

• 综 述 •

小 G 蛋白 Rac1 的研究进展

杨以恒, 赵淑玲, 梁昌镛*

扬州大学 生物科学与技术学院, 江苏 扬州 225100

杨以恒, 赵淑玲, 梁昌镛. 小 G 蛋白 Rac1 的研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(11): 3902-3911.

YANG Yiheng, ZHAO Shuling, LIANG Changyong. Research progress in the small G-protein Rac1[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(11): 3902-3911.

摘 要: 小 G 蛋白 Rac1 是肌动蛋白细胞骨架的主要调节因子。Rac1 在无活性的 GDP 结合形式和有活性的 GTP 结合形式之间循环。Rac1 除了促进病毒粒子复制、感染细胞, 它还能够通过调控肌动蛋白细胞骨架重排、细胞黏附和侵袭来调节胶质瘤细胞的运动和侵袭等。此外, Rac1 与肿瘤、癫痫等疾病的发生也有着非常密切的关系。本文针对小 G 蛋白 Rac1 近几年在细胞、病毒以及疾病相关的最新研究进行综述, 发现 Rac1 的存在与病毒的复制与侵染密切相关, 即抑制 Rac1 的存在可有效减少病毒的复制、运输, 为研究出针对 Rac1 靶点的各类治疗药物提供新思路。

关键词: Rac1; 细胞骨架; 病毒; 肿瘤

Research progress in the small G-protein Rac1

YANG Yiheng, ZHAO Shuling, LIANG Changyong*

College of Bioscience and Biotechnology, Yangzhou University, Yangzhou 225100, Jiangsu, China

Abstract: The small G-protein Rac1 is the main regulatory factor of the actin cytoskeleton. Rac1 cycles between the inactive GDP-bound form and the active GTP-bound form. Rac1 not only promotes viral replication and infection, but also regulates the actin cytoskeleton rearrangement, adhesion, and invasion of glioma cells. In addition, Rac1 is implicated in human diseases such as tumors and epilepsy. This article reviews the latest research on the small G-protein Rac1 in virology, cell biology, and human pathology. It is found that the existence of Rac1 is closely related to the replication and infection of viruses, that is, inhibiting the existence of Rac1 can effectively reduce the replication and transportation of viruses, providing new ideas for the development of various therapeutic drugs targeting Rac1.

资助项目: 国家自然科学基金(31600122)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (31600122).

*Corresponding author. E-mail: cyliang@yzu.edu.cn

Received: 2024-01-25; Accepted: 2024-04-22

Keywords: Rac1; cytoskeleton; virus; tumor

小 G 蛋白是一类大小仅有 20–30 kDa 且具有 GTP 酶活性的蛋白, 按其结构和功能的不同分为 5 个亚家族: Rho、Ras、Rab、Arf/Sar 以及 Ran。Rho 亚家族属于小 G 蛋白家族的关键成员, 参与细胞迁移、囊泡运输、转录等过程^[1]。Rho 家族的小 G 蛋白最近已扩展到 20 多个成员, 根据序列同源性可将这 20 多个成员分为 8 个亚家族, 包括 RHO、RAC、CDC42、RHODF、RHOUV、RND、RHOH 和 RHOBTB^[2]。

Rac 亚家族包括高度同源的 *Rac1*、*Rac2* 和 *Rac3* 基因, 其特异性取决于表达模式; *Rac1* 是普遍表达的, 而 *Rac2* 和 *Rac3* 局限在造血细胞和大脑中表达^[2]。*Rac1* 与大多数的小 G 蛋白相似, 受鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factors, GEFs) 和 GTP 酶活化蛋白 (GTPase activating proteins, GAPs) 调节, 能够在 GTP 结合的活性形式和 GDP 结合的非活性形式之间转换^[3-4] (图 1)。*Rac1* 参与了多种细胞过程, 对细胞皱褶的产生、黏附连接的形成、细胞的运动、极化及增殖至关重要。此外, *Rac1* 能够介导肌动蛋白细胞骨架的重塑, 从而在病毒识别、结合及进入宿主细胞的过程中起

着重要作用^[5-6]。本文对小 G 蛋白 *Rac1* 在细胞功能、病毒侵染以及疾病发生发展中的相关研究进展进行综述。

1 Rac1 与细胞功能

细胞迁移在形态发生、伤口修复、免疫反应和肿瘤侵袭转移等生理病理过程中起着至关重要的作用。影响细胞迁移的因素很多, 调控机制复杂。*Rac1* 是 GTP 结合蛋白, 分子量小, 属于 Rho GTPase 家族的 Rac 亚家族。*Rac1* 作为调控细胞迁移的关键分子, 参与细胞外向肌动蛋白细胞骨架的信号转导, 促进细胞极性的建立^[7]。

1.1 Rac1 参与破骨细胞的形成和分化

有研究表明, Rac (*Rac1* 和 *Rac2*) 在破骨细胞形成过程中发挥重要功能, 其中最突出的是调节动态肌动蛋白细胞骨架重排^[8-9]。破骨细胞形成最初由两种关键细胞因子-巨噬细胞集落刺激因子-1 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 和 κ B 配体的受体激活剂 (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL) 介导, 晚期破骨细胞极化涉及肌动蛋白

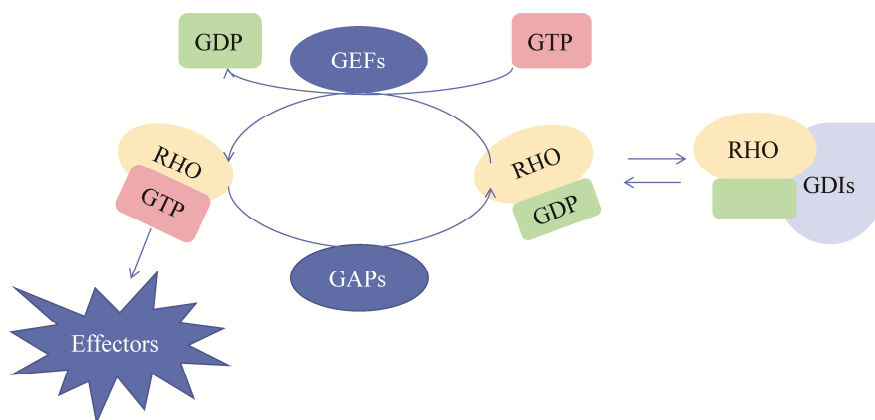


图 1 Rho 家族蛋白的活性调节

Figure 1 Activity regulation of Rho family proteins. GEFs: Guanine nucleotide exchange factors, GAPs: GTPase-activating proteins.

细胞骨架的重排及丝状肌动蛋白环的形成^[10]。Rac1 和 Rac2 可调节活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,参与破骨细胞生成调控的肌动蛋白重塑^[11]。Rac1 在破骨细胞前 M-CSF 介导的趋化性、肌动蛋白组装以及 RANKL 介导的 ROS 生成中均具有调节作用,因此 Rac1 的缺失会导致破骨细胞急剧减少^[12]。He 等^[13]研究表明破骨细胞分化过程中 Rho 亚族信号通路受到镉(Cd)的影响,即 Cd 影响了前体细胞的形态和迁移能力,调节了 Rho GTPases 信号传导,改变了下游效应物的表达。Rho 信号的下游效应蛋白可能受到 Cd 的影响,进而影响肌动蛋白的产生和聚合,最终调节前体细胞的形态和运动。这一研究为揭示 Cd 促进破骨细胞分化的机制提供了理论依据,进一步证明 Rho GTPase 可能能够成为治疗 Cd 诱导的骨代谢疾病的新靶点。

1.2 Rac1 与神经细胞

有研究表明,Rac1 作为 Rho 家族的一员,在突触形成和可塑性、学习和记忆中起重要作用^[14]。人类 Rac1 突变与神经系统疾病有关。Rac1 参与控制突触发生、轴突引导、神经元发育和突触后功能以调节神经元回路功能的多个过程^[15]。Rac1 在突触前区和突触后区均有表达,作用于效应蛋白,在基线传输和突触可塑性过程中控制肌动蛋白丝的组装和解聚^[16]。目前,Rac1 在突触后区的功能已较为明晰,但对其在突触前调节突触传递中的作用研究较少。近期研究发现突触前 Rac1 是突触传递和可塑性的关键调节因子^[17-18]。突触前 Rac1 是突触小泡(synaptic vesicles, SVs)池补充的负调节因子,主要通过调节 SV 启动动力学和潜在的 SV 释放来控制突触强度,因此人类 Rac1 突变可能影响许多不同突触连接的突触强度,并可能改变与神经系统疾病和成瘾相关的神经元回路中的兴

奋-抑制平衡和突触信息处理。Jiang 等^[19]研究发现,大鼠在黑暗时获得较好的情境记忆总是与较低的 Rac1-GTP 水平相一致,故它们通过抑制海马 Rac1 活性来阻止情境恐惧记忆的遗忘,而激活海马 Rac1 则可以加速大鼠对于恐惧记忆的遗忘。Jiang 等^[19]还通过研究发现外源性褪黑激素可以增加海马 Rac1 活性,并损害在夜间较低的 Rac1 激活下获得的恐惧记忆,他们通过对小鼠注射 Rac1 特异性抑制剂 NSC23766 进而发现该抑制剂能补偿了褪黑激素的作用。这些发现表明,海马 Rac1 能够影响大鼠的情境恐惧记忆。Lei 等^[20]研究发现,社交经历通过调节海马 Rac1 活性来转换记忆痕迹的状态,社交奖励通过抑制海马 Rac1 将沉默的记忆痕迹转化为潜伏状态,相反社交压力通过激活海马 Rac1 将潜伏的记忆痕迹转化为沉默状态。该研究揭示了海马 Rac1 活性是情绪介导的潜在和沉默记忆痕迹之间转换的基础,从而实现情绪驱动的行为灵活性。

1.3 Rac1 与其他细胞

Al-Koussa 等^[21]研究发现 Rho GTPase 家族蛋白及其上游调控因子和下游效应因子通过调控肌动蛋白细胞骨架重排、细胞黏附和侵袭来调节胶质瘤细胞的运动和侵袭;在 SNB19 胶质瘤细胞系中,敲低 Rac1 可导致胶质瘤细胞迁移和侵袭的急剧减少,表明 Rac 蛋白在胶质瘤细胞的侵袭中起着至关重要的作用。

对足细胞肌动蛋白骨架调控分子及其信号通路的研究表明,Rac1 和 Cdc42 与血管生成和足细胞损伤密切相关,Rac1 和 Cdc42 可能是介导代偿性促血管生成因子诱导的血管生成和足细胞损伤的关键交叉点^[22]。Cdc42 和 Rac1 的激活导致足细胞损伤和蛋白尿,因此,在血管内皮生长因子受体激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)引起的蛋白尿早期,通过抑制

Cdc42 和 Rac1 的活性来逆转蛋白尿和足细胞损伤是可行的^[22-23]。

Rac1 是血小板中最重要的 Rho GTPase 之一^[24]，其在血小板中受到多种配体的刺激后被激活，包括胶原蛋白和凝血酶。有研究表明^[25]缺乏 Rac1 的小鼠血小板会损害板足的形成、聚集，降低 $\text{plc}\gamma\text{-2}$ 的激活，但不会导致磷酸化。Neagoe 等^[25]研究发现，响应糖蛋白 VI (glycoprotein VI, GPVI)受体-配体的血小板活化需要 Rac1 的活性；抑制 Rac1 对 GPVI 在胶原纤维上的聚集无明显影响，但降低了血小板响应 GPVI 激动剂的扩散或聚集能力；同时在血小板活化过程中，Rac1 也介导肌动蛋白细胞骨架的重塑。因此，Rac1 在板足形成、致密颗粒分泌、血小板聚集等过程中起关键作用。

Wang 等^[26]研究发现，在果蝇睾丸中，Wnt6 通过 Rac1 和 Cdc42 介导的非经典 Wnt 信号通路调节干细胞龛的稳态。Rac1 能够在体细胞囊肿细胞内产生作用，导致中枢细胞部分缺失，进而导致干细胞生态位功能障碍；此外，在壁龛-生殖干细胞界面上激活 Rac1 可促进雌性果蝇的生殖干细胞不对称分裂。

2 Rac1 与病毒侵染

病毒侵染宿主细胞、在宿主细胞内复制以及产生子代病毒粒子等阶段所涉及到的细胞信号转导、内吞摄取和细胞质转运等过程直接或间接依赖于细胞骨架，而 Rac1 是这一过程的重要调节因子。在病毒进入细胞的过程中，Rac1 作为效应物聚合肌动蛋白细胞骨架，为病毒粒子冲浪、受体聚集、含病毒囊泡内化提供必要的机械力^[27]。

Kolyvushko 等^[28]研究发现，马 1 型疱疹病毒(equine herpesvirus type 1, EHV-1)感染激活了宿主细胞中的小 G 蛋白 Rac1 和 Cdc42；Rac1

和 Cdc42 通过调节 α -微管蛋白乙酰化促进病毒粒子在细胞内的运输，通过调节感染细胞与未感染细胞的直接融合增强病毒细胞间的传播，从而促进病毒进入细胞及并高效复制。因此推测，阻断 Cdc42 或 Rac1 降低感染率的主要原因是 EHV-1 无法诱导 α -微管蛋白乙酰化，从而减少了宿主细胞中的病毒粒子运输(图 2)。Zhang 等^[29]研究发现，Rac1-微丝信号途径参与了登革 2 型病毒(dengue serotype 2 virus, DENV2)的感染过程，Rac1 通过调节微丝重塑，在 DENV2 复制过程中发挥重要作用；在 DENV2 感染早期，Rac1 活性降低，有利于病毒侵染宿主细胞，在病毒感染晚期，Rac1 活性逐渐升高抑制了病毒的组装和释放。Ravi 等^[30]检测了呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染细胞中 Rac1、RhoA 和 Cdc42 蛋白的分布，发现 3 种蛋白均存在于包涵体中，虽然 RhoA 和 Rac1 均与病毒丝相连，但仅 Rac1 能够定位于整个病毒丝；选择性抑制 Rac1 活性的药物抑制了 RSV 病毒粒子组装，因此推测 Rac1 在 RSV 组装过程中起重要作用；进一步研究表明，病毒感染激活了病毒组装部位的 Rac1，进而调节病毒形态发生过程中 F-肌动蛋白丝的重塑，促进病毒粒子的组装。Jiang 等^[31]研究表明甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)的非结构蛋白 NS1 可直接与 Rac1 相互作用，从而促进病毒复制；进一步研究发现，NS1 抑制了 Rac1 的泛素化和类泛素化，导致 Rac1 活性降低，阻断了 Rac1 介导的细胞信号转导，从而有利于病毒复制。

3 Rac1 与疾病发生发展

3.1 Rac1 与肿瘤

在人类癌症中经常观察到 Rac1、活性剪接变体 Rac1b 和其他相关小 G 蛋白的表达升高，在某些情况下还与侵袭性和不良预后相关^[32]。

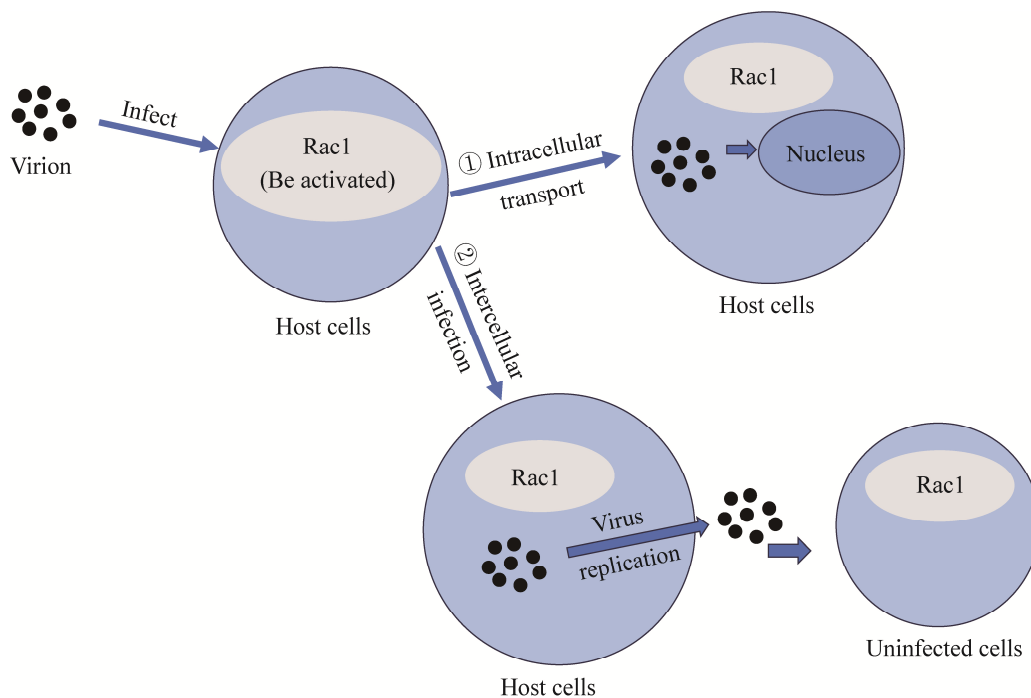


图2 Rac1 在病毒侵染中的作用

Figure 2 Roles of Rac1 in virus infection.

Appledorn 等^[33]研究发现 Rac1 和 Cdc42 可能通过 c-jun N 端激酶(c-jun N-terminal kinases, JNK) 和 AP-1 以平行途径调控 HRasV12 诱导的尿激酶纤溶酶原激活因子(urokinase plasminogen activator, uPA)表达, 但活化的 Rac1 或 Cdc42 的表达不能诱导亲代人类成纤维细胞(MSU-1.1)中 uPA 蛋白的表达; 以上结果表明, Rac1 和 Cdc42 活性都是协同调节人成纤维细胞中 uPA 蛋白分泌水平所必需的, 并且这些蛋白的单独表达不足以诱导 uPA 表达。Kalli 等^[34]研究表明胰腺肿瘤通过在宿主组织的有限环境中生长时产生的机械压缩力诱导信号通路进而驱动胰腺癌细胞迁移, 这些力通过激活 Rac1 和 CDC42 在细胞内传递各自的固体应力; Rac1 和 CDC42 被依次激活, 调节肌动蛋白细胞骨架重塑, 形成细胞突起, 逐渐改变细胞形状; Rac1 和 cdc42 也介导肌动球蛋白收缩, 最终促进胰腺癌细胞在压迫下迁移。

Rac1 可以通过调控因子和下游效应物的精

确调控及修饰其特异性积累和亚细胞定位实现自身的功能(图 3)^[35-36]。因此, 对调控步骤中的任何干扰都会对 Rac1 的表达和活性产生关键的影响, 这在许多情况下会导致癌症的进展和转移^[36-37]。研究发现, 肿瘤发生、发展、转移和耐药等癌症细胞表型均与 Rac1 过表达有关^[38]。Rac1 可促进实体瘤中的抗凋亡信号通路, 通过抗凋亡细胞信号通路网络调控肿瘤存活、发展和耐药, 包括应激反应、细胞膜受体、活性 Rac1 变异、ROS 产生和 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 型(B cell lymphoma/leukemia type 2, Bcl-2)家族激活。Li 等^[39]研究表明, 一种鸟嘌呤核苷酸交换因子 GEFT 通过激活 Rac1/Cdc42 信号诱导的 EMT, 导致横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)转移和致瘤性, 而 Rac1、Cdc42 和一种 mTOR 抑制剂也能促进过表达的 GEFT 的自噬和凋亡; 了解 RMS 中的自噬和凋亡, 可以揭示新的靶点和途径, 改善耐药肿瘤的治疗。Huang 等^[40]研究表

明 Rac1 可被 Fermitin 家族成员 kindlin-2 特异结合, 从无活性的 Rac1-GDP 转变为活性的 Rac1-GTP, 激活下游的丝裂原活化蛋白激酶 (mitosolysis activates protein kinase, MAPK) 途径, 从而促进黑色素瘤的生长和转移; 使用 Rac1 抑制剂治疗 kindlin-2 过表达, 可大大逆转 kindlin-2 过表达对黑色素瘤细胞生长和转移的影响。

Rac1b 是 Rac1 的一种选择性剪接变体, 具有组成性活性, 可通过激活 NF- κ B 信号通路促进细胞增殖和抑制细胞凋亡, 此前也有研究发现其在原发性结直肠癌中表达上调^[41], Goka 等^[42]研究发现在接受化疗的细胞中, Rac1b 表达和核转录因子 κ B (nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B) 活性上调, 这表明 Rac1b 通过激活 NF- κ B 信号通路促进了化疗耐药; 进而发现可以通过使用 Rac 抑制剂来阻断化疗诱导的 NF- κ B 信号的激活进而防止化疗耐药, 这为解决结直肠癌化疗耐药提供了一种新的策略。Sauzeau 等^[43]研究发现在肝癌细胞 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中, Rac1 或 Rac1b 经常被过度激活, Rac

GTPase 的过度激活常伴随着正向调节因子的上调以及负向调节因子的下调; 间接或直接靶向 Rac1 的小分子在 HCC 实验模型中显示出抗癌作用。Bayo 等^[44]研究发现 Rac1 的上调, 与患者存活率低相关, 并与促癌转录程序密切相关, 而 Rac1 抑制剂能够诱导 HCC 细胞凋亡和细胞周期停滞, 且在高增殖细胞中表现出更强的作用。以上结果均表明 Rac1/Rac1b 应被视为限制 HCC 肿瘤获得性和固有耐药性及其转移潜力的有效靶点。除了在结肠癌细胞中, Rac1b 也在乳腺癌细胞中表达^[45-46]。Chen 等^[47]研究表明 Rac1b 在体内的乳腺癌干细胞 (breast cancer stem cells, BCSC) 中表达, 并且是维持 BCSCs 及其对阿霉素的化学耐药所必需的。由于 BCSCs 被认为与乳腺肿瘤的治疗抵抗、肿瘤复发和转移有关; 且 Rac1b 功能的丧失会阻碍 BCSC 的活性, 并增加了它们对阿霉素治疗的化学敏感性, 因此认为 RAC1B 是开发 BCSC 靶向疗法的临床相关分子靶点, 可能提高阿霉素介导的化疗的有效性。

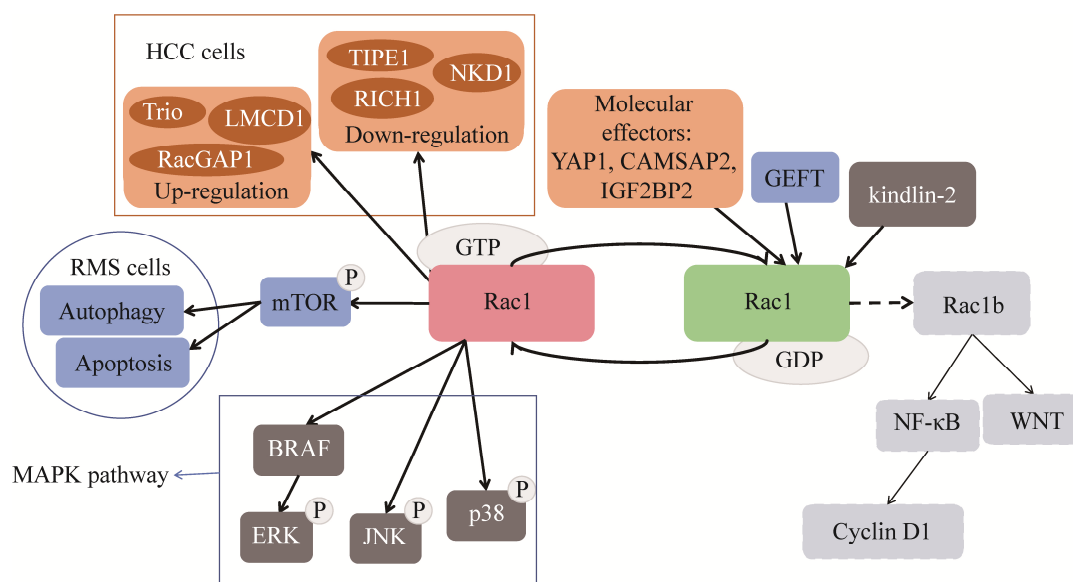


图3 Rac1 信号通路

Figure 3 Rac1 signaling pathway.

3.2 Rac1 与神经类疾病

研究表明 Rac1 也参与神经细胞的多种细胞过程,在其发育过程中起着重要的作用,包括神经发生、神经元迁移和轴突引导^[48]。Rac1 是树突棘中肌动蛋白结合蛋白的重要调控因子,在树突棘的形成、维持和重塑中起着至关重要的作用^[49]。Chen 等^[50]研究表明,癫痫小鼠体内, Rac1 表达的升高受 CA1 的影响,而抑制卡利林(kalirin)能有效减弱 Rac1 的升高,且抑制 kalirin 可减弱其自身和 Rac1 表达的增加,能够降低动物的癫痫行为和树突棘的形态变化。以上结果均表明 kalirin 通过调节 Rac1 的活性参与癫痫的发展,提供了一种新的抗癫痫靶点。An 等^[51]研究表明 Rac1 和 Cdc42 可能更多地参与调控砷对大鼠小脑的毒性, Rac1 GTPase 的激活与亚砷中毒诱导的细胞凋亡有关, Rac1 被激活后促进了大鼠小脑和原代培养的大鼠小脑星形胶质的细胞凋亡。Liu 等^[52]研究发现 Rac1 的表达水平在缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)新生大鼠海马组织中显著上调,抑制 Rac1/NOX2 信号通路可减弱炎症反应,继而改善 HIE 新生大鼠神经功能。Bai 等^[53]研究发现, HIE 新生大鼠海马组织 Rac1 蛋白的表达水平在盐酸纳美芬可的作用下有所降低,表明盐酸纳美芬可能通过抑制 Rac1/NOX2 信号通路,缓解 HIE 新生大鼠海马组织炎性损伤及神经细胞凋亡。Bu 等^[54]研究发现抑制 Rac1 可降低脑卒中后第 28 天缺血脑 p21 活化激酶 1 的活性和脑源性神经营养因子的蛋白水平,并增加胶质纤维酸性蛋白的蛋白水平,继而揭示了老年人脑缺血后可塑性降低的机制,并确定了 Rac1 能够作为改善老年人脑卒中后功能恢复的潜在治疗靶点。

4 总结与展望

作为 Rho 小 G 蛋白的一员, Rac1 参与调控

多种其他生命活动过程,包括细胞骨架重组、基因表达、细胞壁合成以及细胞循环。近年来越来越多的研究发现, Rac1 参与和调控多种病毒的生命活动,也影响多种肿瘤的表达和迁移,对 Rac1 参与的多种细胞学功能的深入研究将为疾病治疗提供更多的潜在靶点。但对于其功能以及具体表达机制的研究还不够全面。

目前已在多个物种内发现 Rac1 的存在,但是在昆虫中的研究比较少。本课题组近期研究发现水稻条纹病毒(rice stripe virus, RSV)的 P4 蛋白与 Rac1 存在互作, P4 蛋白也被称为病害特异蛋白(disease-specific protein),其在水稻中的积累水平决定了 RSV 症状的严重程度;基于近年在其他物种中对 Rac1 的研究,推测抑制 Rac1 的表达可降低 P4 蛋白的复制与表达,从而减轻水稻条纹叶枯病的症状,后续将针对该调控机制展开研究,进而为防控水稻条纹病毒提供理论依据。

REFERENCES

- [1] 石佰丽, 吕梦燕, 赵秋雁. 小 GTPase 蛋白家族的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(5): 2566-2569, 2573.
SHI BL, LV MY, ZHAO QY. Research progress of the small GTPase family[J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2012, 40(5): 2566-2569, 2573 (in Chinese).
- [2] GU Y, FILIPPI MD, CANCELAS JA, SIEFRING JE, WILLIAMS EP, JASTI AC, HARRIS CE, LEE AW, PRABHAKAR R, ATKINSON SJ, KWIATKOWSKI DJ, WILLIAMS DA. Hematopoietic cell regulation by Rac1 and Rac2 guanosine triphosphatases[J]. Science, 2003, 302(5644): 445-449.
- [3] WANG TT, RAO DA, YU CP, SHENG JQ, LUO YM, XIA LM, HUANG WJ. RHO GTPase family in hepatocellular carcinoma[J]. Experimental Hematology & Oncology, 2022, 11(1): 91.
- [4] HLADYSHAU S, STOOP JP, KAMADA K, NIE SY, TSYGANKOV D. Spatiotemporal coordination of Rac1 and Cdc42 at the whole cell level during cell ruffling[J]. Cells, 2023, 12(12): 1638.

- [5] 方全, 韦花媚, 浦润. 肌动蛋白丝细胞骨架重塑在肝细胞癌中的研究进展[J]. 右江医学, 2023, 51(4): 289-293.
- FANG Q, WEI HM, PU J. Research progress of actin cytoskeleton remodeling in hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Youjiang Medical Journal, 2023, 51(4): 289-293 (in Chinese).
- [6] DANIEL AE, van der MEER WJ, WESTER L, de WAARD V, van den BIGGELAAR M, van BUUL JD. Serine phosphorylation of the RhoGEF trio stabilizes endothelial cell-cell junctions[J]. Small GTPases, 2023, 14(1): 45-54.
- [7] MA N, XU EQ, LUO Q, SONG GB. Rac1: a regulator of cell migration and a potential target for cancer therapy[J]. Molecules, 2023, 28(7): 2976.
- [8] CROKE M, ROSS FP, KORHONEN M, WILLIAMS DA, ZOU W, TEITELBAUM SL. Rac deletion in osteoclasts causes severe osteopetrosis[J]. Journal of Cell Science, 2011, 124(Pt 22): 3811-3821.
- [9] LIU Y, DOU YS, YAN L, YANG XB, HE BR, KONG LB, SMITH W. The role of Rho GTPases' substrates Rac and Cdc42 in osteoclastogenesis and relevant natural medicinal products study[J]. Bioscience Reports, 2020, 40(7): BSR20200407.
- [10] BAUD'HUIN M, LAMOUREUX F, DUPLOMB L, RÉDINI F, HEYMANN D. RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmunology and vascular diseases[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2007, 64(18): 2334-2350.
- [11] LEE NK, CHOI YG, BAIK JY, HAN SY, JEONG DW, BAE YS, KIM N, LEE SY. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation[J]. Blood, 2005, 106(3): 852-859.
- [12] WANG YQ, LEBOWITZ D, SUN CX, THANG H, GRYNPAS MD, GLOGAUER M. Identifying the relative contributions of Rac1 and Rac2 to osteoclastogenesis[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2008, 23(2): 260-270.
- [13] HE SJ, ZHANG KL, CAO Y, LIU G, ZOU H, SONG RL, LIU ZP. Effect of cadmium on Rho GTPases signal transduction during osteoclast differentiation[J]. Environmental Toxicology, 2022, 37(7): 1608-1617.
- [14] HADITSCH U, LEONE DP, FARINELLI M, CHROSTEK-GRASHOFF A, BRAKEBUSCH C, MANSUY IM, McCONNELL SK, PALMER TD. A central role for the small GTPase Rac1 in hippocampal plasticity and spatial learning and memory[J]. Molecular and Cellular Neurosciences, 2009, 41(4): 409-419.
- [15] WU LG, CHAN CY. Multiple roles of actin in exo- and endocytosis[J]. Frontiers in Synaptic Neuroscience, 2022, 14: 841704.
- [16] HEDRICK NG, YASUDA R. Regulation of Rho GTPase proteins during spine structural plasticity for the control of local dendritic plasticity[J]. Current Opinion in Neurobiology, 2017, 45: 193-201.
- [17] O'NEIL SD, RÁCZ B, BROWN WE, GAO YD, SODERBLOM EJ, YASUDA R, SODERLING SH. Action potential-coupled Rho GTPase signaling drives presynaptic plasticity[J]. eLife, 2021, 10: e63756.
- [18] KEINE C, AL-YAARI M, RADULOVIC T, THOMAS CI, VALINO RAMOS P, GUERRERO-GIVEN D, RANJAN M, TASCHENBERGER H, KAMASAWA N, JR YOUNG SM. Presynaptic Rac1 controls synaptic strength through the regulation of synaptic vesicle priming[J]. eLife, 2022, 11: e81505.
- [19] JIANG LZ, LIU C, ZHAO BZ, MA C, YIN Y, ZHOU QX, XU L, MAO RR. Time of day-dependent alteration of hippocampal Rac1 activation regulates contextual fear memory in rats[J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2022, 15: 871679.
- [20] LEI B, LV L, HU SQ, TANG YK, ZHONG Y. Social experiences switch states of memory engrams through regulating hippocampal Rac1 activity[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2022, 119(15): e2116844119.
- [21] AL-KOUSSA H, ATAT OE, JAAFAR L, TASHJIAN H, EL-SIBAI M. The role of rho GTPases in motility and invasion of glioblastoma cells[J]. Analytical Cellular Pathology (Amsterdam), 2020, 2020: 9274016.
- [22] GU XY, ZHANG S, ZHANG T. Abnormal crosstalk between endothelial cells and podocytes mediates tyrosine kinase inhibitor (TKI)-induced nephrotoxicity[J]. Cells, 2021, 10(4): 869.
- [23] DAEHN I, CASALENA G, ZHANG TR, SHI SL, FENNINGER F, BARASCH N, YU LP, D'AGATI V, SCHLONDORFF D, KRIZ W, HARALDSSON B, BOTTINGER EP. Endothelial mitochondrial oxidative stress determines podocyte depletion in segmental glomerulosclerosis[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2014, 124(4): 1608-1621.
- [24] COMER SP. Turning platelets off and on: role of

- RhoGAPs and RhoGEFs in platelet activity[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 8: 820945.
- [25] NEAGOE RAI, GARDINER EE, STEGNER D, NIESWANDT B, WATSON SP, POULTER NS. Rac inhibition causes impaired GPVI signalling in human platelets through GPVI shedding and reduction in PLC γ 2 phosphorylation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(7): 3746.
- [26] WANG M, LUAN XJ, YAN YD, ZHENG QW, CHEN WY, FANG J. Wnt6 regulates the homeostasis of the stem cell niche *via* Rac1-and Cdc42-mediated noncanonical Wnt signalling pathways in *Drosophila testis*[J]. *Experimental Cell Research*, 2021, 402(1): 112511.
- [27] NI B, WEN LB, WANG R, HAO HP, HUAN CC, WANG X, HUANG L, MIAO JF, FAN HJ, MAO X. The involvement of FAK-PI3K-AKT-Rac1 pathway in porcine reproductive and respiratory syndrome virus entry[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 458(2): 392-398.
- [28] KOLYVUSHKO O, KELCH MA, OSTERRIEDER N, AZAB W. Equine alphaherpesviruses require activation of the small GTPases Rac1 and Cdc42 for intracellular transport[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(7): 1013.
- [29] ZHANG J, WU N, GAO N, YAN WL, SHENG ZY, FAN DY, AN J. Small G Rac1 is involved in replication cycle of dengue serotype 2 virus in EAhy926 cells *via* the regulation of actin cytoskeleton[J]. *Science China Life Sciences*, 2016, 59(5): 487-494.
- [30] RAVI LI, TAN TJ, TAN BH, SUGRUE RJ. Virus-induced activation of the rac1 protein at the site of respiratory syncytial virus assembly is a requirement for virus particle assembly on infected cells[J]. *Virology*, 2021, 557: 86-99.
- [31] JIANG W, SHENG CJ, GU XL, LIU D, YAO C, GAO SJ, CHEN S, HUANG YH, HUANG WL, FANG M. Suppression of Rac1 signaling by influenza A virus NS1 facilitates viral replication[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 35041.
- [32] KAZANIETZ MG, CALOCA MJ. The rac GTPase in cancer: from old concepts to new paradigms[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(20): 5445-5451.
- [33] APPLIEDORN DM, DAO KH T, O'REILLY S, MAHER VM, McCORMICK JJ. Rac1 and Cdc42 are regulators of HRasV12-transformation and angiogenic factors in human fibroblasts[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 13.
- [34] KALLI M, LI RX, MILLS GB, STYLIANOPOULOS T, ZERVANTONAKIS IK. Mechanical stress signaling in pancreatic cancer cells triggers p38 MAPK- and JNK-dependent cytoskeleton remodeling and promotes cell migration *via* Rac1/cdc42/myosin II[J]. *Molecular Cancer Research: MCR*, 2022, 20(3): 485-497.
- [35] MOSADDEGHZADEH N, AHMADIAN MR. The RHO family GTPases: mechanisms of regulation and signaling[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1831.
- [36] SVENSMARK JH, BRAKEBUSCH C. Rho GTPases in cancer: friend or foe?[J]. *Oncogene*, 2019, 38: 7447-7456.
- [37] SALIANI M, MIRZAIEBADIZI A, MOSADDEGHZADEH N, AHMADIAN MR. RHO GTPase-related long noncoding RNAs in human cancers[J]. *Cancers*, 2021, 13(21): 5386.
- [38] de P, ROZEBOOM BJ, ASKE JC, DEY N. Active RAC1 promotes tumorigenic phenotypes and therapy resistance in solid tumors[J]. *Cancers*, 2020, 12(6): 1541.
- [39] LI CS, LI ZZ, SONG LX, MENG L, XU GX, ZHANG HJ, HU JM, LI F, LIU CX. GEFT inhibits autophagy and apoptosis in rhabdomyosarcoma *via* activation of the Rac1/Cdc42-mTOR signaling pathway[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 656608.
- [40] HUANG SB, DENG WG, WANG P, YAN Y, XIE CB, CAO XL, CHEN M, ZHANG CL, SHI DB, DONG YX, CHENG P, XU HL, ZHU WK, HU ZC, TANG B, ZHU JY. Fermitin family member 2 promotes melanoma progression by enhancing the binding of p- α -Pix to Rac1 to activate the MAPK pathway[J]. *Oncogene*, 2021, 40: 5626-5638.
- [41] MATOS P, OLIVEIRA C, VELHO S, GONÇALVES V, Da COSTA LT, MOYER MP, SERUCA R, JORDAN P. B-Raf (V600E) cooperates with alternative spliced Rac1b to sustain colorectal cancer cell survival[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(3): 899-906.
- [42] GOKA ET, CHATURVEDI P, LOPEZ DTM, GARZA A, LIPPMAN ME. RAC1b overexpression confers resistance to chemotherapy treatment in colorectal cancer[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2019, 18(5): 957-968.
- [43] SAUZEAU V, BEIGNET J, VERGOTEN G, BAILLY C. Overexpressed or hyperactivated Rac1 as a target to treat hepatocellular carcinoma[J]. *Pharmacological*

- Research, 2022, 179: 106220.
- [44] BAYO J, FIORE EJ, DOMINGUEZ LM, CANTERO MJ, CIARLANTINI MS, MALVICINI M, ATORRASAGASTI C, GARCIA MG, ROSSI M, CAVASOTTO C, MARTINEZ E, COMIN J, MAZZOLINI GD. Bioinformatic analysis of RHO family of GTPases identifies RAC1 pharmacological inhibition as a new therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2021, 70(7): 1362-1374.
- [45] ASPENSTRÖM P. The role of fast-cycling atypical RHO GTPases in cancer[J]. Cancers, 2022, 14(8): 1961.
- [46] GUDIÑO V, POHL SÖG, BILLARD CV, CAMMARERI P, BOLADO A, AITKEN S, STEVENSON D, HALL AE, AGOSTINO M, CASSIDY J, NIXON C, von KRIEGSHEIM A, FREILE P, POPPLEWELL L, DICKSON G, MURPHY L, WHEELER A, DUNLOP M, DIN F, STRATHDEE D, et al. RAC1B modulates intestinal tumourigenesis via modulation of WNT and EGFR signalling pathways[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 2335.
- [47] CHEN FH, GURLER SB, NOVO D, SELLI C, ALFEREZ DG, EROGLU S, PAVLOU K, ZHANG JW, SIMS AH, HUMPHREYS NE, ADAMSON A, CAMPBELL A, SANSOM OJ, TOURNIER C, CLARKE RB, BRENNAN K, STREULI CH, UCAR A. RAC1B function is essential for breast cancer stem cell maintenance and chemoresistance of breast tumor cells[J]. Oncogene, 2023, 42: 679-692.
- [48] AZZARELLI R, KERLOCH T, PACARY E. Regulation of cerebral cortex development by Rho GTPases: insights from *in vivo* studies[J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2015, 8: 445.
- [49] NAKAYAMA AY, HARMS MB, LUO L. Small GTPases Rac and Rho in the maintenance of dendritic spines and branches in hippocampal pyramidal neurons[J]. The Journal of Neuroscience, 2000, 20(14): 5329-5338.
- [50] CHEN L, LUO T, CUI WX, ZHU MM, XU ZC, HUANG H. Kalirin is involved in epileptogenesis by modulating the activity of the Rac1 signaling pathway[J]. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2023, 131: 102289.
- [51] AN Y, LIU TT, LIU XN, ZHAO LJ, WANG J. Rac1 and Cdc42 play important roles in arsenic neurotoxicity in primary cultured rat cerebellar astrocytes[J]. Biological Trace Element Research, 2016, 170(1): 173-182.
- [52] LIU W, HUANG J, DOYCHEVA D, GAMDZYK M, TANG JP, ZHANG JH. RvD1 binding with FPR2 attenuates inflammation via Rac1/NOX2 pathway after neonatal hypoxic-ischemic injury in rats[J]. Experimental Neurology, 2019, 320: 112982.
- [53] 白鹏祖, 张利亮, 张海盛, 贾珍. 盐酸纳美芬对缺氧缺血性脑病新生大鼠 Rac1/NOX2 通路及神经细胞凋亡的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(7): 955-960.
- BAI PZ, ZHANG LL, ZHANG HS, JIA Z. Effects of nalmefene hydrochloride on Rac1/NOX2 pathway and neuronal apoptosis in neonatal rats with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2021, 29(7): 955-960 (in Chinese).
- [54] BU F, MIN JW, RAZZAQUE MA, EL HAMAMY A, PATRIZZ A, QI L, URAYAMA A, LI J. Activation of cerebral Ras-related C3 botulinum toxin substrate (Rac) 1 promotes post-ischemic stroke functional recovery in aged mice[J]. Neural Regeneration Research, 2024, 19(4): 881-886.

(本文责编 郝丽芳)