

Ritka betegségekhez kapcsolható cytoskeletalis aktin mutációk áttekintése

Dakos Kira¹ ■ Varga Andrea

Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet, Budapest

Az aktin-cytoskeleton átrendeződése számos élettani folyamatban játszik fontos szerepet. Az aktin, illetve az aktinkötő fehérjék mutációi betegségek széles spektrumát fedik le, amelyeket összefoglaló néven aktinopátiáknak nevezünk. A hat aktinizoforma közül a cytoskeletalis β - és γ -aktin izoformák mindössze négy aminosavban térnek el egymástól. Ez azt eredményezi, hogy vannak átfedő, illetve izoforma-specifikus funkcióik is. Az *ACTB* és *ACTG1* gének mutációit ritka betegségekkel, ún. nem izom aktinopátiákkal (NMA) hozták összefüggésbe. Az érintettek fenotípusa széles klinikai spektrumot fed le – a tünetmentes variánsoktól a súlyos értelmi fogyatékkal és szervi elváltozásokkal járó mutációkig –, ez összefügg a konkrét *ACTB*- vagy *ACTG1*-variánssal. A legújabb kutatások, a betegek adatbázisát figyelembe véve a klinikai fenotípus és a biokémiai adatok összevetésével, a genotípus–klinikai fenotípus–molekuláris mechanizmus kapcsolat alapján a különböző NMA-khoz kapcsolható mutációk csoportosítását kísérelték meg. Mindezek alapján a Baraitser–Winter cerebrofrontofacialis szindrómás (BWCF) betegek alkotják az egyik (legsúlyosabb tünetekkel rendelkező) csoportot, amelybe a jellegzetes arcdysmorfhiával és frontalis pachygyriával diagnosztizált betegek sorolhatók. E mutációk molekuláris mechanizmusa alapján az aktinfilamentum dinamikája érintett. Az *ACTB* pLoF (predicted loss-of-function) rendellenességgel diagnosztizált csoportba tartozó betegek a BWCF-csoporthoz képest eltérő, de a csoportra jellemző arcdysmorfhiát mutatnak, enyhe fejlődési rendellenességgel és immunológiai tünetekkel. Ezek a mutációk molekuláris szinten a fehérje csökkent expressziójához vagy csökkent stabilitásához vezetnek. A többi betegcsoport klinikai szinten eltérő fenotípust mutat, amelyekhez – jelenlegi tudásunk szerint – specifikus molekuláris mechanizmust nem azonosítottak. Ebben az összefoglalóban átfogó képet kívánunk adni a genotípus–klinikai fenotípus–molekuláris mechanizmus kapcsolatáról, részletezve az eddig leírt klinikai variánsok molekuláris hátterét, érintve az aktin izoforma-specifikus különbségeit, valamint felvázoljuk a jövőbeli kutatási irányokat.

Orv Hetil. 2026; 167(19): 731–739.

Kulcsszavak: aktin-cytoskeleton, aktinopátiák, Baraitser–Winter cerebrofrontofacialis szindróma, agyi fejlődési rendellenesség, ritka betegségek, mutáció, thrombocytopenia

Overview of cytoskeletal actin mutations associated with rare diseases

Dynamics of the actin cytoskeleton play an important role in many physiological processes. Mutations in actin and actin-binding proteins cover a wide spectrum of diseases, called actinopathies. Of the six actin isoforms, the cytoskeletal β - and γ -actin isoforms differ from each other by only four amino acids. This results in overlapping and isoform-specific functions. Mutations in the *ACTB* and *ACTG1* genes have been associated with rare diseases, so-called non-muscle actinopathies (NMA). The phenotype of affected individuals covers a wide clinical spectrum – from asymptomatic variants to mutations with severe intellectual disability and organ damage – which is related to the specific *ACTB* or *ACTG1* variant. Recent studies have attempted to group mutations associated with different NMAs based on the genotype–clinical phenotype–molecular mechanism relationship by comparing clinical phenotype from patient databases and biochemical data. Based on all this, Baraitser–Winter cerebrofrontofacial syndrome (BWCF) patients constitute one of the (most severe) groups, to which patients diagnosed with characteristic facial dysmorphism and frontal pachygyria can be classified. Based on the molecular mechanism of these mutations, the dynamics of the actin filaments are affected. Patients in the group diagnosed with *ACTB* pLoF (predicted loss-of-function) disorder show facial dysmorphism that is different from the BWCF group, but characteristic of the group, with mild developmental abnormalities and immunological symptoms. These mutations lead to reduced expression or reduced stability of the protein at the molecular level. The other patient groups show different phenotypes at the clinical level, for which, to our current knowledge, no specific molecular mechanism has been identified. In this review, we aim to provide a comprehensive picture of the genotype–clinical phenotype–molecular mechanism relationship, detailing the molecular background of the clinical variants described so far, touching on actin isoform-specific differences, and outlining future research directions.

Keywords: actin cytoskeleton, actinopathies, Baraitser–Winter cerebrofrontofacial syndrome, brain developmental disorder, rare diseases, mutation, thrombocytopenia

Dakos K, Varga A. [Overview of cytoskeletal actin mutations associated with rare diseases]. *Orv Hetil.* 2026; 167(19): 731–739.

(Beérkezett: 2026. január 28.; elfogadva: 2026. március 11.)

Rövidítések

ABP = (actin-binding protein) aktinkötő fehérje; *ACTB* = (actin beta) cytoskeletális β -aktint kódoló gén; *ACTB-BWCFF1* = (*ACTB*-Baraitser–Winter cerebrofrontofacial syndrome group 1) a Baraitser–Winter cerebrofrontofacialis szindróma 1-es csoportja, amelybe a betegséghez kapcsolható cytoskeletális β -aktin mutációt hordozó betegek tartoznak; *ACTG1* = (actin gamma 1) cytoskeletális γ -aktint kódoló gén; *ACTG1-BWCFF2* = (*ACTG1*-Baraitser–Winter cerebrofrontofacial syndrome group 2) a Baraitser–Winter cerebrofrontofacialis szindróma 2-es csoportja, amelybe a betegséghez kapcsolható cytoskeletális γ -aktin mutációt hordozó betegek tartoznak; ADF = (actin depolymerizing factor) aktindepolimerizáló faktor; Arp2/3 = (actin-related protein 2/3 complex) aktinhoz kapcsolódó fehérje 2/3 komplex; ATP = (adenosine triphosphate) adozin-trifoszfát; ATPáz = (adenosine triphosphatase) adozin-trifoszfátáz; LOEUF = (loss-of-function observed/expected upper bound fraction) funkcióvesztést okozó mutációk megfigyelt/várt arányának felső határértéke; mRNS = (messenger) hírvivő ribonukleinsav; NMA = (non-muscle actinopathy) nem izom aktinopátia; pLoF = (*ACTB* predicted loss-of-function) az *ACTB* gént érintő funkcióvesztéses rendelkezés

Az aktin-cytoskeleton átrendeződése számos élettani folyamatban játszik fontos szerepet. Az aktin, illetve az aktinkötő fehérjék (ABP-k) mutációi betegségek széles spektrumát fedik le, amelyeket összefoglaló néven aktinopátiáknak nevezünk. Humán viszonylatban hat aktinizoforát lehet megkülönböztetni [1], amelyek szövetspecifikus kifejeződését hatféle gén biztosítja (*1. táblázat*). A különböző aktinizoforákat kódoló gének mutációi az adott izoforma szöveti expressziójával összefüggő klinikai fenotípushoz kapcsolhatók, amelyek érinthetik az izmokat (congenitalis myopathia), a szív- és érrendszert (aortaaneurysma, hypertrophiás cardiomyopathia, dilatativ cardiomyopathia), továbbá a bélrendszert (krónikus bélelzáródás) is. A jelen összefoglaló egyik fő témája a két cytoskeletális aktint kódoló génben előforduló mutációkkal összekapcsolható klinikai fenotípusok leírása, amelyek széles klinikai spektrumot fednek le. Ezek között vannak olyan mutációk, amelyek a leginkább az agy fejlődési rendelkezésével hozhatók összefüggésbe: a Baraitser–Winter cerebrofrontofacialis szindróma; bizonyos mutációk süketséget, illetve progresszív hallásvesztést okozhatnak, de neurológiai tüneteket nem; más mutációk hatása leginkább az immunsejtekben jelentkezik, de emellett enyhe neurológiai tünetek is megjelennek. Ez utóbbi mutációk az ún. im-

munoaktinopátiák közé sorolhatók [2]. E csoportba tartoznak még számos, ABP-t kódoló gén mutációi is, amelyek közül az egyik legismertebb a *WAS* gén mutációjához köthető Wiskott–Aldrich-szindróma [3]. Emellett sok más, aktint szabályozó gén mutációja is ismert, amelyekről más összefoglaló cikkekben tájékozódhat részletesebben az olvasó [2, 4, 5].

Ebben az összefoglalóban a két, cytoskeletális aktint kódoló gén: az *ACTB*, illetve az *ACTG* génhez kapcsolható kórképekről lesz szó. A mutációtól függően a betegek fenotípusa széles klinikai spektrumon mozog. A folyamatban lévő kutatások célja, hogy összekapcsolja a klinikai fenotípust a fehérjeszintű következményekkel. Az összefoglaló célja, hogy a legfrissebb kutatási eredmények alapján átfogó képet adjon a két, cytoskeletális aktint kódoló gént érintő mutációkhoz köthető, ún. nem izom aktinopátiákról (NMA), az egyes alcsoportokba tartozó mutációkhoz köthető klinikai fenotípusról, valamint ezek eddig ismert fehérjeszintű következményeiről.

A cytoskeletális aktinizoforák és szerkezeti felépítésük

Az aktin egy 42 kDa-os, az eukarióta élőlényekben leggyakrabban előforduló intracelluláris fehérje. A cytoskeletális izoformák 374 aminosavból épülnek fel, amelyek csupán az N-terminálisuknál mutatnak négy aminosavnyi eltérést: a β -aktinban Asp¹, Asp², Asp³ és Val¹⁰, a γ -aktinban Glu¹, Glu², Glu³ és Ile¹⁰ van [6]. Ám a β - és γ -aktin mRNS-kódoló szekvenciák nagyobb mértékű (13%) eltérést mutatnak, ami azt idézi elő, hogy a β -aktin transzlációja gyorsabb a γ -aktinénál [7]. Ez eltérő poszttranszlációs módosulásokhoz vezethet (például arginiláció). A két izoforma polimerizációs képessége is eltér. A β -aktin gyorsabban polimerizál, mint a γ -aktin, azonban a két izoforma depolimerizációjának sebessége egyforma [8]. Az izoformák eltérő celluláris lokalizációját okozhatja az ún. 'zipcode' mediálta transzport, amely a β -aktin perifériás lokalizációját szabályozza [9]. Mindkét izoforma megtalálható a stressz-szálakban, illetve a β -aktin corticalis kötegekben a sejtp periférián [7]. Migráló sejtekben a γ -aktint is megfigyelték a sejtp periférián, illetve a lamellipodiumokban. Mindezek alapján lehetnek átfedő szerepeik, azonban egyes izoformákhoz köthető funkciókat is azonosítottak: a β -aktin izoforma-specifikus szerepét a belső fül szőrsejtjeiben [10], illetve a retina öregedése során [11]. Ezen túlmenően a sejtosz-

1. táblázat | Aktinizomformák és a kódoló génekben előforduló mutációkhoz kapcsolható klinikai fenotípus

Gén	Fehérje-izoforma	Sejtspecifikus expresszió	Klinikai fenotípus	Lefolyás
<i>ACTA1</i>	α -Aktin	Vázizomsejtek	Congenitalis myopathia	Nem progresszív
<i>ACTA2</i>	α -Aktin	Simaizomsejtek	Vascularis betegségek: – mellkasi aortaaneurysma; agyi arteriopathia	Progresszív
<i>ACTC1</i>	α -Aktin	Szívizomsejtek	Szívbetegségek: – hypertrophiás cardiomyopathia; – dilatativ cardiomyopathia	Progresszív
<i>ACTB</i>	(Cytoskeletalis) β -aktin	Bármely típusú sejtben	Széles spektrumú: – Baraitser–Winter-szindróma; – dystoniás sükettség – <i>ACTB</i> pLoF rendellenesség; Nemspecifikus NMA	Progresszív
<i>ACTG1</i>	(Cytoskeletalis) γ -aktin	Bármely típusú sejtben	Széles spektrumú: – Baraitser–Winter-szindróma Progresszív hallásvesztés	Progresszív
<i>ACTG2</i>	γ -Aktin	A prosztata, a húgyhólyag és a mellékvese simaizomsejtjeiben	Krónikus bélelzáródás	Progresszív

ACTA1 = vázizomsejtekben expresszálódó α -aktint kódoló gén; *ACTA2* = simaizomsejtekben expresszálódó α -aktint kódoló gén; *ACTB* = cytoskeletalis β -aktint kódoló gén; *ACTC1* = szívizomsejtekben expresszálódó α -aktint kódoló gén; *ACTG1* = cytoskeletalis γ -aktint kódoló gén; *ACTG2* = a bél, a prosztata, a húgyhólyag és a mellékvese simaizomsejtjeiben expresszálódó γ -aktint kódoló gén; pLoF = előre jelzett funkcióvesztés; NMA = nem izom aktinopátia

tódás alatt megfigyelték, hogy míg a β -aktin a formin, mDia 3-as izomformájával, a γ -aktin az mDia 1-es izomformájával kapcsolódva fejti ki specifikus hatását a citokinesis során [12].

Térbeli szerkezetét tekintve az aktinmonomer egy kis és egy nagy alegységből áll, amelyek között két, ún. felső és alsó hasadék van. A domének további két szubdoménre bonthatók. Összességében tehát a kis domént az I. és II., míg a nagy domént a III. és IV. szubdomén alkotja. Az I. szubdomént az 1–32., 70–144., 338–372., a II. szubdomént a 33–69., a III. szubdomént a 145–180., 270–337., a IV. szubdomént a 181–269. aminosav alkotja [13]. A kis és nagy domének között a polipeptidlánc kétszer is áthalad: egy Lys³³⁶ centrumú huroknál, valamint egy doméneket összekapcsoló hélixrégiónál (Gln¹³⁷–Ser¹⁴⁵) [14, 15]. Az utóbbi helyen a monomer doménjei egymáshoz képest relatív elmozdulásra képesek. A felső hasadékban van a nukleotidkötő zseb (Lys²¹³, Glu²¹⁴, Thr³⁰³, Met³⁰⁵, Tyr³⁰⁶, Lys³³⁶), illetve koordinálja a kétértékű kation megkötését [13]. Az aktin ATPáz-aktivitása viszonylag kis hatékonyságú, viszont a γ -foszfát távozását követően a két domén közti mozgás kifejezettebb lehet, aminek hátterében a gyengébb intramolekuláris kapcsolatok állnak. Az alsó hasadékot alkotó aminosavak (143., 144., 146., 148., 168., 341., 345., 346., 349., 351.) strukturális alapot biztosítanak a különböző fehérjék megfelelő kötődésének, beleértve az aktinfilamentumok monomerei között kialakuló kölcsönhatásokat is [14]. Ezenfelül az esetek többségében az alsó hasadék mediálja az interakciót az ABP-kkel. Az I. szubdomén esetében a központi β -lemezt keretező egyik α -hélix a miozin és tropomiozin fehérjék kötőhelyének strukturális eleme [13].

Az aktinfilamentumok és aktinkötő fehérjék szerepe

Az aktinmonomerek megfelelő koncentrációban filamentumokká polimerizálódhatnak. Ez spontán módon, a nukleációt elősegítő ABP-k nélkül energetikailag kedvezőtlen, lassú folyamat [16, 17]. A kialakuló aktindimerek és -trimerek instabilak [18]. Az oligomerek a negyedik aktinmonomer beépülésével stabilizálódnak, mert ekkor alakulnak ki a stabilitást eredményező kölcsönhatások [18]. Összességében tehát egy monomer három másikkal létesít kapcsolatot.

A filamentumok atomi szerkezete először röntgendiffrakció és elektronmikroszkópia segítségével került meghatározásra [19]. A monomerek egymáshoz viszonyítva 166°-os rotált állapotban épülnek be, a végeredmény pedig egy kettős szálú hélix. A polimerizáció során az aktinmonomer szerkezete kissé megváltozik. A filamentumba épülő monomer egyrészt laposabb lesz, másrészt bizonyos területein nyíltabb konformációt vesz fel [20].

A filamentumok szerkezeti stabilitását az aktinszálakat alkotó monomerek között fellépő hidrofób kölcsönhatások és sóhidak biztosítják [21, 22]. Ezzel szemben a szálak között kevés kölcsönhatás van, ami a filamentumok nagyfokú flexibilitásáért felelős [22].

Az aktinfilamentumok az ABP-kkel együttműködve dinamikusan átrendeződő aktinhálózatot alkotnak. A dinamikus átrendeződést alapvetően a polimerizációra képes aktinmonomerek és a szabad filamentumvégek koncentrációja, valamint az ABP-k egymással is interaktáló rendszere irányítja. Ezek a fehérjék az aktin-cytoskeleton dinamikusan működésének minden aspektusát szabályozzák és finomhangolják. Modulálják a nukleációt és elon-

gációt, aktinkötegeket alakítanak ki, és elágazásokat hoznak létre, stabilizálnak vagy fragmentálnak. Ezenkívül fontos szerepük van a sejteket érő mechanikai hatásokra adott válaszreakciók kialakításában is.

Az ABP-k általában multidoménos proteinek, amelyek az aktinkötő doménjükön túl rendelkeznek szignalizációs és olyan doménnel is, amelyek részt vesznek más fehérjékkel történő kölcsönhatásban [23]. Többféle szempont szerint lehet őket csoportosítani, de a legegyszerűbb a funkciójuk alapján (2. táblázat).

Az alábbiakban az NMA-khoz kapcsolódó, az irodalomban elérhető eredményekhez kapcsolható legfontosabbakat tárgyaljuk. Az új aktinfilamentumok képződésekor a nukleációt az Arp2/3 komplex és a formin teszi energetikailag kedvezőbb folyamattá. Az Arp2/3 komplex egy aktinmonomert kötve stabil trimer állapotot alakít ki, amelyből gyors elongáció indulhat, és jellemzően 70°-os elágazásokat hoz létre [24]. A forminok az aktinfilamentumok gyorsan növekvő végének az elongációját segítik [25]. Az aktin-cytoskeleton dinamikus átrendeződésekor a polimerizációra alkalmas, megfelelő mennyiségű aktinmonomer jelenlétét több fehérje együttes működése biztosítja. Az elongáció során a polimerizáció fő szubsztrátja a profilin-aktin komplex, a sejtekben ugyanis az ATP-kötött aktinmonomer csak kis koncentrációban van jelen [14, 25]. A profilin érdekes módon nemcsak az aktin-cytoskeletonnal, hanem a microtubulus-rendszerrel is kölcsönhatásban van, emiatt pedig egyre nagyobb figyelem övezi, mint a két cytoskeletonális hálózat közötti összehangolt működés egyik meghatározó komponensét [26–28].

Élettani körülmények között a filamentumokhoz tropomiozin fehérje is kapcsolódik, amely a filamentumok stabilitását fokozza azáltal, hogy a depolimerizációt elősegítő ABP-k kötődését gátolja [25]. Az aktinfilamentumok fragmentációját és bontását az ADF/kofilin és a gelsolin fehérjecsald tagjai irányítják. A kofilin a szabad végeket készíti elő a depolimerizációra és fragmentál, tehát nem vesz részt közvetlenül az aktinmonomerek disz-

szociációjában [29]. Annak érdekében, hogy az aktin-cytoskeleton képes legyen elvégezni sokrétű feladatait, számos fehérje vesz részt olyan komplex struktúrák kialakításában, amelyek megjelenésük és funkciójuk tekintetében változatosak. Az olyan kis méretű és relatíve merev proteinek, mint az α -aktinin és a faszcin, képesek az aktinfilamentumokból laza, rendezett kötegeket kialakítani [30]. Az α -aktinin két nagy méretű (102 kDa-os) aktinkötő doménje közti távolság határozza meg a kötegekben a filamentumok közti átlagos (40 nm) távolságot [30]. Ez az elrendeződés teszi lehetővé azt, hogy a nem izom miozin-2 motorproteinek a kötegekbe rendezett filamentumokhoz kötődve aktomiozin-alapú kontraktilitást generáljanak. A nagy, relatíve flexibilis proteinek az aktinfilamentumokból térbeli hálózatot alakítanak ki [30].

A mutációk csoportosítása a klinikai fenotípus alapján

Jelenlegi ismereteink szerint a klinikumban az *ACTB* és *ACTG1* gének mutáns variánsai minimum nyolc, mechanizmusukban változatos NMA-formát idéznek elő (3. táblázat) [8].

Az *ACTB-BWCFF1* és az *ACTG1-BWCFF2* formák a korábban Baraitser–Winter, Fryns–Aftimos, I. és II. típusú cerebrofrontofaciális szindrómaként leírt rendelkezést foglalják magukban [31]. Ezek olyan β - és γ -aktin izoformákat érintő pontmutációk, deletiók vagy insertiók, amelyek súlyos veleszületett fejlődési rendellenességként manifesztálódnak. A mutációk főleg a cytoskeletonális aktinokat kódoló génszakaszok 2–4. exonjaiban csoportosulnak. Az érintettek körében jellegzetes arcibeli dysmorphismusok figyelhetők meg: egymástól távol ülő szemek, széles orr, szemhéjcsüngés, éles vagy kiemelkedő frontális koponyavarrat, ívelt szemöldök [31]. Gyakori az írisz- vagy retinacoliboma, továbbá megfigyeltek különféle veleszületett, a szívet és a kiválasztó szervrendszert érintő defektusokat is [32]. Az *ACTG1-BWCFF2* variánsok szinte mindegyike, míg az *ACTB-BWCFF1* variánsok körülbelül 60%-a okoz anterioposteriálisan súlyosbodó pachygyriát [31]. A mutációk ritkán lissencephaliát vagy neuronális heterotopiát okoznak [31]. Ezenkívül az értelmi fogyatékoság és az epilepszia mértéke változó, illetve nagyban összefüggenek a központi idegrendszer strukturális elváltozásainak jellegével. A β -aktin 196. aminosava mutációs „hotspot”-ként viselkedik; a leggyakrabban előforduló variáns az *R196H*, amelyben az arginin hisztidinre cserélődik [33].

Az aktinfilamentum szerkezetét tekintve a 196. aminosav a monomerek közti határfelület közelében van ugyan, de nem vesz részt közvetlenül a szálak között stabilizáló interakciókban [34]. Ezzel szemben a Glu¹⁹⁵ a mellette lévő monomer Lys¹¹³ oldalláncával olyan kölcsönhatást alakít ki, amely alloszterikus interakciók révén a szomszédos filamentumban strukturális változásokat idézhet elő [34]. Ezenkívül a Lys¹¹³ a foszfátcsoport

2. táblázat | Aktinkötő fehérjék és funkciójuk

Funkció	Aktinkötő fehérje
Elágazás	Arp2/3
Polimerizáció	Formin
Elongáció	Profilin
Filamentumstabilizálás	Tropomiozin
Fragmentáció, depolimerizáció	ADF/kofilin
	Gelsolin
Kötegelés	α -Aktinin
	Faszcin
Kontrakció	Miozin

ADF = aktindepolymerizáló faktor; Arp2/3 = aktinhoz kapcsolódó fehérje 2/3 komplex

disszociációs helyének közelében helyezkedik el, így e régió érintettsége befolyásolhatja a fehérje ABP-kkel való interakcióját [14, 34]. Az *R196H* variáns biokémiai jellegzetességeit baculovírus-rendszerben előállított rekombinánsfehérje-szinten celluláris hatásait páciensekből izolált primer dermalis fibroblastokon és lymphoblastoid eredetű sejtvonalon térképezték fel [33–35]. A mutáció hatására a filamentumok polimerizációjához szükséges kritikus koncentráció a vad típusú aktinénál magasabb, az elongációs ráta csökken, miközben a depolimerizáció is gyorsabbá válik [33]. A betegekből izolált fibroblast-sejtek proliferációs és migrációs képessége is csökken, továbbá a vad típusú sejtekhez képest körülbelül feleannyi aktinfilamentum figyelhető meg; az aktin és a kofilin közti kölcsönhatás is sérül a mutáció hatására [34, 35]. Az aktinkötegek orientációs vizsgálatai felfedték, hogy az *R196H* variáns filamentumai elágazások kialakítására kevésbé alkalmasak, aminek hátterében a mutáns izoforma és az Arp2/3 komplex közti gyengébb kölcsönhatás állhat [33, 34]. E megfigyelések összefügghetnek a variáns fenotípusában gyakran jelen lévő idegrendszeri érintő fejlődési rendellenességekkel (microcephalia, értelmi fogyatékoság). Az agy méretét elsősorban a neuronok száma határozza meg, és a neuronalis progenitor sejtek proliferációjától, differenciációjától és túlélésétől függ [36].

Az NMA dystoniás sükettség formáját érdekes módon csupán egyetlen variáns okozza, az *ACTB* gént érintő *R183W* mutáció, amelyet 13 páciensben azonosítottak [8]. A mutációval fejlődési rendellenességeket, sensorineurális halláskárosodást és a későbbi megjelenésű generalizált dystoniát hoztak összefüggésbe [37] (3. táblázat). A sensorineurális halláskárosodást egy esetben cochlearis implantátummal korrigálták [38]. A cochlearis implantátumok beépítése a belső fülbe a hallásmaradvány megőrzését is segítheti [39]. A dystonia olyan mozgászavar-szindróma, amelyet tartós izom-összehúzódások jellemeznek, és mintázatokot mutató, repetitív mozdulatokban, illetve rendellenes testtartásban nyilvánul meg [40]. Az aktin fehérjében a flexibilis arginin oldallánc helyére egy rigidebb triptofán kerül. A szubsztitúció a triptofán hidrofób oldallánca révén megzavarja a nukleotidkötő zseb hidrogénkötési hálózatát, ez potenciálisan megváltoztathatja a zseb szerkezetét. A legújabb kutatások szerint a mutáns kölcsönhatása a filamentális aktint stabilizáló ABP-kkel megerősödik [41]. Páciensekből származó lymphoblastoid eredetű sejtvonalakon végzett kísérletek alapján úgy tűnik, hogy az *R183W* mutáció megváltoztatja az aktin-cytoskeleton morfológiáját és a filamentumok depolimerizációs dinamikáját [37].

Az *ACTB* gént érintő funkcióvesztéses mutációkat (*ACTB* pLoF rendellenességű csoport, 3. táblázat) enyhe-mérsékelt idegrendszeri fejlődési késéssel vagy enyhe értelmi fogyatékosággal, viselkedéssel zavarokkal, enyhe microcephaliával, alacsony testalkattal, agyi rendellenességekkel (heterotopiákkal), egyéb veleszületett szervrendszeri zavarokkal, továbbá változó mértékű

thrombocytopeniával hozták összefüggésbe [42–44]. Ezek a missense, illetve deletiós vagy insertiós mutációk az *ACTB* gén 3' régiójánál, az 5. és a 6. exonban csoportosulnak, és nagy valószínűséggel nincsenek hatással az mRNS 'splicing'-ra [42–44]. Ismert két egyén, akik az aktin III. szubdoménjét érintő *M313R* mutációval rendelkeznek, viszont a fenotípusos megjelenésük eltérő [44]. Az egyik betegnél enyhe fejlődési rendellenesség, részleges ajakhasadék, veleszületett szívhibák, enyhe microcephalia és thrombocytopenia figyelhető meg; a másik beteg kórtörténete egy csecsemőkori szívkatéterezési beavatkozást leszámítva nem mutat betegsége utaló tüneteket, és általános oktatásban is részt tudott venni. Két közép-európai származású egyénnél patogén kereteltolódási mutációt azonosítottak, amely a 331. aminosavtól kezdődően 26 aminosav szubsztitúcióját okozza, és egy korai 'stop kodon' révén a normálnál rövidebb, mindössze 357 aminosavból álló β -aktint eredményez [44]. Egy esetleírásban a Ser338_Ile341 deletio a 338–341. aminosavak törlődését okozza, ami az érintett egyénnél microcephaliához, beszédhibákhoz és thrombocytopeniához vezetett [44].

Rekombináns fehérjét alkalmazó kísérletek alapján azt lehet mondani, hogy bizonyos variánsok instabil β -aktin-szerkezetet idéznek elő *in vitro* körülmények között [8]. Az *M313R* és a *Ser338_Ile341del* mutációk feltehetően a fehérje térszerkezetének kialakulását vagy stabilitását érintik, mivel e variánsok fehérjetisztítása sikertelennek bizonyult; a *G302A* variáns stabilitása jelentősen csökken. Továbbá fehérjeszimulációs modellezések a szerkezeti eltéréseket az aktin I. szubdoménjére lokalizálták, ahol a vérlemezkék érésében és működésében szerepet játszó ABP-k az aktinfilamentumokhoz kapcsolódnak [44]. A *Ser338_Ile341del* variáns esetében a sejtszintű vizsgálatoknál 'Western blot' analízissel csökkent β -aktinmennyiséget detektáltak. Ahhoz, hogy a sejtekben található aktin mennyisége állandó legyen, ezt részben az *ACTG1*, de főként az *ACTA2* gének felülszabályozása kompenzálja, amely a sejtek bazális membránjánál található aktinfilamentumok vastagabb kötegekbe rendeződését eredményezte [44]. Ezekben a kötegekben a vérlemezkék érési folyamataiban is érintett nem izom miozin-2A, az α -aktinin és a filamin-A fehérjék is felhalmozódtak, amely hatás hozzájárulhat a thrombocytopeniás fenotípus kialakításához. A *G302A* mutáció felboríthatja az aktin-cytoskeleton és a microtubulus-hálózat közti finom egyensúlyt, ami a vérlemezke-prekurzorokban megzavarhatja a sejtosztódásban elengedhetetlen microtubulusok szerveződését [42]. A microtubulus-hálózatban az aktinmutáció hatására bekövetkező változásokat betegekből izolált *G302A* fibroblastsejteken kimutattuk [45]. Megfigyeltük azt is, hogy az aktin-cytoskeleton átrendeződése is eltér a vad típusú (egészséges donorból származó) sejtektől, ami szintén összhangban van a főként immunsejteket érintő fenotípussal. Az NMA-k funkcióvesztéses formájának sejtszintű következményeit páciensekből izolált fibroblastokon feltér-

3. táblázat | Az egyes NMA-alcsoportok – cytoskeletalis aktint kódoló génekhez kapcsolható mutációk [8]

NMA-alcsoport	Érintett gén	Klinikai fenotípus	Sejtszinten vizsgált variánsok	Sejtszintű vizsgálatok		Rekombinánsfehérje-szintű vizsgálatok – mutációk hatása		
				Proliferáció/migráció	Aktin expresszió/stabilitás	Aktin polimerizáció/depolymerizáció	Aktin kölcsönhatása aktinkötő fehérjékkel	Molekuláris mechanizmus szerinti csoport
BWCFF1 BWCFF2	<i>ACTB</i> <i>ACTG1</i>	– Facialis dysmorphia – Értelmi fogyatékoság – Az idegrendszer strukturális elváltozásai – Epilepszia	<i>ACTB-R196H</i> <i>ACTB-T120I</i> <i>ACTG-T203M</i>	Csökkent proliferáció és migráció	Nem változik	Lassabb polimerizáció, gyorsabb depolymerizáció	<i>ACTB-R196H</i> : Arp2/3, miozin-5A, kofilin (sejtszinten)	2. csoport
Dystoniás sükettség	<i>ACTB</i>	Dystonia és sükettség	<i>R183W</i>	n. a.	Nem változik	Kissé lassabb polimerizáció, kissé gyorsabb depolymerizáció	Miozin-2A	3. csoport
<i>ACTB</i> pLoF rendellenesség	<i>ACTB</i>	A BWCFF fenotípus-hoz képest enyhébb tünetek – Facialis dysmorphia – Értelmi fogyatékoság – Fejlődési rendellenességek – Thrombocytopenia	<i>Ser338_Ile341del</i> <i>G302A</i> <i>Ala331_Val_f327</i> <i>Ser368_Leu_f313</i>	Többnyire csökkent migráció	Csökkent expresszió/stabilitás	<i>G302A</i> és <i>Ser368_Leu_f313</i> : kissé lassabb polimerizáció, kissé gyorsabb depolymerizáció	<i>Ser368_Leu_f313</i> : profilin	1. csoport
Hallásvesztés	<i>ACTG1</i>	Progresszív hallásvesztés	<i>K118N</i> <i>K118M</i>	n. a.	Nem változik	<i>K118N</i> : kissé gyorsabb polimerizáció <i>K118M</i> : nem változik	Arp2/3	3. csoport
Nemspecifikus NMA	<i>ACTB</i> <i>ACTG1</i>	<i>ACTB-E364K</i> : neutrofil diszfunkció, visszatérő fertőzések <i>ACTG-E334Q</i> : súlyos izomhypotonia	<i>ACTB-E364K</i> <i>ACTG-E334Q</i>	n. a.	Nem változik	<i>E334Q</i> és <i>E364K</i> : kissé lassabb polimerizáció <i>E334Q</i> : kissé gyorsabb depolymerizáció	<i>E334Q</i> : kofilin, miozin-2A, miozin-2C, miozin-5A	3. csoport
Tünetmentes	<i>ACTG1</i>	Néhány esetben enyhe értelmi fogyatékoság	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	3. csoport

n. a. = nincs adat

ACTB = cytoskeletalis β -aktint kódoló gén; *ACTB* pLoF = *ACTB* gént érintő funkcióvesztéses rendellenesség; *ACTG1* = cytoskeletalis γ -aktint kódoló gén; Arp2/3 = aktinhez kapcsolódó fehérje 2/3 komplex; BWCFF1 = a Baraitser–Winter cerebrofrontofaciális szindróma 1-es csoportja; BWCFF2 = a Baraitser–Winter cerebrofrontofaciális szindróma 2-es csoportja; NMA = nem izom aktinopátia

képezve a legtöbb vizsgált mutáció esetén a sejtek migrációja csökkent a kontrollsejtekéhez viszonyítva [43, 44], a proliferáció egy esetben csökkent [43]. A G302A sejtek esetén sem a proliferáció, sem a migráció mértéke nem csökkent, ami összhangban van a beteg enyhébb klinikai fenotípusával is.

Az NMA-k egy másik formája az *ACTG1* mutációkhoz kapcsolódó izolált hallásvesztés (3. táblázat). Az érintettek fenotípusában ilyenkor a hallásvesztés az egyetlen klinikai tünet, esetükben nem áll fenn más szisztémás vagy neurológiai eltérés. A γ -aktin esszenciális

szerepét a belső fül szőrsejtjeinek stereociliumában az is hangsúlyozza, hogy ezt a fenotípust kizárólag az *ACTG1* variánsokkal hozták összefüggésbe. Továbbá ez jól szemlélteti a két cytoskeletalis aktinizóforma közti funkcióbeli eltéréseket is [46]. A hallásvesztést okozó mutációk közül kettő is az aktin 118-as aminosav oldalláncát érinti, amely egy α -hélixben (Lys¹¹³–Thr¹²⁶) található, az Arp2/3 komplex feltételezett kötőhelyének közelében [47]. Az egyik esetben a töltéssel rendelkező, amfilil lizin helyére egy semleges, hidrophil aszparagin (*K118N*), a másik esetben pedig egy hidrofób metionin (*K118M*)

kerül [48]. Az izolált hallásvesztéshez kapcsolható mutációk közül a *K118N* variáns a leggyakoribb. A mutációk hatásait számítógépes és kísérleti vizsgálatok kombinációjával, élesztőaktinban térképezték fel [48]. E vizsgálatok alapján a γ -aktin 118-as aminosavát érintő missense variánsok olyan kisebb mértékű aktinszerkezeti és -dinamikai változásokat okoznak, amelyek *in vivo* viszonylag jól tolerálhatók. A mutáns aktinvariánsok vizsgálata a fehérje szerkezeti sajátosságainak feltárásához is hozzájárul, mint ahogyan a *K118N* és *K118M* típusok rávilágítottak az érintett oldallánc filamentumot stabilizáló szerepére [48].

Az adatbázis elemzése során találtak olyan fenotípusokat is, amelyeket egyik kategóriába sem lehetett sorolni. Esetükben a különféle NMA-k kórképére jellemző jellegzetes arcvonások is hiányoznak. Ezeket a csoportokat „nemspecifikus” NMA-knak nevezték el, amelyeknek léteznek *ACTB* és *ACTG1* variánsai is (3. táblázat). A β -aktin *E364K* mutációja neutrofil diszfunkcióval és thrombocytopeniával jár együtt, valamint visszatérő fertőzésekkel. Ezen túlmenően a páciensnél enyhe értelmi fogyatékoságot is tapasztaltak [49]. Fehérjeszinten a rekombináns aktin stabilitása nem változik (emiatt a beteg a tünetei ellenére nem az *ACTB* pLoF kategóriába került, ld. a következő fejezetet) [50]. Az ABP-k közül a vizsgált profilinnal és a nem izom miozin-2A-val nem változott a kölcsönhatása. A rekombináns mutáns aktin polimerizációjának kismértékű csökkenését tapasztalták. Ebbe a csoportba tartozik még a γ -aktint érintő *E334Q* variáns, amely súlyos izomhypotoniás klinikai fenotípust alakít ki [51]. A mutációnak a fehérje szerkezetére és kölcsönhatásaira való hatását rovarsejtekben előállított rekombinánsfehérje-szinten térképezték fel [8, 51]. A mutáció nem befolyásolja az aktin térszerkezetének kialakulását vagy stabilitását. A filamentumok polimerizációs dinamikája hasonló a vad típusú fehérjében megfigyelthez, amellyel *in vitro* kopolimerizál [51]. Ezzel szemben az *E334Q* rontja az aktin-cytoskeleton dinamikus átrendeződésében kulcsfontosságú szerepet betöltő ABP-kkel (kofilin, nem izom miozin-2A, nem izom miozin-2C, miozin-5A) való interakciókat. Ennek az egyik következménye az, hogy a kofilin által mediált, filamentumhasításon alapuló *de novo* aktinszállépződés csökkent mértékben tud megvalósulni. Másrészt az aktinfilamentumok kontrakciója kevésbé képes a hatékony erő kifejtésre. A megfigyelt fenotípust nagy valószínűséggel az aktin és az ABP-k közötti elégtelen kölcsönhatások okozzák [51].

A γ -aktint kódoló *ACTG1* gén deletióját hordozó (*ACTG1* pLoF) betegek a legtöbb esetben tünetmentesnek bizonyultak, csak két esetben diagnosztizáltak dysgyriát, illetve polygyriát [8]. Az *ACTG* pLoF variánsok populációs adatbázisokban való előfordulása alapján feltételezhető, hogy az *ACTG1* gén elvesztése miatti haploinsufficiencia a betegek nagy részében valószínűleg tolerálható (az 'observed/expected upper bound fraction' – LOEUF – értéke 0,62).

A mutációk csoportosítása a molekuláris mechanizmus alapján

Az NMA-k a cytoskeletalis aktinizoformák kifejeződése, illetve polimerizációs-depolimerizációs funkciójuk sérülése alapján három nagy csoportba sorolhatók (3. táblázat) [8]. Az első csoportba azok a variánsok kerültek, amelyek hiányzó vagy csökkent mértékű génexpressziót, illetve instabil β -aktin-termelődést idéznek elő. Ezek relatíve enyhe postnatalis tüneteket okoznak. A második csoport olyan missense variánsokat tartalmaz, amelyeknél az aktin expressziója stabil, azonban a polimerizációs és depolimerizációs dinamika súlyosan sérült. Emiatt a kórkép embrionális korban jelentős fejlődési, születés után pedig számos szövettípusban fokozatosan kialakuló rendellenességgel hozható összefüggésbe. A harmadik csoportot szintén stabilan expresszálódó aktinvariánsok alkotják. Esetükben az aktin normális vagy legfeljebb enyhén kóros polimerizációs dinamikája figyelhető meg. Ez első csoport az *ACTB* pLoF rendellenességhez rendelhető csoport. A második csoport a BWCFE legsúlyosabb klinikai fenotípust mutató egyének kórképéhez kapcsolható. A harmadik csoport, a BWCFE és az *ACTB* pLoF rendellenességeken kívül, számos klinikai fenotípussal hozható összefüggésbe, amelyeket a 3. táblázat foglal össze.

Az izoforma-specifikus aktinmutációk kapcsolata a klinikai fenotípussal

Habár a cytoskeletalis aktinizoformák között csupán 4 aminosavnyi eltérés van, ráadásul *in vitro*, és lamellipodiumokban *in vivo* is könnyedén kopolimerizálnak egymással, funkcióik mégsem teljesen redundánsak [6, 52]. Ezt az is alátámasztja, hogy az *ACTB* és *ACTG1* génekben az azonos aminosav-oldalláncot érintő mutációk eltérő klinikai fenotípusokat idéznek elő [8]. Ilyen lehet például az *R183W* mutáció, amely ha az *ACTB* génben fordul elő, kizárólag dystoniás süketiséget okoz, azonban az *ACTG1*-ben előforduló *R183W* mutáció bár süketiséggel társul, a dystoniás fenotípus nem jelenik meg. Emiatt ez a variáns a „nemspecifikus” NMA csoportba került. Egyes mutációknál azonban géntől függetlenül az NMA-alcsoport nem változik, jóllehet a tünetek súlyossága eltér. Például a BWCFE-fel társítható *T120I* variáns az *ACTG1* esetében enyhébb tünetekkel jelentkezik. Az aktinmutációkhoz kapcsolható ritka betegségek sejt szintű vizsgálata segíthet megmagyarázni a cytoskeletalis aktinizoformák eltérő és átfedő funkcióit [35].

Az NMA-kkal összefüggésbe hozott, cytoskeletalis aktinizoformákat kódoló gének különféle mutációi széles fenotípusos spektrumot idéznek elő, amely a relatíve enyhe funkcióvesztéses formáktól egészen a súlyos értelmi fogyatékosággal és számos szervi rendellenességgel együtt járó BWCFE fenotípusokig terjed. Az *ACTB* gén nonsense, missense és kereteltolódásos variánsai, amennyiben fehérjelebontáshoz vezetnek, jellemzően eny-

hebb fenotípust okoznak. Az *ACTG1* gén deletiós mutációi jellemzően nem idéznek elő komoly tüneteket, de a missense variánsoknál gyakoriak az idegrendszert érintő fejlődési rendellenességek, a hallásvesztés, valamint a súlyos fenotípusú BWCFF. Továbbá a pontmutációkat okozó variánsok jelentős része olyan kórképhez vezet, amelyek még nem sorolhatók be egyértelműen az itt jellemzett csoportok egyikébe sem.

Az NMA-kkal összefüggésbe hozható mutációk hatása sejtszinten az aktinfilamentumok szerkezetének és dinamikájának, illetve az ABP-kkel való kölcsönhatások megváltoztatásán keresztül érvényesül. A β - és γ -aktin izoformák központi szerepe miatt ezek az eltérések a sejtek proliferációs és migrációs képességeit is befolyásolják (3. táblázat), ennek teljes szervrendszereket érintő vonzata is lehet. Bár egyre több *ACTB* és *ACTG1* génmutációból fakadó ritka betegséget sikerül az újgenerációs szekvenálási technikáknak köszönhetően azonosítani és különféle molekuláris biológiai technológiákkal sejtszinten vizsgálni a következményeket, a pontos patogenezis még nincs teljesen feltérképezve.

A páciensek körében gyakran megjelenő értelmi fogyatékoság és idegrendszeri elváltozások arra utalnak, hogy a patogén *ACTB* és *ACTG1* variánsok különösen érzékenyen érinthetik a neuronokat, illetve azok progenitorait. Ezek működése nagymértékben függ az aktin-cytoskeletontól, amely az idegrendszer fejlődésében, a neuronok funkcióinak fenntartásában és a memória megfelelő működésében is fontos szerepet tölt be [53, 54].

Következtetés

A tudomány jelenlegi állása szerint az NMA-k öt eltérő klinikai fenotípusa közül kettő párosítható egyértelműen az aktin tulajdonságaiban bekövetkező változásokkal. Ezek közül a legsúlyosabb tünetekkel rendelkeznek a BWCFF-betegek, akiket a facialis dysmorphia és a frontális pachygyria alapján egyértelműen be lehet azonosítani. Ez fehérjeszinten az aktin polimerizáció-depolimerizáció nagymértékű változásaival korrelál. Emellett a mutációtól függően specifikus aktin-ABP-kölcsönhatások érintettek, amelyek a BWCFF-en belül is széles klinikai fenotípust idéznek elő. Még további varianciát okoz, hogy a fenotípus súlyossága függ attól, hogy a mutáció az *ACTB* vagy az *ACTG1* génben található. Az *ACTB* pLoF rendellenesség esetén a 'loss-of-function' arra utal, hogy a génről átíródó fehérje mennyisége csökken (haploinsufficiencia), vagy a fehérje stabilitása csökken. E betegek facialis dysmorphiája eltér a BWCFF-betegétől, továbbá a pachygyria sem jelentkezik. E csoportra jellemző az immunológiai tünetek, például thrombocytopenia megjelenése, ami utalhat arra is, hogy specifikus aktin-ABP-kölcsönhatások is érintettek lehetnek (hasonlóan a specifikus ABP-mutációkhoz köthető [immuno] aktinopátiák esetén). A többi NMA esetén (3. táblázat) pedig sem a filamentumdinamika nem sérül számottevően, sem az aktin expressziója/stabilitása nem sérül.

A jövőbeli kutatások célja, hogy a rekombinánsfehérjeszinten, illetve a páciensekből izolált fibroblastsejtekben megfigyelt mutáció okozta eltérések olyan celluláris modellekben is validálásra kerüljenek, amelyekben a fenotípus megjelenik (például neuronokban). Továbbá azon NMA-k esetében, amelyeknél az aktin mutációja sem a filamentumdinamikára, sem a fehérje expresszióra/stabilitásra nincs hatással, fel kell tárni a mutáció molekuláris hátterét. Ez a jövőben akár a „nemspecifikus” NMA-csoportba sorolt betegek diagnosztizálását és prognózisát is segítené. A releváns sejtípusokban történő validáció alapul szolgálhat későbbi terápiás megközelítések kidolgozásához.

Anyagi támogatás: A tanulmány megírását az ERA-NET COFUND / EJP COFUND program és az Európai Unió Horizon 2020 kutatási és innovációs programjának társfinanszírozásával megvalósult 2019-2.1.7-ERA-NET-2020-0001 azonosítójú projekt támogatta.

Szerzői munkamegosztás: D. K.: A kézirat megírása, szerkesztése, javítása. V. A.: A kézirat megírása, elolvasása, szakmai véleményezése, javítása. A közlemény végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Vandekerckhove J, Weber K. At least six different actins are expressed in a higher mammal: an analysis based on the amino acid sequence of the amino-terminal tryptic peptide. *J Mol Biol.* 1978; 126: 783–802.
- [2] Hiensch F, Dupré L, Salzer E. Immunoactinopathies revisited: understanding clinical manifestations and biological pathways. *Blood* 2025; 145: 2709–2732.
- [3] Gulácsy V, Maródi L. Wiskott–Aldrich syndrome. [Wiskott–Aldrich-szindróma.] *Orv Hetil.* 2008; 149: 1367–1371. [Hungarian]
- [4] Dupré L, Prunier G. Deciphering actin remodelling in immune cells through the prism of actin-related inborn errors of immunity. *Eur J Cell Biol.* 2023; 102: 151283.
- [5] Szekanez Z, Szamosi Sz, Benkő Sz, et al. Monogenic and acquired autoinflammatory diseases. [Monogénesen öröklődő és szerzett autoinflammatoricus betegségek.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 683–697. [Hungarian]
- [6] Bergeron SE, Zhu M, Thiem SM, et al. Ion-dependent polymerization differences between mammalian beta- and gamma-nonmuscle actin isoforms. *J Biol Chem.* 2010; 285: 16087–16095.
- [7] Dugina V, Zwaenepoel I, Gabbiani G, et al. β - and γ -cytoplasmic actins display distinct distribution and functional diversity. *J Cell Sci.* 2009; 122: 2980–2988.
- [8] Di Donato N, Thom A, Rump A, et al. Molecular genotype-phenotype correlation in *ACTB*- and *ACTG1*-related non-muscle actinopathies. *Am J Hum Genet.* 2026; 113: 324–341.
- [9] Zhang F, Saha S, Shabalina SA, et al. Differential arginylation of actin isoforms is regulated by coding sequence-dependent degradation. *Science* 2010; 329: 1534–1537.
- [10] Patrinostró X, Roy P, Lindsay A, et al. Essential nucleotide- and protein-dependent functions of *Actb*/ β -actin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: 7973–7978.

- [11] Vedula P, Fina ME, Bell BA, et al. β -Actin is essential for structural integrity and physiological function of the retina. *BioRxiv* 2023; doi: 10.1101/2023.03.27.534392
- [12] Shah R, Panagiotou TC, Cole GB, et al. The DIAPH3 linker specifies a β -actin network that maintains RhoA and Myosin-II at the cytokinetic furrow. *Nat Commun.* 2024; 15: 5250.
- [13] Kabsch W, Mannherz HG, Suck D, et al. Atomic structure of the actin: DNase I complex. *Nature* 1990; 347: 37–44.
- [14] Dominguez R, Holmes KC. Actin structure and function. *Annu Rev Biophys.* 2011; 40: 169–186.
- [15] Schoenenberger CA, Mannherz HG, Jockusch BM. Actin: from structural plasticity to functional diversity. *Eur J Cell Biol.* 2011; 90: 797–804.
- [16] Pollard TD, Cooper JA. Actin, a central player in cell shape and movement. *Science* 2009; 326: 1208–1212.
- [17] Sept D, McCammon JA. Thermodynamics and kinetics of actin filament nucleation. *Biophys J.* 2001; 81: 667–674.
- [18] Pollard TD. Actin and actin-binding proteins. *Cold Spring Harbor Perspect Biol.* 2016; 8: a018226.
- [19] Holmes KC, Popp D, Gebhard W, et al. Atomic model of the actin filament. *Nature* 1990; 347: 44–49.
- [20] Oda T, Iwasa M, Aihara T, et al. The nature of the globular- to fibrous-actin transition. *Nature* 2009; 457: 441–445. Erratum: *Nature* 2009; 461: 550.
- [21] Kim E, Reisler E. Intermolecular dynamics and function in actin filaments. *Biophys Chem.* 2000; 86: 191–201.
- [22] Von der Ecken J, Müller M, Lehman W, et al. Structure of the F-actin-tropomyosin complex. *Nature* 2015; 519: 114–117.
- [23] Dominguez R. A common binding site for actin-binding proteins on the actin surface. In: *Actin-monomer-binding proteins*. Springer, New York, NY, 2007; pp. 107–115.
- [24] Chua XL, Tong CS, Su M, et al. Competition and synergy of Arp2/3 and formins in nucleating actin waves. *Cell Rep.* 2024; 43: 114423.
- [25] Winder SJ, Ayscough KR. Actin-binding proteins. *J Cell Sci.* 2005; 118: 651–654.
- [26] Cisterna BA, Skrubber K, Jane ML, et al. Prolonged depletion of profilin 1 or F-actin causes an adaptive response in microtubules. *J Cell Biol.* 2024; 223: e202309097.
- [27] Nejedla M, Sadi S, Sulimlenko V, et al. Profilin connects actin assembly with microtubule dynamics. *Mol Biol Cell.* 2016; 27: 2381–2393.
- [28] Pinto-Costa R, Sousa MM. Profilin as a dual regulator of actin and microtubule dynamics. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2020; 77: 76–83.
- [29] Mizuno K. Signaling mechanisms and functional roles of cofilin phosphorylation and dephosphorylation. *Cell Signal.* 2013; 25: 457–469.
- [30] Cooper GM. *The cell: A molecular approach. Structure and organization of actin filaments.* 2nd edition. Sinauer Associates, Sunderland, MA, 2000.
- [31] Verloes A, Di Donato N, Masliah-Planchon J, et al. Baraitser–Winter cerebrofrontofacial syndrome: delineation of the spectrum in 42 cases. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23: 292–301.
- [32] Baraitser M, Winter RM. Iris coloboma, ptosis, hypertelorism, and mental retardation: a new syndrome. *J Med Genet.* 1988; 25: 41–43.
- [33] Greve JN, Manstein DJ. Molecular mechanisms of hotspot variants in cytoskeletal β -actin associated with Baraitser–Winter syndrome. *FEBS J.* 2025; 292: 4898–4917.
- [34] Gráczér É, Battirosi E, Bozó T, et al. The Baraitser–Winter cerebrofrontofacial syndrome recurrent R196H variant in cytoplasmic beta-actin impairs its cellular polymerization and stability. *FASEB J.* 2026; 40: e71386.
- [35] Rivière JB, van Bon BW, Hoischen A, et al. De novo mutations in the actin genes *ACTB* and *ACTG1* cause Baraitser–Winter syndrome. *Nat Genet.* 2012; 44: 440–444.
- [36] Zaqout S, Kaindl AM. Autosomal recessive primary microcephaly: not just a small brain. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 9: 784700.
- [37] Procaccio V, Salazar G, Ono S, et al. A mutation of beta-actin that alters depolymerization dynamics is associated with autosomal dominant developmental malformations, deafness, and dystonia. *Am J Hum Genet.* 2006; 78: 947–960.
- [38] Conboy E, Vairo F, Waggoner D, et al. Pathogenic variant in *ACTB*, p.Arg183Trp, causes juvenile-onset dystonia, hearing loss, and developmental delay without midline malformation. *Case Rep Genet.* 2017; 2017: 9184265.
- [39] Dimák B, Schulz RA, Nagy R, et al. Early experiences with the Advanced Bionics cochlear implant. [Korai tapasztalatok az Advanced Bionics cochlearis implantátummal.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 1772–1778. [Hungarian]
- [40] De Carvalho Aguiar PM, Ozelius LJ. Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol.* 2002; 1: 316–325.
- [41] Lacoste J, Haghghi M, Haider S, et al. Pervasive mislocalization of pathogenic coding variants underlying human disorders. *Cell* 2024; 187: 6725–6741.e13.
- [42] Baumann M, Beaver EM, Palomares-Bralo M, et al. Further delineation of putative ACTB loss-of-function variants: a 4-patient series. *Hum Mutat.* 2020; 41: 753–758.
- [43] Cuvertino S, Stuart HM, Chandler KE, et al. ACTB loss-of-function mutations result in a pleiotropic developmental disorder. *Am J Hum Genet.* 2017; 101: 1021–1033.
- [44] Latham SL, Ehmke N, Reinke PY, et al. Variants in exons 5 and 6 of ACTB cause syndromic thrombocytopenia. *Nat Commun.* 2018; 9: 4250.
- [45] Gráczér É, Dakos K, Bozó T, et al. Non-muscle actinopathy-associated loss-of-function actin variants modulate cytoskeletal reorganization. *bioRxiv preprint.* Doi: <https://doi.org/10.64898/2026.02.13.705838>
- [46] Perrin BJ, Sonnemann KJ, Ervasti JM. β -actin and γ -actin are each dispensable for auditory hair cell development but required for stereocilia maintenance. *PLOS Genet.* 2010; 6: e1001158.
- [47] Kruth KA, Rubenstein PA. Two deafness-causing (DFNA20/26) actin mutations affect Arp2/3-dependent actin regulation. *J Biol Chem.* 2012; 287: 27217–27226.
- [48] Jepsen L, Kruth KA, Rubenstein PA, et al. Two deafness-causing actin mutations (DFNA20/26) have allosteric effects on the actin structure. *Biophys J.* 2016; 111: 323–332.
- [49] Nunoi H, Yamazaki T, Tsuchiya H, et al. A heterozygous mutation of β -actin associated with neutrophil dysfunction and recurrent infection. *Proc Natl Acad Sci.* 1999; 96: 8693–8698.
- [50] Hundt N, Preller M, Swolski O, et al. Molecular mechanisms of disease-related human β -actin mutations p.R183W and p.E364K. *FEBS J.* 2014; 281: 5279–5291.
- [51] Greve JN, Marquardt A, Heiringhoff R, et al. The non-muscle actinopathy-associated mutation E334Q in cytoskeletal gamma-actin perturbs interaction of actin filaments with myosin and ADF/cofilin family proteins. *Elife* 2024; 12: RP93013.
- [52] Bunnell TM, Burbach BJ, Shimizu Y, et al. Beta-Actin specifically controls cell growth, migration, and the G-actin pool. *Mol Biol Cell.* 2011; 22: 4047–4058.
- [53] Cingolani LA, Goda Y. Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy. *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9: 344–356. Erratum: *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9: 494.
- [54] Schneider F, Metz I, Rust MB. Regulation of actin filament assembly and disassembly in growth cone motility and axon guidance. *Brain Res Bull.* 2023; 192: 21–35.

(Dakos Kira,
Budapest, Tűzoltó u. 37–47., 1094
e-mail: dakos.kira@phd.semmelweis.hu)