

黎国安,钟望涛,张晶晶. 多物种中非肌肉肌球蛋白 IIA 相关功能的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(6): 87-92.
Li GA, Zhong WT, Zhang JJ. Research progress on the function of non-muscle myosin IIA in distinct species [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(6): 87-92.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.06.013

多物种中非肌肉肌球蛋白 IIA 相关功能的研究进展

黎国安,钟望涛,张晶晶*

(广东医科大学附属医院,广东 湛江 524001)

【摘要】 非肌肉肌球蛋白 IIA(non-muscle myosin IIA, NM IIA)由非肌肉肌球蛋白重链 9(*Non-muscle myosin heavy chain 9, MYH9*)基因编码,是非肌肉肌球蛋白 II 的家族成员,在多种细胞中表达,参与调控细胞收缩、细胞迁移和细胞形状维持等细胞生理过程。NM IIA 对脑、肾、血管等发育至关重要,其基因突变导致 *MYH9* 相关疾病(*MYH9*-related disease, *MYH9*-RD)。此外,近年来有研究表明 NM IIA 还参与其他生理和病理过程的调节,如血管新生和肿瘤进展等。本文将对人、小鼠和斑马鱼中 NM IIA 相关功能的研究进展进行综述。

【关键词】 非肌肉肌球蛋白 IIA;非肌肉肌球蛋白重链 9;小鼠;斑马鱼;*MYH9* 相关疾病

【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856 (2022) 06-0087-06

Research progress on the function of non-muscle myosin IIA in distinct species

LI Guoan, ZHONG Wangtao, ZHANG Jingjing*

(Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

【Abstract】 The non-muscle myosin IIA (NM IIA), encoded by *non-muscle myosin heavy chain 9 (MYH9)*, is a member of the non-muscle myosin II family. NM IIA is expressed in a variety of cell types and plays a critical role in cellular physiological processes, such as cell contraction, cell migration, and cell shape maintenance. NM IIA is essential for the development of the brain, kidney, vessels, and other organs. A mutation of NM IIA causes *MYH9*-related disease (*MYH9*-RD). Recently, it has been shown that NM IIA is also involved in the regulation of other physiological and pathological processes, such as angiogenesis and tumor progression. Here, we summarize the recent progress of research on NM IIA functions in humans, mice, and zebrafish.

【Keywords】 non-muscle myosin IIA (NM IIA); non-muscle myosin heavy chain 9 (MYH9); mice; zebrafish; *MYH9*-related disease

肌球蛋白超家族是三大主要动力蛋白超家族之一,其分类超过 30 种,主要与肌动蛋白结合,并以镁离子依赖的方式水解 ATP 获得能量从而发挥动力作用^[1-3]。肌球蛋白 II 是其中的一种,包括肌肉肌球蛋白 II 和非肌肉肌球蛋白 II。非肌肉肌球蛋白 II 几乎在所有细胞都有表达,参与细胞的多种生理活动,如细胞迁移、极化和粘附、细胞形状维持和信号转导等^[2]。在脊椎动物中,非肌肉肌球蛋白 II 有 3 个亚型:非肌肉肌球蛋白 IIA(NM IIA)、非肌肉肌球蛋白 IIB(NM IIB)和非肌肉肌球蛋白 IIC(NM IIC),分别由 *MYH9*、*MYH10* 和 *MYH14* 基因编码^[4-5]。本文将对人、小鼠和斑马鱼中 NM IIA 相关功能的研究进展进行综述。

1 人类发育与疾病中 NM IIA 相关功能的研究

人 NM IIA 的结构包括氨基端的头部结构域和

【基金项目】国家自然科学基金项目(31970777)。

【作者简介】黎国安(1994—),男,硕士研究生,研究方向:斑马鱼发育生物学。E-mail: liguoan306@163.com

【通信作者】张晶晶,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:斑马鱼脑血管发育与生理功能维持。E-mail: jingjing.zhang@live.com

羧基末端的尾部结构域。头部结构域由动力蛋白(由 *MYH9* 的 1 到 19 号外显子编码)和颈部区域(由 *MYH9* 的 20 号外显子编码)组成。尾部结构域包含长卷曲螺旋结构(由 *MYH9* 的 21 到 40 号外显子编码)和短非卷曲螺旋区域(由 *MYH9* 的 41 号外显子编码)^[2]。*MYH9* 基因突变引起的 *MYH9*-RD, 是一种常染色体显性遗传性疾病,主要表现为巨大血小板减少、粒细胞 NM IIA 分布异常,且可能同时并发肾脏疾病、耳聋和白内障^[6]。

1.1 人类多系统器官组织中 NM IIA 功能的研究

NM IIA 在人类中的研究主要涉及血液系统、肾和听觉系统等。报道指出,*MYH9*-RD 在血液系统的异常表现主要是巨大血小板减少、中性粒细胞 NM IIA 分布异常和粒细胞有包涵体等^[6-7]。除此之外, NM IIA 动力蛋白结构域的突变将导致患者出现异常形态的红细胞,主要表现为细胞形态细长^[8]。研究表明这可能与 NM IIA 动力蛋白无法产生维持红细胞形状的膜表面张力有关^[9]。在肾方面, Arrondel 等^[10]通过原位杂交和免疫荧光技术发现 *MYH9* 的 mRNA 和蛋白在胚胎期和成人肾的小动脉、肾小球和肾小管周围的毛细血管内皮细胞中表达,同时在近端小管的刷状缘和足细胞中也有表达。有研究表明欧裔美国人、尼日利亚人和西班牙人的 NM IIA 遗传变异可导致非糖尿病肾病的发病率上升^[11-13],而汉族人的 NM IIA 遗传变异则导致糖尿病肾病发病率的升高^[14]。进一步研究发现,糖尿病肾病患者的肾小球和足细胞的 NM IIA 表达减少,足细胞内肌动蛋白应力纤维缩短且数量减少,细胞间紧密连接蛋白 ZO-1 表达下调。这些病理生理改变导致肾小球蛋白滤过率上升,肾功能受损。而实验证实过表达 NM IIA 可使血管紧张素 II 诱导的肾功能损害得到恢复^[15]。这提示 NM IIA 可能与肾发育与肾功能维持有关。而在听觉系统中, NM IIA 突变还与听力障碍有关,有研究发现 *MYH9* 的 p. D1424N 突变将导致成年发病和进行性恶化的听力损伤^[16],而 p. R705H 位点的突变除导致患者肝功能异常和血细胞缺陷外,还导致神经性耳聋^[7,17]。Verver 等^[18]指出,不同的位点突变可导致不同程度的神经性耳聋,而同一位点的不同突变类型也会有不同的影响,如 p. R702C 位点的突变导致的耳聋比 p. R702H 严重, p. R1165L 突变导致耳聋的程度比 p. R1165C 严重。对于有 *MYH9* 突变家族史的幼儿,可在早期进行此基因突变位点的筛查,

以便在发病初期实施治疗,以改善患者生活质量。

1.2 人类肿瘤中 NM IIA 功能的研究

NM IIA 与多个瘤种的发生发展有关,在不同瘤种中分别扮演促癌或抑癌的角色。Coaxum 等^[19]研究发现抑制 NM IIA 的表达可增加 P53 野生型头颈部鳞状细胞癌的侵袭能力,提示了其在头颈鳞状细胞癌中起到抑癌作用。而更多的研究表明 NM IIA 在肿瘤中起到促癌作用。在一项关于胃癌的研究中发现,肿瘤组织高表达 NM IIA,且与患者病情进展和不良预后相关^[20]。体外实验研究表明抑制 NM IIA 的表达导致 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)水平的降低从而抑制胃癌细胞的迁移和侵袭^[21]。此外,有研究表明结直肠癌组织高表达 NM IIA,且与患者的低生存率相关,这可能与它激活 AMPK/mTOR 信号通路有关^[22]。Zhou 等^[23]发现 NM IIA 在胰腺癌中高表达,其主要通过激活 Wnt/ β -catenin 信号而促进胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。在肺癌的研究中表明,通过 DT-13(一种从麦冬中分离得到的具有生物活性的皂苷单体)下调 NM IIA 的表达可激活 Raf-ERK1/2 信号通路进而有效抑制肺癌细胞的迁移^[24]。Gao 等^[25]研究表明,通过 DT-13 靶向抑制 NM IIA 的表达可显著抑制乳腺癌细胞的迁移。综上所述, NM IIA 通过作用于不同的分子机制在不同的瘤种中发挥促癌或抑癌作用。除了上述的瘤种外,其是否参与其他肿瘤的发生发展尚不明确,有待进一步研究。阐明 NM IIA 在不同瘤种中的作用机制可为其在未来的临床应用提供理论支撑。

2 小鼠中 NM IIA 相关功能的研究

小鼠 NM IIA 主要在肝、肾、肺和脾表达,在心脏和大脑中有低表达,而在骨骼肌中不表达,与人类 NM IIA 同源度达 98%^[26]。近年来有研究表明 NM IIA 参与脑卒中病理生理过程的调节,与肾疾病的发生发展密切相关。其突变除了导致肾和血管的发育异常外,还影响血细胞的成熟和形态。

2.1 小鼠脑卒中中 NM IIA 功能的研究

NM IIA 与脑卒中的发病机制有关。体内外研究表明,脑卒中导致脑血管内皮细胞紧密连接蛋白 occludin、claudin-5、ZO-1 表达下调,引起血脑屏障通透性增加,而特异性敲降或者使用 NM II 的抑制剂 Blebbistatin 抑制脑血管内皮细胞的 NM IIA 的表达可恢复紧密连接蛋白的表达水平,降低血脑屏障通透性,减轻脑损伤^[27-28]。此外, NM IIA 还通过其他

机制调节脑卒中的发生发展。Wang 等^[29-30]发现,抑制 NM IIA 的表达可通过抑制神经元凋亡和促进神经元自噬发生而改善缺血性脑损伤。综上说明, NM IIA 可以通过多个途径参与调节脑卒中病理生理过程,而靶向抑制 NM IIA 的表达有望成为卒中治疗的新策略。

2.2 小鼠肾发育与疾病中 NM IIA 功能的研究

NM IIA 与肾的发育和疾病相关。研究表明小鼠 NM IIA 的 *R702C*、*D1424 N* 和 *E1841K* 位点突变会导致肾小球硬化和肾功能进行性下降,表现为足细胞消失和蛋白尿逐渐加重^[31]。除了点突变外, NM IIA 的缺失突变也会导致肾的发育异常。Recuenco 等^[32]研究发现条件性敲除肾间质细胞 NM IIA 不影响小鼠存活至成年但可导致小鼠肾功能衰竭,并出现肾小囊和肾小管扩张、肾囊肿等病理改变;而同时敲除肾间质细胞的 NM IIA 和 NM IIB 则会导致小鼠出生不久后死亡,表现为双肾体积减小,皮质的肾单位缺失和凋亡等病理变化。除了调控肾发育外, NM IIA 还与足细胞分离和缺失相关的肾疾病有关。Fan 等^[33]指出神经导向因子-2 (SLIT2) 及其受体 (ROBO2) 的激活可以抑制肾足细胞 NM IIA 的活性,从而引起足细胞间黏着斑形成的减少、细胞间黏附力减弱,导致蛋白尿等肾功能下降的表现。NM IIA 的突变导致肾异常发育的机制尚不明确,有待进一步研究。而 NM IIA 活性的抑制导致足细胞分离和缺失相关的肾疾病的发生,提示我们靶向激活 NM IIA 有利于提高足细胞的存活,从而恢复肾小球滤过屏障功能,最终实现对这类肾疾病的有效治疗。

2.3 小鼠血细胞成熟和凝血机制中 NM IIA 功能的研究

NM IIA 参与调控血小板形成、止血与凝血、红细胞成熟与形态维持等生理过程。研究发现 NM IIA 在巨核细胞和血小板表达^[34],且与小鼠巨核细胞中血小板形成和释放过程有关^[35-36],其缺失会导致小鼠的血小板减少症^[37]。另外, NM IIA 缺失通过影响巨核细胞肌动蛋白的结构,而影响细胞器分布,进而导致成熟的血小板细胞器含量的异常^[38]。NM IIA 在止血和血栓形成过程中具有重要作用, Li 等^[39]发现条件性敲除血管内皮细胞 NM IIA 导致分泌性细胞器 WPB (Weibel-Palade body) 释放障碍,即影响 vWF (von Willebrand factor) 的释放,导致凝血时间延长。NM IIA 除了与血小板形成和促凝血机

制有关,还与网织红细胞的成熟和红细胞双凹圆盘状形态的维持有关^[40-41]。而 Kanematsu 等^[42]发现 NM IIA 突变导致小鼠血红蛋白减少,促红细胞生成素升高和巨脾症。但因其突变并不影响红细胞的分化过程,故作者认为这可能与 NM IIA 突变导致造血微环境异常有关,具体机制有待进一步研究。

2.4 小鼠血管发生中 NM IIA 功能的研究

NM IIA 在小鼠血管发育方面具有不可替代的作用。Ma 等^[43]发现条件性敲除血管内皮细胞 NM IIA 将导致胚胎小鼠背部皮肤的血管密度减少、血管异常聚集成团等,而同时敲除 NM IIA 和 NM IIB 则会加重血管异常的程度。新近的研究认为,血管发生由内皮细胞上的丝状伪足来源的指状突起介导,指状突起与胞外无血管基质联系紧密,从而引导血管发生,丝状伪足与指状突起的数量平衡在调节血管发生中起重要作用。体外实验表明, NM IIA 在尖细胞中的表达水平明显高于茎细胞,且通过调节指状突起和丝状伪足之间的数量平衡从而调控血管出芽,引导血管发生^[44]。综上表明 NM IIA 是维持血管正常发育中的重要因子,其缺失是导致血管发生缺陷的重要原因,但其中的调控机制尚未完全明确,有待进一步研究。

3 斑马鱼中 NM IIA 相关功能的研究

斑马鱼是新兴的模式生物。斑马鱼的 *myh9* 有两个亚型, *myh9a* 和 *myh9b*, 与人类 *MYH9* 基因同源度分别为 77% 和 79%, 其中 *myh9a* 位于 6 号染色体的反义链,而 *myh9b* 位于 3 号染色体的反义链^[45]。*myh9a* 和 *myh9b* 在斑马鱼幼鱼表皮层表达,此外, *myh9b* 还在脑组织表达^[46-47]。研究表明 NM IIA 对斑马鱼脑、肾、颅面发育至关重要。

3.1 斑马鱼脑发育中 NM IIA 功能的研究

在斑马鱼脑形态发生过程中, NM IIA 具有重要作用。Gutzman 等^[46]利用斑马鱼来研究调节脊椎动物高度保守的中脑-后脑边界 (midbrain-hindbrain boundary, MHB) 首次折叠的分子机制,发现 NM IIA 可通过调节细胞缩短从而促进 MHB 收缩,形成正常的脑形态。利用 *myh9b* 特异性吗啉代寡核苷酸 (morpholino oligonucleotide, MO) 抑制 NM IIA 的表达导致斑马鱼 MHB 收缩区域上的细胞明显变长,引起 MHB 收缩减弱、MHB 交角变大,脑形态异常。综上表明 NM IIA 对细胞形状的维持和脑形态的发育至关重要。

3.2 斑马鱼肾发育中 NM IIA 功能的研究

在斑马鱼前肾的研究中,利用 *myh9* 特异性 MO 抑制 NM IIA 的表达除了可观察到幼鱼肾小球形态发育异常、肾小球的毛细血管数量减少和畸形、肾小囊囊腔增大和系膜细胞数量减少等现象外,还可观察到肾小球基膜不均匀增厚、内皮窗孔减少等超微结构改变。通过肾功能评价实验表明,抑制 NM IIA 的表达将导致肾小球滤过率下降^[48]。因此,NM IIA 对维持斑马鱼肾的正常发育及功能至关重要,但其在肾发育中的分子机制尚不明确,有待进一步研究。

3.3 斑马鱼其他组织中 NM IIA 功能的研究

除了调控斑马鱼脑和肾发育外,NM IIA 还参与其他组织器官发育。研究表明,NM IIA 通过与 Trio (Rho-GEF 家族成员之一)相互作用来调控神经嵴细胞迁移和分化从而维持颅面结构的正常发育^[49]。Casalou 等^[50]证实,NM IIA 在 Arl13b(一种 Arf 样蛋白)的介导下参与斑马鱼圆形背部皱褶形成。在血液系统中,抑制 NM IIA 的表达后并未发现血小板聚集和血栓形成^[48],但抑制 NM IIA 是否影响血小板形态尚不明确。此外 NM IIA 是否参与其他血液细胞的形态和功能调控也有待进一步研究。

4 结语

NM IIA 在物种间是保守的,几乎在所有细胞中表达,参与调控细胞黏附、细胞迁移、极化和粘附、细胞形状维持和信号转导等细胞生理过程。NM IIA 对器官发育至关重要,其突变可导致脑、肾和血管的发育异常。近年来有研究报导 NM IIA 通过多个途径参与调控脑卒中的病理生理过程,抑制 NM IIA 表达通过上调紧密连接蛋白从而减少脑卒中的血脑屏障渗漏,同时,抑制 NM IIA 的表达可减少神经元凋亡和促进神经元自噬发生进而减轻脑损伤,但其是否还通过其他途径参与脑卒中的发生发展的调控尚不明确,有待进一步研究。此外,有研究表明,NM IIA 在肿瘤的发生发展中表现出双面性,例如在头颈鳞癌中表现出抑癌作用,而在胃癌和胰腺癌中表现出促癌作用。但目前仍有多多个瘤种未见其报道,明确其在其他瘤种中的具体作用机制,可为 NM IIA 在肿瘤诊断和治疗方面的应用提供理论支撑。

参考文献:

[1] Sebé-Pedrós A, Grau-Bové X, Richards TA, et al. Evolution

and classification of myosins, a pan-eukaryotic whole-genome approach [J]. *Genome Biol Evol*, 2014, 6(2): 290–305.

[2] Pecci A, Ma X, Savoia A, et al. MYH9: Structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease [J]. *Gene*, 2018, 664: 152–167.

[3] Sellers JR. Myosins: a diverse superfamily [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000, 1496 (1): 3–22.

[4] Marigo V, Nigro A, Pecci A, et al. Correlation between the clinical phenotype of MYH9-related disease and tissue distribution of class II nonmuscle myosin heavy chains [J]. *Genomics*, 2004, 83(6): 1125–1133.

[5] Golomb E, Ma X, Jana SS, et al. Identification and characterization of nonmuscle myosin II-C, a new member of the myosin II family [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (4): 2800–2808.

[6] Seri M, Pecci A, Di Bari F, et al. MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82(3): 203–215.

[7] Verver E, Pecci A, De Rocco D, et al. R705H mutation of MYH9 is associated with MYH9-related disease and not only with non-syndromic deafness DFNA17 [J]. *Clin Genet*, 2015, 88 (1): 85–89.

[8] Smith AS, Pal K, Nowak RB, et al. MYH9-related disease mutations cause abnormal red blood cell morphology through increased myosin-actin binding at the membrane [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(6): 667–677.

[9] Peniä S, Fošnariä M, Mesarec L, et al. Active forces of myosin motors may control endovesiculation of red blood cells [J]. *Acta Chim Slov*, 2020, 67(2): 674–681.

[10] Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B, et al. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(1): 65–74.

[11] O’Searghdha CM, Parekh RS, Hwang SJ, et al. The MYH9/APOL1 region and chronic kidney disease in European-Americans [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(12): 2450–2456.

[12] Tayo BO, Kramer H, Salako BL, et al. Genetic variation in APOL1 and MYH9 genes is associated with chronic kidney disease among Nigerians [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(2): 485–494.

[13] Tavira B, Coto E, Gómez J, et al. Association between a MYH9 polymorphism (rs3752462) and renal function in the Spanish RENASTUR cohort [J]. *Gene*, 2013, 520(1): 73–76.

[14] Zhao H, Ma L, Yan M, et al. Association between MYH9 and APOL1 gene polymorphisms and the risk of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes in a Chinese han population [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 5068578.

[15] Kang JS, Lee SJ, Lee JH, et al. Angiotensin II-mediated MYH9 downregulation causes structural and functional podocyte injury in diabetic kidney disease [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7679.

- [16] Wasano K, Matsunaga T, Ogawa K, et al. Late onset and high-frequency dominant hearing loss in a family with MYH9 disorder [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(11): 3547–3552.
- [17] Lalwani AK, Goldstein JA, Kelley MJ, et al. Human nonsyndromic hereditary deafness DFNA17 is due to a mutation in nonmuscle myosin MYH9 [J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 67(5): 1121–1128.
- [18] Verver EJ, Topsakal V, Kunst HP, et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutation predicts severity and progression of sensorineural hearing loss in patients with MYH9-related disease [J]. *Ear Hear*, 2016, 37(1): 112–120.
- [19] Coaxum SD, Tiedeken J, Garrett-Mayer E, et al. The tumor suppressor capability of p53 is dependent on non-muscle myosin IIA function in head and neck cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 22991–23007.
- [20] Liu D, Zhang L, Shen Z, et al. Clinicopathological significance of NMIIA overexpression in human gastric cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(11): 15291–15304.
- [21] Liu T, Ye Y, Zhang X, et al. Downregulation of non-muscle myosin IIA expression inhibits migration and invasion of gastric cancer cells via the c-Jun N-terminal kinase signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2): 1639–1644.
- [22] Wang Z, Zhu Z, Li C, et al. NMIIA promotes tumorigenesis and prevents chemosensitivity in colorectal cancer by activating AMPK/mTOR pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 398(1): 112387.
- [23] Zhou P, Li Y, Li B, et al. NMIIA promotes tumor growth and metastasis by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway and EMT in pancreatic cancer [J]. *Oncogene*, 2019, 38(27): 5500–5515.
- [24] Wei XH, Lin SS, Liu Y, et al. DT-13 attenuates human lung cancer metastasis via regulating NMIIA activity under hypoxia condition [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(2): 991–999.
- [25] Gao Y, Khan GJ, Wei X, et al. DT-13 inhibits breast cancer cell migration via non-muscle myosin II-A regulation in tumor microenvironment synchronized adaptations [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(9): 1591–1602.
- [26] D'Apolito M, Guarnieri V, Boncristiano M, et al. Cloning of the murine non-muscle myosin heavy chain IIA gene ortholog of human MYH9 responsible for May-Hegglin, Sebastian, Fechtner, and Epstein syndromes [J]. *Gene*, 2002, 286(2): 215–222.
- [27] Gong S, Cao G, Li F, et al. Endothelial conditional knockdown of NMMHC IIA (nonmuscle myosin heavy chain IIA) attenuates blood-brain barrier damage during ischemia-reperfusion injury [J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 1053–1064.
- [28] Lv Y, Liu W, Ruan Z, et al. Myosin IIA regulated tight junction in oxygen glucose-deprived brain endothelial cells via activation of TLR4/PI3K/Akt/JNK1/2/14–3–3epsilon/NF- κ B/MMP9 signal transduction pathway [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(2): 301–319.
- [29] Wang G, Wang T, Zhang Y, et al. NMMHC IIA inhibition ameliorates cerebral ischemic/reperfusion-induced neuronal apoptosis through Caspase-3/ROCK1/MLC pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 13–25.
- [30] Wang G, Wang T, Hu Y, et al. NMMHC IIA triggers neuronal autophagic cell death by promoting F-actin-dependent ATG9A trafficking in cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 428.
- [31] Zhang Y, Conti MA, Malide D, et al. Mouse models of MYH9-related disease: mutations in nonmuscle myosin II-A [J]. *Blood*, 2012, 119(1): 238–250.
- [32] Recuenco MC, Ohmori T, Tanigawa S, et al. Nonmuscle myosin ii regulates the morphogenesis of metanephric mesenchyme-derived immature nephrons [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(5): 1081–1091.
- [33] Fan X, Yang H, Kumar S, et al. SLIT2/ROBO2 signaling pathway inhibits nonmuscle myosin IIA activity and destabilizes kidney podocyte adhesion [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(19): e86934.
- [34] Badirou I, Pan J, Souquere S, et al. Distinct localizations and roles of non-muscle myosin II during proplatelet formation and platelet release [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(5): 851–859.
- [35] Chen Z, Naveiras O, Balduini A, et al. The May-Hegglin anomaly gene MYH9 is a negative regulator of platelet biogenesis modulated by the Rho-ROCK pathway [J]. *Blood*, 2007, 110(1): 171–179.
- [36] Aguilar A, Pertuy F, Eckly A, et al. Importance of environmental stiffness for megakaryocyte differentiation and proplatelet formation [J]. *Blood*, 2016, 128(16): 2022–2032.
- [37] Pal K, Nowak R, Billington N, et al. Megakaryocyte migration defects due to nonmuscle myosin IIA mutations underlie thrombocytopenia in MYH9-related disease [J]. *Blood*, 2020, 135(21): 1887–1898.
- [38] Pertuy F, Eckly A, Weber J, et al. Myosin IIA is critical for organelle distribution and F-actin organization in megakaryocytes and platelets [J]. *Blood*, 2014, 123(8): 1261–1269.
- [39] Li P, Wei G, Cao Y, et al. Myosin IIA is critical for cAMP-mediated endothelial secretion of von Willebrand factor [J]. *Blood*, 2018, 131(6): 686–698.
- [40] Moura PL, Hawley BR, Mankelov TJ, et al. Non-muscle myosin II drives vesicle loss during human reticulocyte maturation [J]. *Haematologica*, 2018, 103(12): 1997–2007.
- [41] Alimohamadi H, Smith AS, Nowak RB, et al. Non-uniform distribution of myosin-mediated forces governs red blood cell membrane curvature through tension modulation [J]. *PLoS Comput Biol*, 2020, 16(5): e1007890.
- [42] Kanematsu T, Suzuki N, Tamura S, et al. Myh9 R702C is associated with erythroid abnormality with splenomegaly in mice [J]. *Nagoya J Med Sci*, 2021, 83(1): 75–86.
- [43] Ma X, Uchida Y, Wei T, et al. Nonmuscle myosin 2 regulates cortical stability during sprouting angiogenesis [J]. *Mol Biol Cell*, 2020, 31(18): 1974–1987.
- [44] Figueiredo AM, Barbacena P, Russo A, et al. Endothelial cell

invasion is controlled by dactylopodia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(18): e2023829118.

[45] Flicek P, Ahmed I, Amode MR, et al. Ensembl 2013 [J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41: 48–55.

[46] Gutzman JH, Sahu SU, and Kwas C. Non-muscle myosin IIA and IIB differentially regulate cell shape changes during zebrafish brain morphogenesis [J]. Dev Biol, 2015, 397(1): 103–115.

[47] Huang Y, Wang X, Wang X, et al. Nonmuscle myosin II-B (myh10) expression analysis during zebrafish embryonic development [J]. Gene Expr Patterns, 2013, 13(7): 265–270.

[48] Müller T, Rumpel E, Hradetzky S, et al. Non-muscle myosin IIA is required for the development of the zebrafish glomerulus [J]. Kidney Int, 2011, 80(10): 1055–1063.

[49] Guo S, Meng L, Liu H, et al. Trio cooperates with Myh9 to regulate neural crest-derived craniofacial development [J]. Theranostics, 2021, 11(9): 4316–4334.

[50] Casalou C, Seixas C, Portelinha A, et al. Arl13b and the non-muscle myosin heavy chain IIA are required for circular dorsal ruffle formation and cell migration [J]. J Cell Sci, 2014, 127(12): 2709–2722.

[收稿日期]2022-01-24

(上接第 79 页)

[6] 钟惠敏, 李霞, 王销颖, 等. 胎盘体积及胎盘血流灌注的变化与胎儿发育的关系 [J]. 广东医学, 2018, 39(4): 559–561.

[7] 米亚英. 原因不明自然流产发病机制的研究 [J]. 中国医药科学, 2011, 1(1): 24–25, 54.

[8] 姜培娟, 林其德, 赵爱民, 等. IL-4 与 IL-10 联合免疫对趋化因子受体 CCR3、CCR5、CXCR 3 的选择性诱导对自然流产模型小鼠胚胎丢失率的影响 [J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(5): 354–358.

[9] 林羿, 曾耀英, 狄静芳. 自发性流产 CBA/J×DBA/2 小鼠母-胎界面 DX5+CD69⁺细胞的浸润 [J]. 暨南大学学报, 2005, 26(4): 508–512, 529.

[10] 林羿, 曾耀英, 曾山, 等. 在反复自然流产模型 CBA/J×DBA/2 小鼠血清中未检测出抗精子抗体 [J]. 暨南大学学报, 2002, 23(3): 121–124.

[11] 徐慧, 王玉兰, 宋晓晖, 等. 维生素 D3 对自然流产模型小鼠胚胎丢失率及外周血免疫细胞的影响 [J]. 解剖学报, 2017, 48(5): 595–599.

[12] Xu WM, Xiao ZN, Wang XB, et al. IL-17 induces fetal loss in a CBA/J×BALB/c mouse model, and an anti-IL-17 antibody prevents fetal loss in a CBA/J×DBA/2 Mouse Model [J]. Am J Reprod Immunol, 2016, 75(1): 51–58.

[13] Brown LY, Bonney EA, Raj RS, et al. Generalized disturbance of DNA methylation in the uterine decidua in the CBA/J×DBA/2 mouse model of pregnancy failure [J]. Biol Reprod, 2013, 89(5): 120.

[14] Shin DL, Pandey AK, Ziebarth JD, et al. Segregation of a spontaneous klr1 (CD94) mutation in DBA2 mouse substrain [J]. G3 (Bethesda), 2014, 5(2): 235–239.

[15] Ho HN, Chen SU, Yang YS, et al. Age, environment, and lymphocyte immunization influence the spontaneous resorption rate in the CBA/J×DBA/2J mouse model [J]. Am J Reprod Immunol, 1994, 31(1): 47–51.

[收稿日期]2021-09-03