 cofilin 协同结合到 F-actin 上, 使得 cofilin 短暂地切割 F-actin, 将 F-actin 稳定在一种扭曲的状态^[15]。当细胞内 cofilin 过量表达或者受到氧化压力时, cofilin 与肌动蛋白的比例超过某种临界值, cofilin-ADP-actin 聚合成束, 使得 cofilin 不能促进 F-actin 的解聚与切割^[16]。在神经元的轴突和树突中, 该 cofilin-actin 束的形成可阻止神经传递及造成突触损伤, 从而导致老年痴呆。

肌动蛋白纤丝有极性, 两端都可进行肌动蛋白单体的聚合和解聚, ADF/cofilin 和加帽蛋白 (capping protein, CP) 分别独立作用于肌动蛋白, 从而实现对肌动蛋白纤丝“踏车运动”的精密调控。Roland 等^[17] 建立的动力学模型表明, ADF/cofilin 通过切断肌动蛋白纤丝和增强肌动蛋白单体离开肌动蛋白纤丝末端的速率这两方面来发挥解聚活性。cofilin

结合在 F-actin 头端的 ADP-actin 上使其发生小角度的旋转, 并使 F-actin 头端的解聚速率提高 30 多倍。另一方面, cofilin 与解离的 ADP-actin 结合抑制其核苷酸交换。肌动蛋白纤丝头端单体的解离是细胞骨架动态循环的限速步骤。因此, ADF/cofilin 从整体上促进了肌动蛋白动力学。

3 ADF/cofilin 家族蛋白活性的调节

ADF/cofilin 蛋白的活性受到自身磷酸化与去磷酸化的调节, Ser3 位点磷酸化的 ADF/cofilin 丧失解聚活性。LIM 激酶和 TES 激酶对 ADF/cofilin 进行专一性磷酸化^[18], 但其活性可在丝切蛋白磷酸酶 (slingshot, SSH) 将其去磷酸化和 14-3-3 蛋白的支持作用下恢复^[19]。Rho 家族小 G 蛋白 Rac 通过其下游的效应子 PAK1 对 LIMK1 第 508 位以及 PAK4 对 LIMK2 第 505 位苏氨酸片段的磷酸化来调节其活性^[20]。Tyr68 在哺乳动物、鸡以及非洲爪蟾的 cofilin 中高度保守, 虽然 Tyr68 的磷酸化对其解聚活性没有影响, 但在 293T 细胞中, Tyr68 的磷酸化能增强泛素化和蛋白质降解, 从而降低 cofilin 的整体水平, 使得 F-actin 也减少^[21]。

大部分 ADF/cofilin 蛋白家族的活性受到 pH 的调节, 但不包括酵母 cofilin^[22]。ADF/cofilin 蛋白家族的 pH 依赖性在刚地弓形虫^[10]、人^[11]、牵牛花^[23] 中皆有报道, 如人的 ADF 在 pH<7.0 时与 F-actin 结合, 在 pH>7.5 时仅与 G-actin 结合。一般而言, ADF/cofilin 在低 pH 值时与 F-actin 结合, pH 值升高时其解聚活性增强, 更倾向与肌动蛋白单体结合。在不同生物个体和不同外部条件下, ADF/cofilin 对 pH 值的调节反应及敏感性均有一定差异, 如变形虫的 actophorin 对肌动蛋白的作用不受 pH 值的影响^[24]。

细胞内主要的还原剂谷胱甘肽可氧化并通过分子间二硫键使 cofilin 二聚化, 二聚化的 cofilin 失去解聚和切割活性^[25]。在 T 细胞中, 由于粒细胞释放活性氧, cofilin 的 4 个半胱氨酸位点被氧化, 使得 cofilin C39 与 C80 之间形成分子内化学键, 这虽然不能抑制 cofilin 与 actin 结合, 但却增加了 F-actin^[26]。

4 ADF/cofilin 家族的功能

4.1 ADF/cofilin 家族对植物顶端生长及抵抗病虫害的影响

许多植物细胞, 如根毛、花粉管、藻假根及原丝体都是通过顶端生长来延伸的。顶端生长是极性

细胞的生长过程, 依赖活性肌动蛋白骨架的调节。Rho 家族的 Rop1 通过控制与平衡微丝聚合 (RIC4 途径) 和微丝解聚 (RIC3) 的信号途径来调控肌动蛋白动力学和顶端生长^[27]。细胞内 ADF 的浓度过低或其第六个氨基酸——丝氨酸发生磷酸化或突变, 可抑制细胞的顶端生长。顶端生长是苔藓原丝体唯一的生长方式, 通过 RNAi 使苔藓 ADF 基因沉默后, 其个体大小明显小于正常苔藓^[3]。向过量表达 ADF 的烟草花粉管中显微注射花粉, 这些花粉不能正常萌发, 即使萌发, 花粉管的伸长也很快终止^[28]。玉米 ZmADF3 定位于正在生长的根毛细胞的顶端, 它通过加速肌动蛋白动力, 促进根毛生长。

植物在抵抗病原真菌和病虫害时, 肌动蛋白骨架会发生重排, 微丝在侵染位点下聚集, 核与原生质向侵染位点极性集中而形成如乳突, 抵抗病原菌的入侵^[29]。拟南芥被线虫感染 14~21 d 之间, 虫瘿肥大细胞内 5 个 ADF 家族基因上调, 将 ADF2 基因敲除后, 多核肥大细胞无法正常发育, 从而抑制线虫繁殖^[30-31]。在被丁香假单胞菌感染后, ADF4 通过抑制球形肌动蛋白核苷酸交换的速率, 改变肌动蛋白骨架, 从而激活拟南芥对其的抗性信号通路^[32], 并且 ADF4 转基因烟草的胚轴弯曲, 根毛减少且弯曲, 花粉管更短, 使开花时间晚 7 d^[6]。

4.2 对细胞运动的影响

细胞定向运动与细胞骨架的动态变化密切相关, “弹性布朗齿轮”模型表明, 伸长一个单位的微丝产生的回复力将挤压膜的内表面, 从而产生推动力^[33], 运动细胞在其伪足前沿通过 F-actin 的聚合推动细胞膜的前进, 在基部则依赖 F-actin 的不断解聚拖拉细胞向前运动。ADF/cofilin 富集于运动细胞前缘, 细胞运动是神经生长锥迁移、胚胎发生以及肿瘤细胞迁移等的基础。

ADF/cofilin 在神经系统结构及功能的完善上发挥重要作用, 如生长锥延伸、轴突运输、神经嵴细胞尾部回缩等。神经生长因子 (NGF) 和 netrin-1 可激活胚胎背脊神经节及视网膜神经细胞的 ADF/cofilin, 加快纤丝肌动蛋白的聚合, 使得生长锥细胞膜突起, 生长锥发生转向^[34]。树突嵴的突触可塑性以肌动蛋白网络为基础, 过高的 ADF/cofilin 活性导致树突嵴变小以及不成熟的嵴形态^[35]。

肌动蛋白动力学决定并维持肾足细胞在发育过程中的正常形态, 以及其受损后的恢复^[36], 并且对肾发育过程中输尿管芽分枝有重要作用^[37]。小鼠输尿管芽上皮中 cofilin1 和 destrin 同时缺失导致正常

的上皮组织被扰乱, 细胞迁移被抑制, 肾的分支形态发生被抑制在早期。胚胎发育过程中, ADF/cofilin 在果蝇视网膜细胞的延伸、感光小杆的发生及其感光结构的变化中起了巨大作用。ADF 突变体的视网膜比野生型的更薄, 感光小体和感光细胞之间的黏着结构比野生型的更宽, 在更为严重的突变体中, 甚至出现视叶缺陷, 感光小体结构紊乱, 微绒毛变短等^[38-39]。内耳柯蒂氏器、椭圆囊、球囊中未成熟的毛细胞及其一些非感官作用的支持细胞内富含肌动蛋白纤丝与 ADF, ADF 对于听力过程中机械能向电能的转变、耳蜗及前庭功能的正常发挥至关重要^[40]。

肌动蛋白骨架调节蛋白, 如 cofilin 等的表达与调控, 对于肿瘤细胞是否具有迁移性及其迁移速度有重要影响。片状伪足在驱动癌细胞的迁移中起主要作用, 皮层蛋白通过磷酸化与去磷酸化调节树突状伪足的形成过程^[41]。肿瘤细胞迁移的分子机制非常复杂, 蛋白质表达谱分析表明, cofilin 信号通路的整体活性决定了乳腺癌细胞侵袭与转移表型^[42]。LIMK 通过连接来自 Rho 家族的信号, 改变 cofilin 的活性, 调节肌动蛋白动力学从而控制癌细胞的迁移性。在肺癌 A549 细胞中^[43] 和人成骨瘤细胞中^[44], 分别有一条应答叶酸水平和基质细胞衍生因子 -1 (SDF-1) 的调节细胞运动性的 cofilin 信号通路。

4.3 对寄生性原生动物入侵宿主及生长发育的影响

寄生性原生动物入侵宿主及其正常发育均与细胞骨架的重排有关。克氏锥虫成虫期特异性表面蛋白 gp20 可导致宿主 HeLa 细胞皮层的肌动蛋白骨架解聚, 注射有 gp20 的宿主细胞中, 只有 30% 的细胞有典型的应力纤维, 从而使得寄生性原生动物侵入细胞内^[45]。地克珠利使艾美耳球虫第二代裂殖子 ADF-mRNA 的表达水平比对照组下调 63.86%, 影响其入侵宿主^[46]。

细胞骨架的变化对疟原虫生活周期的转化^[47]、侵袭性阿米巴虫的成囊与脱囊过程^[1]、弓形虫由速殖子向缓殖子的发育^[4]以及利什曼原虫的发育^[48]也至关重要。疟原虫在其生活周期中经历两次转化, 若敲除疟原虫 ADF2 基因, 与野生型疟原虫相比, 只有 30% 的疟原虫成功完成第一次转化, 并且卵囊偏小; 而对第二次转化而言, 只有 20%~50% 的疟原虫成功完成。实时 PCR 显示, 在阿米巴虫成囊时, ADF2 mRNA 水平下降, 诱导脱囊后, ADF1、3 的转录水平提高。在 ADF/cofilin 缺失的利什曼原虫中, 基体与动基体的分离、鞭毛袋的分裂及卵裂

沟的形成均发生延迟。

4.4 将肌动蛋白转运到细胞核中

肌动蛋白没有核定位信号 (nuclear localization signal, NLS), 但大多数 ADF/cofilin 家族蛋白 (玉米、盘基网柄菌属、刚地弓形虫的 ADF 除外) 在氨基端至少有一个核定位信号 NLS, 它们承担着向细胞核内运输肌动蛋白的任务。肌动蛋白在核内参与染色质重塑、核不均一核糖核蛋白复合物的形成以及调控基因表达。茎端分生组织内 ADF9 基因将 actin 转运入核, 改变开花抑制基因 (FLC) 基因座所在染色质的结构, 降低其表达水平, 使得正常拟南芥的开花时间比 ADF9 基因突变体晚 4~6 d^[49]。当细胞受到外界压迫, 如热力或化学应力时, 一部分 ADF 就从细胞质转移到细胞核中, ADF 可能以这种方式将肌动蛋白带入细胞核中, 使得高度密集的肌动蛋白被保护而不发生变性^[50]。

4.5 诱导线粒体产生细胞色素C

中性粒细胞产生的生理氧化剂可将 cofilin 氧化, 氧化后的 cofilin 失去对 actin 的亲合力, 并转移到线粒体, 通过调节线粒体通透性转换孔的开放释放细胞色素 C 诱导细胞凋亡^[51]。星型胶质细胞在持续性癫痫状态后^[52]以及神经母细胞瘤在诱导凋亡后^[53], 其磷酸化的 ADF/cofilin 可转移到线粒体。cofilin 的移位依赖于其氨基端的线粒体定位序列和羧基端的序列, 但 cofilin 诱导细胞凋亡是依赖于其肌动蛋白结合区域。肌动蛋白和 cofilin 相互作用蛋白 (CAPI) 在诱导细胞凋亡后也转移入线粒体, 但 CAPI 的过表达不会引起细胞凋亡, 只能促进 cofilin 诱导的细胞凋亡, 这说明 CAPI 是肌动蛋白骨架与线粒体之间的直接纽带。CAPI 发挥作用依赖于 N 端的线粒体定位序列及 C 端的肌动蛋白结合区域^[54]。

4.6 参与胞质分裂

肌动蛋白骨架在分裂沟的定位和分裂起始过程中有重要的作用。裂殖酵母的 ADF1 通过解聚细胞两端的肌动蛋白纤丝, 在细胞分裂处聚集大量的肌动蛋白, 装配收缩环, 并在收缩环形成后维持其结构, 在子细胞收缩时, ADF 聚集到收缩环处解聚 F-actin, 保证其胞质分裂的正常进行^[55]。

4.7 激活磷脂酶D1(PLD1)

磷酸化的 cofilin 一直被认为是无活性状态, 但最近有研究表明, 磷酸化的 cofilin 可直接激活 PLD1, PLD1 的活化提高了细胞内磷脂酸 (PtdOH) 的水平^[56]。PLD1 是一种在细胞趋化性中有重要作用的酶。Rac

的活化与定位是嗜中性粒细胞具有趋化性的必要条件, Rac 在膜上的准确定位依赖于细胞内充足的 PtdOH, Rac 的活化需要非典型鸟嘌呤交换因子和 DOCK 的准确定位, 这一定位又依赖于 PtdOH^[57]。

近年来, 有关 ADF/cofilin 分子家族功能的微观研究越来越深入而细致, 某些疾病都与 ADF/cofilin 蛋白或与其复杂的激酶信号途径相联系, 这也更加深刻地表明了该家族在参与各种生理活动中的重要性, 但是, 某些方面仍缺乏细节性的证据, 如 ADF/cofilin 与 F-actin 相互作用, 从而将其切断并加速 G-actin 释放这一动态过程的详细结构图、蛋白浓度与机制方面; ADF/cofilin 如何使得 F-actin 发生扭曲, 以及这些蛋白在信号途径中的表达及活性作用; 调节途径所决定的疾病表现型等。这些对于完整而清晰地确定其功能及可靠性来说是必不可少的。随着技术的发展, 用 X-射线晶体学测定蛋白结构、蛋白微结构域间毫秒之内的相互作用以及单个细胞内的离子浓度将逐渐成为可能, 将为 ADF/cofilin 蛋白家族的功能研究提供新的进展。

[参 考 文 献]

- [1] Makioka A, Kumaqi M, Kobayashi S, et al. Entamoeba invadens: identification of ADF/cofilin and their expression analysis in relation to encystation and excystation. *Exp Parasitol*, 2011, 127(1): 195-201
- [2] Yamashiro S, Mohri K, Ono S, et al. The two *Caenorhabditis elegans* actin depolymerizing factor/cofilin proteins differently enhance actin filament severing and depolymerization. *Biochemistry*, 2005, 44(43): 14238-47
- [3] Augustine RC, Vidali L, Kleinman KP, et al. Actin depolymerizing factor is essential for viability in plants, and its phosphoregulation is important for tip growth. *Plant J*, 2008, 54(5): 863-75
- [4] Ueno A, Dautu G, Haqa K, et al. *Toxoplasma gondii* deoxyribose phosphate aldolase-like protein (TgDPA) interacts with actin depolymerizing factor (TgADF) to enhance the actin filament dynamics in the bradyzoite stage. *Mol Biochem Parasitol*, 2010, 173(1): 39-42
- [5] Ono S, Minami N, Abe H, et al. Characterization of a novel cofilin isoform that is predominantly expressed in mammalian skeletal muscle. *J Biol Chem*, 1994, 269(21): 15280-6
- [6] 彭世清, 黄冬芬, 拟南芥肌动蛋白解聚因子4基因 (AtADF4) 在烟草中表达引起植株形态变化. *植物生理与分子生物学学报*, 2006, 32(1): 52-6
- [7] Hotulainen P, Paunola E, Vartiainen MK, et al. Actin-depolymerizing factor and cofilin-1 play overlapping roles in promoting rapid F-actin depolymerization in mammalian nonmuscle cells. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(2): 649-64
- [8] Thirion C, Stucka R, Mendel B, et al. Characterization of human muscle type cofilin (CFL2) in normal and

- regenerating muscle. *Eur J Biochem*, 2001, 268(12): 3473-82
- [9] Jeong YM, Mun JH, Kim H, et al. An upstream region in the first intron of petunia actin-depolymerizing factor 1 affects tissue-specific expression in transgenic *Arabidopsis thaliana*. *Plant J*, 2007, 50(2): 230-9
- [10] Allen ML, Dobrowolski JM, Muller H, et al. Cloning and characterization of actin depolymerizing factor from *Toxoplasma gondii*. *Mol Biochem Parasitol*, 1997, 88(1-2): 43-52
- [11] Hawkins M, Pope B, Maciver SK, et al. Human actin depolymerizing factor mediates a pH-sensitive destruction of actin filaments. *Biochemistry*, 1993, 32(38): 9985-93
- [12] Van Troys M, Dewitte D, Verschelde JL, et al. The competitive interaction of actin and PIP2 with actophorin is based on overlapping target sites: design of a gain-of-function mutant. *Biochemistry*, 2000, 39(40): 12181-9
- [13] Van Troys M, Huyck L, Leyman S, et al. Ins and outs of ADF/cofilin activity and regulation. *Eur J Cell Biol*, 2008, 87(8-9): 649-67
- [14] Andrianantoandro E, Pollard TD. Mechanism of actin filament turnover by severing and nucleation at different concentrations of ADF/cofilin. *Mol Cell*, 2006, 24(1): 13-23
- [15] Chan C, Beltzner CC, Pollard TD. Cofilin dissociates Arp2/3 complex and branches from actin filaments. *Curr Biol*, 2009, 19(7): 537-45
- [16] Minamide LS, Striegl AM, Boyle JA, et al. Neurodegenerative stimuli induce persistent ADF/cofilin-actin rods that disrupt distal neurite function. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(9): 628-36
- [17] Roland J, Berro J, Michelot A, et al. Stochastic severing of actin filaments by actin depolymerizing factor/cofilin controls the emergence of a steady dynamical regime. *Biophys J*, 2008, 94(6): 2082-94
- [18] Toshima J, Toshima JY, Takeuchi K, et al. Cofilin phosphorylation and actin reorganization activities of testicular protein kinase 2 and its predominant expression in testicular Sertoli cells. *J Biol Chem*, 2001, 276(33): 31449-58
- [19] Wen Z, Bamberg JR, Shim S, et al. BMP gradients steer nerve growth cones by a balancing act of LIM kinase and Slingshot phosphatase on ADF/cofilin. *J Cell Biol*, 2007, 178(1): 107-19
- [20] Bernard O. Lim kinases, regulators of actin dynamics. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(6): 1071-6
- [21] Yoo Y, Ho HJ, Wang C, et al. Tyrosine phosphorylation of cofilin at Y68 by v-Src leads to its degradation through ubiquitin-proteasome pathway. *Oncogene*, 2010, 29(2): 263-72
- [22] Bernstein BW, Painter WB, Chen H, et al. Intracellular pH modulation of ADF/cofilin proteins. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2000, 47(4): 319-36
- [23] Mun JH, Yu HJ, Lee HS, et al. Two closely related cDNAs encoding actin-depolymerizing factors of petunia are mainly expressed in vegetative tissues. *Gene*, 2000, 257(2): 167-76
- [24] Bernstein B, Painter W, Chen H, et al. Intracellular pH modulation of ADF/cofilin proteins. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2000, 47(4): 319-36
- [25] Pfannstiel J, Cyrklaff M, Habermann A, et al. Human cofilin forms oligomers exhibiting actin bundling activity. *J Biol Chem*, 2001, 276(52): 49476-84
- [26] Klemke M, Wabnitz GH, Funk B, et al. Oxidation of cofilin mediates T cell hyporesponsiveness under oxidative stress conditions. *Immunity*, 2008, 29(3): 404-13
- [27] Gu Y, Fu Y, Dowd P, et al. A Rho family GTPase controls actin dynamics and tip growth via two counteracting downstream pathways in pollen tubes. *J Cell Biol*, 2005, 169(1): 127-38
- [28] Chen CY, Wong EI, Vidali L, et al. The regulation of actin organization by actin-depolymerizing factor in elongating pollen tubes. *Plant Cell*, 2002, 14(9): 2175-90
- [29] Mysore KS, Ryu CM. Nonhost resistance: how much do we know? *Trends Plant Sci*, 2004, 9(2): 97-104
- [30] Clement M, Ketelaar T, Rodiuc N, et al. Actin-depolymerizing factor2-mediated actin dynamics are essential for root-knot nematode infection of *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2009, 21(9): 2963-79
- [31] Fuller VL, Lilley CJ, Atkinson HJ, et al. Differential gene expression in *Arabidopsis* following infection by plant-parasitic nematodes *Meloidogyne incognita* and *Heterodera schachtii*. *Mol Plant Pathol*, 2007, 8(5): 595-609
- [32] Tian M, Chaudhry F, Meagher RB, et al. *Arabidopsis* actin-depolymerizing factor AtADF4 mediates defense signal transduction triggered by the *Pseudomonas syringae* effector AvrPphB. *Plant Physiol*, 2009, 150(2): 815-24
- [33] Lee KC, Liu AJ. New proposed mechanism of actin-polymerization-driven motility. *Biophys J*, 2008, 95(10): 4529-39
- [34] Marsick BM, Flynn KC, Santiago M, et al. Activation of ADF/cofilin mediates attractive growth cone turning toward nerve growth factor and netrin-1. *Dev Neurobiol*, 2010, 70(8): 565-88
- [35] Gu J, Lee CW, Komlos D, et al. ADF/cofilin-mediated actin dynamics regulate AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity. *Nat Neurosci*, 2010, 13(10): 1208-15
- [36] Garg P, Verma R, Cook L, et al. Actin-depolymerizing factor cofilin-1 is necessary in maintaining mature podocyte architecture. *J Biol Chem*, 2010, 285(29): 22676-88
- [37] Kuure S, Cebrian C, Machingo Q, et al. Actin depolymerizing factors cofilin1 and destrin are required for ureteric bud branching morphogenesis. *PLoS Genet*, 2010, 6(10): e1001176
- [38] Zhang W, Zhao J, Chen L, et al. Abnormal epithelial homeostasis in the cornea of mice with a destrin deletion. *Mol Vis*, 2008, 14: 1929-39
- [39] Verdoni AM, Schuster KJ, Cole BS, et al. A pathogenic relationship between a regulator of the actin cytoskeleton and serum response factor. *Genetics*, 2010, 186(1): 147-57
- [40] Herde MK, Friauf E, Rust MB. Developmental expression of the actin depolymerizing factor ADF in the mouse inner ear and spiral ganglia. *J Comp Neurol*, 2010, 518(10):

- 1724-41
- [41] Oser M, Yamauchi H, Mader CC, et al. Cortactin regulates cofilin and N-WASp activities to control the stages of invadopodium assembly and maturation. *J Cell Biol*, 2009, 186(4): 571-87
- [42] Wang W, Eddy R, Condeelis J. The cofilin pathway in breast cancer invasion and metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(6): 429-40
- [43] Oleinik NV, Krupenko NI, Krupenko SA. ALDH1L1 inhibits cell motility via dephosphorylation of cofilin by PP1 and PP2A. *Oncogene*, 2010, 29(47): 6233-44
- [44] 邢志军. Cofilin 在人成骨肉瘤细胞迁移中的作用研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2009
- [45] Cortez M, Atayde V, Yoshida N. Host cell invasion mediated by *Trypanosoma cruzi* surface molecule gp82 is associated with F-actin disassembly and is inhibited by enteroinvasive *Escherichia coli*. *Microbes Infect*, 2006, 8(6): 1502-12
- [46] Zhou BH, Wang HW, Xue FQ, et al. Actin-depolymerizing factor of second-generation merozoite in *Eimeria tenella*: clone, prokaryotic expression, and diclazuril-induced mRNA expression. *Parasitol Res*, 2010, 106(3): 571-6
- [47] Doi Y, Shinzawa N, Fukumoto S, et al. ADF2 is required for transformation of the ookinete and sporozoite in malaria parasite development. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 397(4): 668-72
- [48] Tammana TV, Sahasrabudhe AA, Baipai VK, et al. ADF/cofilin-driven actin dynamics in early events of *Leishmania* cell division. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 11): 1894-901
- [49] Burgos-Rivera B, Ruzicka DR, Deal RB, et al. ACTIN DEPOLYMERIZING FACTOR9 controls development and gene expression in *Arabidopsis*. *Plant Mol Biol*, 2008, 68(6): 619-32
- [50] Maciver SK, Hussey PJ. The ADF/cofilin family: actin-remodeling proteins. *Genome Biol*, 2002, 3(5): reviews3007
- [51] Chua BT, Volbracht C, Tan KO, et al. Mitochondrial translocation of cofilin is an early step in apoptosis induction. *Nat Cell Biol*, 2003, 5(12): 1083-9
- [52] Kim JE, Ryu HJ, Kim MJ, et al. Pyridoxal-5'-phosphate phosphatase/chronophin induces astroglial apoptosis via actin-depolymerizing factor/cofilin system in the rat brain following status epilepticus. *Glia*, 2010, 58(16): 1937-48
- [53] Klamt F, Zdanov S, Levine RL, et al. Oxidant-induced apoptosis is mediated by oxidation of the actin-regulatory protein cofilin. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(10): 1241-6
- [54] Wang C, Zhou GL, Vedantam S, et al. Mitochondrial shuttling of CAP1 promotes actin- and cofilin-dependent apoptosis. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 17): 2913-20
- [55] Nakano K, Mabuchi I. Actin-depolymerizing protein Adf1 is required for formation and maintenance of the contractile ring during cytokinesis in fission yeast. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(4): 1933-45
- [56] Han L, Stope MB, de Jesus ML, et al. Direct stimulation of receptor-controlled phospholipase D1 by phosphocofilin. *EMBO J*, 2007, 26(19): 4189-202
- [57] Nishikimi A, Fukuhara H, Su W, et al. Sequential regulation of DOCK2 dynamics by two phospholipids during neutrophil chemotaxis. *Science*, 2009, 324(5925): 384-7