

丝状肌动蛋白的组装及其生物学功能

吴祖纯, 刘新光, 陈维春*

(广东省医学分子诊断重点实验室, 广东医科大学衰老研究所,
广东医科大学生物化学与分子生物学研究所, 东莞 523808)

摘要: 丝状肌动蛋白(filamentous actin, F-actin)是细胞骨架的组分之一, 是由球状单体肌动蛋白(globular actin, G-actin)组装而成的多聚体。细胞中的F-actin聚合过程复杂而有序, 并处于动态平衡。F-actin的聚合、解聚由许多结合因子调节, 与胞内物质运输、细胞分裂、细胞骨架重排和细胞运动特性等相关。本文介绍了F-actin的组装过程及一些相关的结合蛋白在其中的作用, 并着重阐述了胞质中F-actin在肿瘤细胞迁移和免疫逃逸、锚定细胞核、参与病毒感染和衰老, 以及核内F-actin参与应激反应、调控基因表达和DNA损伤修复及构成核骨架方面的功能。

关键词: F-actin; 蛋白复合物; 组装机制; 生物学功能

Assembly and biological functions of filamentous actin

WU Zuchun, LIU Xinguang, CHEN Weichun*

(Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics, Institute of Aging Research, Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Filamentous actin (F-actin), a polymer assembled by globular actin (G-actin) aggregation, is one of the components of cytoskeleton. The polymerization and depolymerization of F-actin in cells are both complex and orderly processed in dynamic equilibrium, which is modulated by numerous actin-binding factors and associated with intracellular transportation, cell division, cytoskeleton rearrangement and cell motility. In this review, we thoroughly summarized the assembly process of F-actin and the roles of some related proteins. In addition, the functions of F-actin in the cytoplasm, including tumor cells migration and immune evasion, nuclear anchoring, viral infection and senescence, as well as the functions of nuclear F-actin in the stress response, regulation of gene expression, repair of DNA damage and nucleoskeleton are highlighted.

Key Words: F-actin; protein polymer; assemble mechanism; physiological function

细胞骨架是真核细胞中组成复杂、功能极为广泛的结构之一, 包括微管、微丝和中间丝三种组分^[1]。微丝又称肌动蛋白丝或丝状肌动蛋白(filamentous actin, F-actin), 是一种高度动态变化的细胞骨架组分、由相应的球状单体肌动蛋白(globular actin, G-actin)聚合而成的双链螺旋聚合

物, F-actin和G-actin两种形式的肌动蛋白可以互相转变, 是一个动态循环, 受到多种F-actin结合蛋白的调控。作为细胞骨架的重要组分, F-actin不仅能维持细胞的正常形态, 还能介导细胞运动、胞吞胞吐、胞内运输、细胞分裂、黏附、对外力作出反应等一系列细胞生理活动。此外, F-actin也能够

收稿日期: 2021-10-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(81971329); 广东省普通高校创新团队建设项目(2015KCXTD022)

第一作者: E-mail: wuzuchun@gdmu.edu.cn

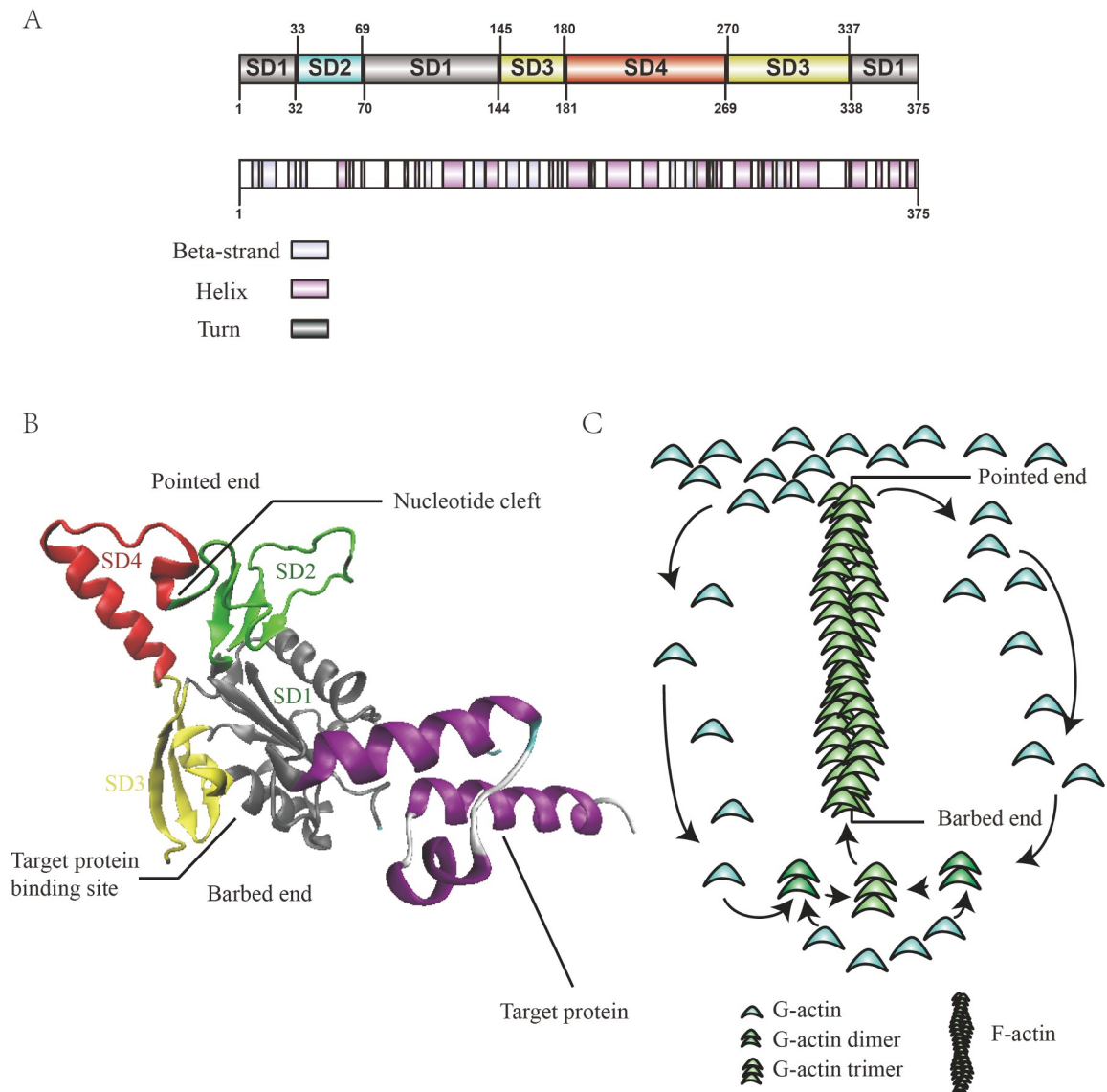
*通信作者: E-mail: chenwchun@126.com

影响肿瘤发展、细胞核锚定和衰老, 并参与病毒复制、基因调控及构成核骨架等生物学过程。本文将着重介绍F-actin的动态组装过程及其结合蛋白, 并对F-actin在胞质和胞核的生物学功能研究进展进行综述, 为深入研究F-actin在疾病发生方面的作用机制提供理论基础。

1 F-actin的组装及其结合蛋白

F-actin的基本组成单位G-actin在真核细胞内含量丰富, 而且在不同物种之间高度保守。哺乳动物一般表达6种肌动蛋白亚型: 3种 α -actin、1种

β -actin和2种 γ -actin, 相对分子质量约为42 000, 分别由不同基因编码, 它们仅在氨基酸序列的氨基端略有不同。如 β -actin由375个氨基酸残基构成(图1A), 折叠成两大结构域, 两个结构域之间形成的裂缝和凹槽分别结合不同的物质。每个结构域又折叠成两个子域(subdomains, SD), 依次为SD1、SD2、SD3和SD4^[2](图1B)。肌动蛋白的氨基端和羧基端都位于SD1。SD2中有一个D环, 是介导肌动蛋白之间相互作用和聚合的重要区域。由于被肌球蛋白亚片段1修饰时呈现出箭头状的外观, 肌动蛋白结构上呈现出两端, 一端是“+”



A: β -actin的二级结构; B: β -actin的三维结构。SD: Subdomain; C: Actin组装过程中的“踏车现象”, 由于两端浓度差异, G-actin持续从尖端流向倒钩端

图1 肌动蛋白的结构和组装

极,称为倒钩端,对应SD1、SD3;另一端是“-”极,也称为尖端,对应SD2和SD4。靶蛋白结合在肌动蛋白的倒钩端凹槽,而核苷酸结合裂缝则位于肌动蛋白尖端的中心内侧深裂缝处,在Ca²⁺或Mg²⁺存在的情况下,这个位点与ATP/ADP结合。

细胞内G-actin和F-actin的相互转换是一个动态的、持续聚合和解聚的过程,这也是调控细胞运动的生物学基础^[3]。体外二价阳离子及ATP/ADP存在的条件下,纯化的G-actin可自发聚合形成F-actin,细胞内这个过程则复杂得多,一直处于组装/解离的动态平衡状态,并受到一些特殊的组装因子——肌动蛋白装配因子调控。其中,单体肌动蛋白结合蛋白维持着一个大型G-actin单体池用于肌动蛋白的聚合。聚合过程包括G-actin缓慢形成二聚体,再形成比较稳定的三聚体及快速组装形成F-actin三个阶段。前两个阶段是限速步骤,也被称为“成核过程”,成核蛋白可以促进新的F-actin成核组装及延长;F-actin具有很强的极性,G-actin

虽然可在其两端结合,但是在倒钩端延长的速率更高^[4]。这是因为在生理条件下,F-actin尖端的G-actin浓度比倒钩端高出12~15倍^[5],这种差异使G-actin持续从尖端流向倒钩端,倒钩端快速生长,而尖端不断解离,呈现出“踏车现象”(图1C)。F-actin延长到合适长度后,需要盖帽蛋白结合到其倒钩端或尖端终止组装;在交联蛋白作用下交联成束或网,并由切割蛋白切成不同长度和大小以发挥相应的生物学功能。

F-actin发挥生物学功能时往往需要与一些蛋白质结合协同作用,这些蛋白质统称为肌动蛋白相关蛋白。依据结合时发挥的功能来划分,目前较为明确的有收缩蛋白、锚定蛋白和胞质分裂蛋白三类,与肌动蛋白装配因子共同构成肌动蛋白结合蛋白(表1)。

需要指出的是,由于F-actin装配过程复杂,有些肌动蛋白结合蛋白并不是只发挥一种功能。如凝溶胶蛋白不仅可以切割F-actin,还可以发挥盖

表1 主要的肌动蛋白结合蛋白

肌动蛋白结合蛋白	类型	蛋白质	功能	参考文献
肌动蛋白装配因子	成核蛋白	Formins蛋白	形成线性肌动蛋白丝	[6]
		Arp2/3复合体	在已存在的肌动蛋白丝上形成分支	[7]
		Wiskott-Aldrich综合征蛋白	激活Arp2/3复合体或促进成核	[8]
		Spires蛋白	形成预成核骨架和线性肌动蛋白丝	[9]
	盖帽蛋白	盖帽蛋白Z	抑制肌动蛋白聚合	[10]
		盖帽蛋白G		[11]
		原肌球蛋白调节蛋白		[12]
	交联蛋白	α-辅肌动蛋白	形成肌动蛋白链或网	[13]
		成束蛋白		[14]
	单体结合蛋白	胸腺素β4	维持胞内肌动蛋白单体池并严格控制肌动蛋白成核	[15]
		Profilin蛋白		[16]
	切割蛋白	肌动蛋白解聚因子家族蛋白	调节肌动蛋白丝解聚动力学	[17]
		凝溶胶蛋白		[18]
肌动蛋白相关蛋白	收缩蛋白	原肌球蛋白	参与肌肉收缩	[19]
		肌钙蛋白		[20]
		肌球蛋白		[21]
	锚定蛋白	ANC-1/Syne蛋白	锚定细胞核	[22]
		核纤层蛋白		[23]
		锚蛋白	锚定细胞器和质膜	[24]
		血影蛋白		[25]
	胞质分裂蛋白	Anillin肌动蛋白结合蛋白	参与细胞分裂中收缩环的形成	[26]
		隔膜蛋白		[27]

帽作用^[18]; 原肌球蛋白不仅可以与F-actin形成细肌丝参与肌肉收缩, 还可以结合在F-actin侧面防止其解聚^[19]; 肌球蛋白与F-actin的结合不仅参与肌肉收缩也参与胞质分裂中收缩环的形成^[21]; anillin肌动蛋白结合蛋白作为一种胞质分裂蛋白, 也可以充当肌动蛋白交联剂^[26], 显示出这些结合蛋白功能上的复杂性。

2 F-actin的生物学功能

F-actin作为细胞骨架的重要组成部分, 能够维持细胞的正常形态, 介导细胞信号传导、细胞内囊泡和细胞器运动等诸多过程。在肌细胞中, F-actin是肌细丝的组分之一, 通过与肌球蛋白构成的肌粗丝相互滑动参与肌肉收缩; 在非肌细胞中, F-actin可以形成皮质层, 维持或改变细胞的形态, 也可以形成诸如应力纤维的超分子结构参与细胞分化和组织形成, 或在迁移细胞质膜处向外延伸成束形成板状伪足和丝状伪足, 实现膜的定向动态变化以形成管泡状囊泡参与亚细胞结构膜重塑。在细胞分裂期间, 真核细胞的膜和细胞骨架发生巨大且复杂的重塑, F-actin可以参与细胞膜极化和芽导向运动, 促使细胞器准确分配, 确保子细胞的正确分离^[28]。同时, F-actin也参与细胞-细胞连接, 加强相邻细胞间、细胞和基质间的附着, 作为分子马达肌球蛋白的运输轨道参与胞内运输, 调节细胞内外的物质交换^[29]。此外, F-actin分布位置不同, 发挥的生物学功能也不同。胞质内的F-actin可以影响肿瘤细胞迁移能力和免疫逃逸、参与核锚定、病毒感染、衰老等众多生物学过程; 而核内F-actin则主要参与应激反应、调控基因表达以及构成核骨架。

2.1 胞质F-actin的生物学功能

2.1.1 F-actin调控肿瘤细胞的迁移和免疫逃逸

肿瘤治疗的难点很大程度上是由于其极高的扩散速率和复发性。作为细胞运动的基础, F-actin细胞骨架在肿瘤细胞迁移扩散的过程中承担着非常重要的角色, 它的重排是肿瘤细胞获得高运动能力并突破组织屏障进入血液和淋巴系统、以循环肿瘤细胞的形式扩散至全身等一系列生物特性主要的细胞机制。低剂量使用靶向结合在F-actin倒

钩端的大环内酯类药物Mycalolide B(MycB)可抑制卵巢癌和乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 模拟MycB与F-actin结合区域的一种截短衍生物可以有效抑制G-actin继续组装到F-actin上并切割F-actin使其缩短, 使卵巢癌的肌动蛋白细胞骨架快速崩解, 削弱癌细胞的运动侵袭能力^[30]。上皮-间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在细胞表型上发生间充质细胞的转变, 细胞极性消失、骨架重排并获得运动能力的生物学过程。生理性EMT常发生在多细胞生物胚胎发育和组织修复时, 病理性EMT则较多见于器官纤维化和肿瘤。肿瘤细胞可以通过EMT获得迁移能力, 上皮细胞特征蛋白E型钙黏蛋白的下调是EMT最常见的蛋白标志物。研究发现, 通过细胞松弛素D(一种F-actin聚合抑制剂)下调转移性肿瘤细胞内的F-actin表达水平从而抑制肌动蛋白骨架重排, 通过抑制RhoA的活化, 减轻对E型钙黏蛋白的破坏并诱导EMT相关转录因子SNAIL和SMAD1/2/3核质易位, 在mRNA水平和蛋白质水平上诱导E型钙黏蛋白表达, 逆转EMT, 使肿瘤细胞体积缩小, 证明了转移性癌细胞中EMT是由上游肌动蛋白骨架的重排调节的^[31]。Zheng等^[32]对预后较差的三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)进行生物信息学分析发现, 与普通乳腺癌患者相比, TNBC患者的F-actin细胞骨架相关基因表达水平增高。在体内外实验中, 使用降脂类药物洛伐他汀能通过减少伪足形成数量并诱导肌动蛋白骨架的重排以破坏来源于TNBC细胞系的肿瘤干细胞的细胞骨架, 从而抑制细胞的EMT和转移能力。此外, 在肿瘤发生发展过程中, F-actin骨架重排能够干扰免疫细胞与肿瘤靶细胞间免疫突触的形成和稳定, 阻断溶细胞颗粒的定向分泌, 实现肿瘤细胞的免疫逃逸^[33]。

2.1.2 F-actin与核纤层间接相连锚定细胞核

核纤层紧贴内层核膜内表面, 由核纤层蛋白组成, 参与DNA复制、转录、染色质重塑、细胞的增殖与分化等许多生物学过程。胞质中的F-actin细胞骨架可以通过和核纤层间接相连参与固定和移动细胞核。线虫unc-84和anc-1两种基因突变会导致细胞出现核锚定缺陷, 表明这两种基因的产

物参与了细胞核固定。*Unc-84*基因编码核膜上的蛋白UNC-84, 与其在裂殖酵母中的同源蛋白Sad-1、在人类中的同源蛋白SUN-1和SUN-2统称为UNC-84/SUN蛋白, 羧基末端均有保守的SUN结构域, 是内层核膜的组成成分, 可以与核纤层以及染色质结合蛋白相连。氨基端则向核周间隙延伸, 与外层核膜的组成部分相互作用^[34]。线虫核锚定蛋白1(nuclear anchorage protein 1, ANC-1)在哺乳动物中的相关蛋白统称为Syne蛋白, 包括Syne-1/Syne-2、Nesprin-1/Nesprin-2与Myne-1/Myne-2等蛋白。ANC-1/Syne蛋白与线虫klarsicht蛋白羧基末端都有一个少于30个氨基酸残基的保守结构域, 称为KASH域, 含有跨膜结构, 可以与核周间隙中的SUN蛋白结合。氨基末端则包含类钙调蛋白结构域, 可以与肌动蛋白细胞骨架结合^[35]。这个锚定在内层核膜上的SUN蛋白以及锚定在外层核膜上的ANC-1/Syne蛋白共同形成的复合体称为核骨架与细胞骨架连接(linker of nucleoskeleton and cytoskeleton, LINC)复合体, 独立于核孔复合体和内质网, 将细胞核拴系在胞质肌动蛋白骨架上, 为核骨架和细胞骨架提供物理耦合(图2)。

2.1.3 F-actin参与病毒感染

宿主细胞内的F-actin骨架在许多病毒的生长周期中尤为重要。研究发现, 人类副流感病毒2等风疹病毒可以通过激活RhoA/profilin2/F-actin信号轴, 促进宿主细胞内的F-actin形成以协助病毒成分的运输, 使用细胞松弛素D处理感染了这些病毒的HEK293细胞, 病毒生长均受到明显抑制^[36]。呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)也是通过病毒基质蛋白与宿主细胞中的F-actin相互作用从而介导病毒粒子成分的释放与传播, 使用细胞松弛素D处理转染表达RSV基质蛋白的Vero细胞, 导致基质蛋白在宿主细胞中定位错误以及RSV感染滴度降低^[37]。Molho等^[38]证实, 番茄浓密矮缩病毒(tomato bushy stunt virus, TBSV)中的一个病毒复制蛋白P33能通过宿主细胞中的蛋白酶体Rpn11互作中心招募大量胞质蛋白(如糖酵解酶和发酵酶)将其破坏成能完成病毒RNA复制的膜性病毒复制细胞器(viral replication organelles, VROs), 并在局部

产生ATP支持VROs的形成、病毒复制复合体的组装以及病毒RNA复制, 这种作用依赖于F-actin。在酵母和植物细胞中, F-actin可以参与TBSV的VROs形成, TBSV通过P33复制蛋白与肌动蛋白解聚因子cofilin相互作用阻断宿主细胞中现有F-actin的切割以及新的F-actin形成, 并将F-actin破坏为可供病毒利用的运输囊泡, 为VROs提供脂质/膜和脂质酶, 同时运输一些吸收的胞质病毒因子前体进入VROs大量复制。与对照组相比, 在感染了TBSV的植物中过表达维持F-actin稳定的Actin成核剂VipA可以形成更大的VROs, 而过表达能将F-actin裂解为G-actin的蛋白酶RavK, 可以很大程度上抑制感染TBSV的植物产生VROs。此外, F-actin形成的丝状伪足在病毒感染宿主细胞的过程中也发挥了重要作用^[39], 但病毒-宿主蛋白与丝状伪足相互作用背后的具体细节还有待研究。

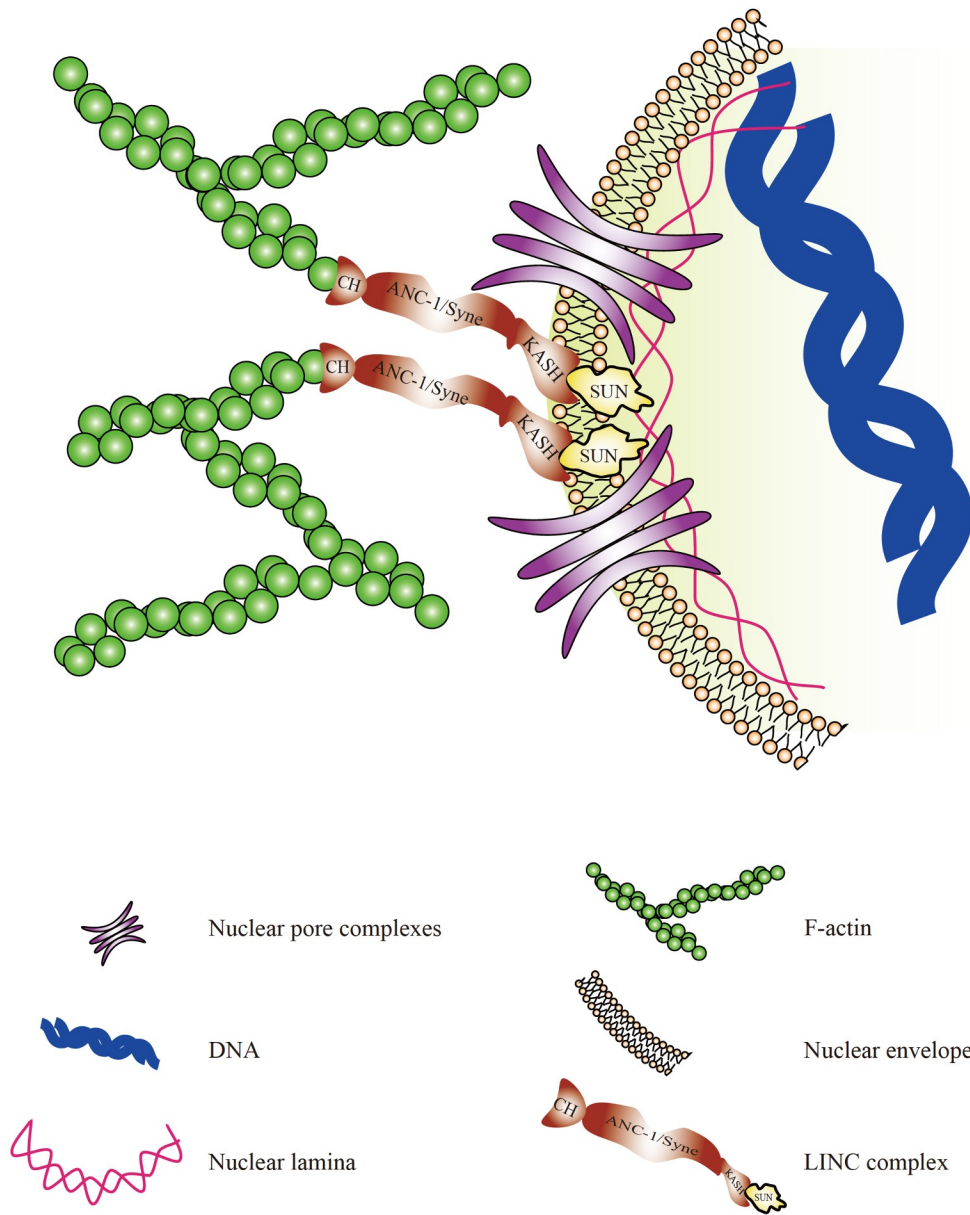
2.1.4 F-actin与衰老

衰老可以通过改变F-actin的表达来改变肌动蛋白骨架的组织动力学。由于心肌与血管的生长都与肌动蛋白息息相关, 血管系统的F-actin聚合紊乱会引起血管壁F-actin骨架重排, 微血管重构, 从而导致全身血管阻力升高^[40]。研究表明, 老年人认知能力减弱与脑部突触连接的改变有关^[41], 而神经系统的F-actin骨架重排则会影响神经元和胶质细胞的形态和功能可塑性, 导致神经轴突的生长、树突的形成与分支异常^[42]。Ve等^[43]检测了7月龄和22月龄大鼠脑组织细胞的蛋白质丰度, 发现肌动蛋白、微管蛋白等蛋白质的表达量发生了显著变化, 老年大鼠脑组织细胞突触体膜中的肌动蛋白丰度明显下降。可能的机制是随着年龄的增加, 体内激素水平发生变化, 最终影响了肌动蛋白的表达。

2.2 核内F-actin的生物学功能

2.2.1 F-actin参与应激反应

与胞质F-actin不同, 核内F-actin一般不形成长丝, 而是形成较短的低聚物或肌动蛋白棒, 是F-actin和一些肌动蛋白结合蛋白形成的棒状聚合物。非洲爪蟾卵母细胞核中可观察到短而高度分支的F-actin网, 一端与核孔复合体及核细胞器(如卡哈尔体和核内小核糖核蛋白体)相连, 另一端与



SUN蛋白和ANC-1/syne蛋白共同构成LINC复合体, 将肌动蛋白骨架(F-actin)与核纤层串联起来

图2 肌动蛋白骨架通过LINC复合体锚定细胞核

核仁相连, 促进核孔与核内细胞器间的物质运输, 也可在核孔下形成无染色质区域, 为分子运输提供便利^[44]。许多细胞在暴露于热或氧化应激时会发生F-actin重排诱导肌动蛋白应激反应, 典型特征就是形成肌动蛋白棒, 可能是为了消除肌动蛋白的“踏车现象”从而释放ATP, 满足应激细胞的能量需求^[45]。

2.2.2 F-actin调控基因表达和DNA损伤修复

F-actin在细胞核中发挥了多种转录调控作用。将肌动蛋白与核定位信号肽段在细胞中融合

表达, 增加肌动蛋白在细胞核内的积累, 并聚合形成F-actin, 细胞核内的F-actin能将 β -catenin固定在胞核中, 导致核内 β -catenin的浓度上升, 与靶基因的结合增加, 激活靶基因转录, 参与Wnt/ β -catenin信号通路的调控^[46]。另一方面, 由于核内G-actin不仅是染色质重塑和组蛋白修饰复合物的组成部分, 还能和心肌素相关转录因子等结合诱导其核输出并抑制转录激活^[47], 而核F-actin的形成直接导致核内G-actin池减少, 进而影响相关分子的转录水平。此外, 核F-actin是DNA双链断裂(DNA

double-strand breaks, DSBs)修复所必需的——通常DSBs会诱导染色质运动并形成集簇便于同源搜索以提高修复效率,这种运动的分子基础可能由F-actin驱动,产生同源定向修复所需的修复域改造染色质组织,影响细胞G₂期DSBs的同源定向修复。在非洲爪蟾无细胞提取物和哺乳动物细胞中观察到,ARP2/3复合体被招募到受损染色质促进肌动蛋白成核,而其激活因子Wiskott-Aldrich综合征蛋白与DNA损伤标志物 γ H₂AX共定位,若核肌动蛋白成核过程受到抑制将会导致DNA末端加工受损以及同源定向修复效率降低^[48]。

2.2.3 F-actin直接与核纤层蛋白结合调控核骨架

核骨架由多种相互作用的结构蛋白组成,为DNA复制、转录等其他核功能提供物理框架。核纤层蛋白和核F-actin作为核骨架蛋白都是重要的核功能调节者,且两者可以直接相连,所有的核纤层蛋白都至少有一个肌动蛋白结合位点^[49]。儿童早老症(Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS)是一种早衰性疾病,由于LMNA基因突变导致其编码的核纤层蛋白Lamin A异常剪接而产生早老素,患者成纤维细胞出现核结构扭曲和表观遗传失调等改变,一般认为HGPS是其核纤层结构遭到破坏所致。另一方面,正常情况下,成熟的Lamin A有两个肌动蛋白结合位点,可以促进核F-actin形成,而早老素缺失了一个肌动蛋白结合位点,对核F-actin聚合的促进作用弱于Lamin A,影响了核肌动蛋白的动力学和功能,并改变其响应机械刺激时的动态重组活动。过表达核F-actin可以逆转HGPS患者细胞内出现的不规则的核形状和基因表达缺陷,表明HGPS患者细胞核内异常与核F-actin密切相关^[50]。

3 总结与展望

F-actin的组装处于动态平衡,肿瘤、病毒感染、衰老、应激等过程中众多内外因素的调节会使该平衡发生改变。胞质中的F-actin作为细胞骨架发挥的生物学功能相对比较清楚,然而骨架分子功能之外的生物学功能以及细胞核内的F-actin如何组装、与核纤层之间的结合、如何影响基因表达和DNA损伤修复等相关研究还不够透彻;一些F-actin结合蛋白发挥功能的机制及在疾病中的作用也相当复杂,需要深入研究。随着基因编辑技术

及显微观察技术的不断发展,从动物水平发现更多F-actin相关蛋白能够更直观地显示蛋白质间的结合及发挥功能的机制。关于F-actin在临床诊断标志物方面有一定的报道,有望发现其在更多疾病方面的功能,并使F-actin在相关疾病中作为靶点进而研发新型治疗手段成为可能。

参考文献

- [1] Hohmann T, Dehghani F. The cytoskeleton-a complex interacting meshwork. *Cells*, 2019, 8(4): 362
- [2] Kühn S, Mannherz HG. Actin: structure, function, dynamics, and interactions with bacterial toxins. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 399: 1-34
- [3] Scipion CPM, Ghoshdastider U, Ferrer FJ, et al. Structural evidence for the roles of divalent cations in actin polymerization and activation of ATP hydrolysis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(41): 10345-10350
- [4] Pollard TD, Borisy GG. Cellular motility driven by assembly and disassembly of actin filaments. *Cell*, 2003, 112(4): 453-465
- [5] Wegner A, Isenberg G. 12-fold difference between the critical monomer concentrations of the two ends of actin filaments in physiological salt conditions.. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, 80(16): 4922-4925
- [6] Suzuki EL, Chikireddy J, Dmitrieff S, et al. Geometrical constraints greatly hinder formin mDia1 activity. *Nano Lett*, 2020, 20(1): 22-32
- [7] Papalazarou V, Machesky LM. The cell pushes back: the Arp2/3 complex is a key orchestrator of cellular responses to environmental forces. *Curr Opin Cell Biol*, 2021, 68: 37-44
- [8] Tyler JJ, Smaczynska-de Rooij II, Abugharsa L, et al. Phosphorylation of the WH2 domain in yeast Las17/WASP regulates G-actin binding and protein function during endocytosis. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9718
- [9] Bradley AO, Vizcarra CL, Bailey HM, et al. Spire stimulates nucleation by Cappuccino and binds both ends of actin filaments. *Mol Biol Cell*, 2020, 31(4): 273-286
- [10] Huang Y, Mao X, van Jaarsveld RH, et al. Variants in CAPZA2, a member of an F-actin capping complex, cause intellectual disability and developmental delay. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(9): 1537-1546
- [11] Prescher N, Hänsch S, Knobbe-Thomsen CB, et al. The migration behavior of human glioblastoma cells is influenced by the redox-sensitive human macrophage capping protein CAPG. *Free Radical Biol Med*, 2021, 167: 81-93
- [12] Tolkachev D, Kuruba B, Smith Jr GE, et al. Structural

- insights into the tropomodulin assembly at the pointed ends of actin filaments. *Protein Sci*, 2021, 30(2): 423-437
- [13] Cole A, Buckler S, Marcucci J, et al. Differential roles of actin crosslinking proteins filamin and α -actinin in shear flow-induced migration of *Dictyostelium discoideum*. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 743011
- [14] Lin S, Huang C, Gunda V, et al. Fascin controls metastatic colonization and mitochondrial oxidative phosphorylation by remodeling mitochondrial actin filaments. *Cell Rep*, 2019, 28(11): 2824-2836.e8
- [15] Xue B, Leyrat C, Grimes JM, et al. Structural basis of thymosin- β 4/profilin exchange leading to actin filament polymerization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(43): E4596-E4605
- [16] Suarez C, Carroll RT, Burke TA, et al. Profilin regulates F-actin network homeostasis by favoring formin over Arp2/3 complex. *Dev Cell*, 2015, 32(1): 43-53
- [17] Robaszkiewicz K, Iwinska M, Moraczewska J. Regulation of actin filament length by muscle isoforms of tropomyosin and cofilin. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4285
- [18] Vemula V, Huber T, Uaj M, et al. Myosin and gelsolin cooperate in actin filament severing and actomyosin motor activity. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100181
- [19] Aboelkassem Y, Trayanova N. Tropomyosin dynamics during cardiac muscle contraction as governed by a multi-well energy landscape. *Prog Biophys Mol Biol*, 2019, 144: 102-115
- [20] Tobacman LS. Troponin revealed: uncovering the structure of the thin filament on-off switch in striated muscle. *Biophys J*, 2021, 120(1): 1-9
- [21] Seow CY. Myosin crossbridge, contractile unit, and the mechanism of contraction in airway smooth muscle: a mechanical engineer's perspective. *J Eng Sci Med Diagn Ther*, 2019, 2(1):
- [22] Crisp M, Liu Q, Roux K, et al. Coupling of the nucleus and cytoplasm: role of the LINC complex. *J Cell Biol*, 2006, 172(1): 41-53
- [23] Simon DN, Zastrow MS, Wilson KL. Direct actin binding to A- and B-type lamin tails and actin filament bundling by the lamin A tail. *Nucleus*, 2010, 1(3): 264-272
- [24] Rao PV, Maddala R. Ankyrin-B in lens architecture and biomechanics: just not tethering but more. *Bioarchitecture*, 2016, 6(2): 39-45
- [25] Broderick MJ, Winder SJ. Spectrin, alpha-actinin, and dystrophin. *Adv Protein Chem*, 2005, 70: 203-246
- [26] Kuera O, Siahaan V, Janda D, et al. Anillin propels myosin-independent constriction of actin rings. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4595
- [27] Green RA, Paluch E, Oegema K. Cytokinesis in animal cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, 28(1): 29-58
- [28] Altmann K, Frank M, Neumann D, et al. The class V myosin motor protein, Myo2, plays a major role in mitochondrial motility in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Cell Biol*, 2008, 181(1): 119-130
- [29] Gardini L, Arbore C, Capitanio M, et al. A protocol for single molecule imaging and tracking of processive myosin motors. *MethodsX*, 2019, 6: 1854-1862
- [30] Pipaliya BV, Trofimova DN, Grange RL, et al. Truncated actin-targeting macrolide derivative blocks cancer cell motility and invasion of extracellular matrix. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(18): 6847-6854
- [31] Shankar J, Nabi IR. Actin cytoskeleton regulation of epithelial mesenchymal transition in metastatic cancer cells. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119954
- [32] Zheng C, Yan S, Lu L, et al. Lovastatin inhibits EMT and metastasis of triple-negative breast cancer stem cells through dysregulation of cytoskeleton-associated proteins. *Front Oncol*, 2021, 11: 656687
- [33] Wurzer H, Hoffmann C, Al Absi A, et al. Actin cytoskeleton straddling the immunological synapse between cytotoxic lymphocytes and cancer cells. *Cells*, 2019, 8(5): 463
- [34] Dreger M, Bengtsson L, Schöneberg T, et al. Nuclear envelope proteomics: novel integral membrane proteins of the inner nuclear membrane. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(21): 11943-11948
- [35] Jahed Z, Hao H, Thakkar V, et al. Role of KASH domain lengths in the regulation of LINC complexes. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(16): 2076-2086
- [36] Ohta K, Matsumoto Y, Nishio M. Common and unique mechanisms of filamentous actin formation by viruses of the genus Orthorubulavirus. *Arch Virol*, 2020, 165(4): 799-807
- [37] Shahriari S, Wei K, Ghildyal R. Respiratory syncytial virus matrix (M) protein interacts with actin *in vitro* and in cell culture. *Viruses*, 2018, 10(10): 535
- [38] Molho M, Lin W, Nagy PD. A novel viral strategy for host factor recruitment: the co-opted proteasomal Rpn11 protein interaction hub in cooperation with subverted actin filaments are targeted to deliver cytosolic host factors for viral replication. *PLoS Pathog*, 2021, 17(6): e1009680
- [39] Aliyu IA, Kumurya AS, Bala JA, et al. Proteomes, kinases and signalling pathways in virus-induced filopodia, as potential antiviral therapeutics targets. *Rev Med Virol*, 2021, 31(5): 1-9
- [40] Lai WF, Wong WT. Roles of the actin cytoskeleton in aging and age-associated diseases. *Ageing Res Rev*, 2020, 58: 101021

- [41] Morrison JH, Baxter MG. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(4): 240-250
- [42] Seixas AI, Azevedo MM, Paes de Faria J, et al. Evolvability of the actin cytoskeleton in oligodendrocytes during central nervous system development and aging. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(1): 1-11
- [43] Ve H, Cabana VC, Gouspillou G, et al. Quantitative immunoblotting analyses reveal that the abundance of actin, tubulin, synaptophysin and EEA1 proteins is altered in the brains of aged mice. *Neuroscience*, 2020, 442: 100-113
- [44] Kiseleva E, Drummond SP, Goldberg MW, et al. Actin- and protein-4.1-containing filaments link nuclear pore complexes to subnuclear organelles in *Xenopus* oocyte nuclei. *J Cell Sci*, 2004, 117(12): 2481-2490
- [45] Ishikawa-Ankerhold HC, Daszkiewicz W, Schleicher M, et al. Actin-interacting protein 1 contributes to intranuclear rod assembly in *Dictyostelium discoideum*. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 40310
- [46] Yamazaki S, Yamamoto K, de Lanerolle P, et al. Nuclear F-actin enhances the transcriptional activity of β -catenin by increasing its nuclear localization and binding to chromatin. *Histochem Cell Biol*, 2016, 145(4): 389-399
- [47] Baarlink C, Wang H, Grosse R. Nuclear actin network assembly by formins regulates the SRF coactivator MAL. *Science*, 2013, 340(6134): 864-867
- [48] Schrank BR, Aparicio T, Li Y, et al. Nuclear ARP2/3 drives DNA break clustering for homology-directed repair. *Nature*, 2018, 559(7712): 61-66
- [49] Zastrow MS, Flaherty DB, Benian GM, et al. Nuclear titin interacts with A- and B-type lamins *in vitro* and *in vivo*. *J Cell Sci*, 2006, 119(2): 239-249
- [50] Takahashi Y, Hiratsuka S, Machida N, et al. Impairment of nuclear F-actin formation and its relevance to cellular phenotypes in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nucleus*, 2020, 11(1): 250-263