

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.032

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190909.1632.007.html>(2019-09-10)

肌动蛋白聚合抑制剂对细胞骨架的作用*

刘琳综述,包广洁[△]审校

(西北民族大学口腔医学院/西北民族大学口腔医学国家民委重点实验室,兰州 730030)

[摘要] 肌动蛋白是一种在所有真核细胞中均存在的高度保守蛋白质,微丝是由球形肌动蛋白单体聚合形成的多聚物,是必不可少的细胞骨架成分,参与细胞运动、细胞分裂等许多重要的生物功能。破坏肌动蛋白的聚合可能对细胞结构和细胞运动产生巨大的影响,肌动蛋白聚合抑制剂可以作为对抗恶性细胞的潜在药物,可以有针对性地开展进一步研究。基于以上原因,本文对能够抑制肌动蛋白聚合的细胞松弛素、拉春库林、Swinholide A 和星孢菌素进行了综述。

[关键词] 肌动蛋白类;细胞松弛素类;拉春库林;Swinholide A;星孢菌素

[中图分类号] R34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)04-0654-06

Effects of actin polymerization inhibitors on cytoskeleton*

LIU Lin, BAO Guangjie[△]

(College of Stomatology/Key Lab of Stomatology of State Ethnic Affairs Commission, Northwest University for Nationalities, Lanzhou, Gansu 730030, China)

[Abstract] Actin is a highly-conserved protein presents in all eukaryotic cells. Actin filament is polymer assembled by globular actin monomers, which is an indispensable part of cytoskeleton because it takes part in many important biological functions such as cell movement and division. The disruption of actin polymerization may deeply affect cell structure and cell movement. Actin polymerization inhibitors with the ability to disrupt the actin polymerization can be used as potential drugs against malignant cells, which needs to be further studied. For the above reasons, this paper reviewed the drugs which have the ability to disrupt the actin polymerization: cytochalasin, Latrunculin, Swinholide A and Staurosporine.

[Key words] actin; cytochalasins; latrunculin; Swinholide A; staurosporine

肌动蛋白是一种在所有真核细胞中均存在的高度保守蛋白质,微丝是由肌动蛋白分子螺旋状聚合成的丝状肌动蛋白,又称肌动蛋白丝(actin filament),参与组成细胞骨架,在细胞运动和形态维持中发挥极其重要的作用。破坏微丝将对细胞结构和细胞运动产生巨大的影响。能够破坏微丝的生物制剂已经被证明对恶性细胞具有体内和体外功效,有作为化疗药物抑制肿瘤细胞生长的潜能^[1]。

1 肌动蛋白的聚合的一般概念

肌动蛋白以单体或多聚体两种形式存在,单体肌动蛋白呈球状,称为球状肌动蛋白(G-actin);多聚体肌动蛋白呈纤维状,称为丝状肌动蛋白(F-actin)。微丝是球状肌动蛋白以双螺旋形式构成的丝状肌动蛋白。微丝的组装和解聚的动力学过程是许多细胞活动的中心环节。微丝遍及细胞质各处,集中分布于质膜下,与微丝结合蛋白一起形成网络结构,参与维持

细胞形状和赋予质膜机械强度。细胞皮层中富含的肌动蛋白纤维与质膜平行排列,并与膜有连接。这一纤维网络为细胞膜提供强度和韧性,并维持细胞形状。细胞的多种运动都与肌动蛋白的溶胶-凝胶状态及其相互转化有关,如细胞有丝分裂后期,大量反向平行排列的微丝形成收缩环是非肌肉细胞中具有收缩功能的微丝束的典型代表,在很短的时间内,微丝迅速组装与解聚,以完成细胞分裂的功能^[2]。

肌动蛋白的聚合过程分为 3 个阶段。第 1 阶段, G-actin 聚集成短的,不稳定的低聚物。一旦低聚物达到一定长度(3 个或 4 个亚基),它可以作为稳定的种子或核。第 2 阶段,在种子或核的两端添加肌动蛋白单体而迅速地生长成丝。随着 F-actin 丝的生长, G-actin 单体的浓度降低,直到与微丝平衡,进入称为稳态的第 3 阶段, G-actin 单体与肌动蛋白丝末端的亚单元发生交换,但总质量没有变化^[3]。

* 基金项目:中央高校基本科研业务费资助课题(31920150238、31920170167)。 作者简介:刘琳(1981-),高级实验师,硕士,主要从事口腔医学研究。 [△] 通信作者, E-mail: yxbgj@xbmu.edu.cn。

表 1 细胞松弛素对不同细胞肌动蛋白聚合的抑制作用

药物类型	作用目标	目标种类	药物浓度	处理效果	参考文献
细胞松弛素 D	小麦原生质体	植物细胞	2.0 μmol/L	肌动蛋白丝都解聚成小碎片	CHEN 等 ^[7] , 2016
细胞松弛素 D	本哈米那烟碱叶	植物细胞	40.0 μmol/L	30 min 后, 肌动蛋白结合蛋白质的微丝网络被破坏	DUCKNEY 等 ^[8] , 2017
细胞松弛素 B	人胚肾细胞 (HEK 293)	正常动物细胞	2.1 μmol/L	2 d 后丝状分布消失, 表明肌动蛋白断裂	YAMASHITA 等 ^[9] , 2016
细胞松弛素 B	山羊颞下颌关节盘细胞	正常动物细胞	2.0 μmol/L	细胞肌动蛋白纤维出现明显断裂, 纤维网络结构破坏	张文霞等 ^[10] , 2016
细胞松弛素 D	果蝇翼盘	正常动物细胞	492.5 μmol/L	处理 6 h 后, 肌动蛋白的荧光强度降低	MA 等 ^[11] , 2017
细胞松弛素 D	巨噬细胞 Raw264.7	正常动物细胞	2.0 μmol/L	处理 48 h 后, 大部分丝状肌动蛋白都不再具有聚集结构	周静瑶等 ^[12] , 2017
细胞松弛素 D	牛 P2 软骨细胞	正常动物细胞	10.0 μmol/L	处理 24 h 后, 细胞明显更小, 也更圆, 同时肌动蛋白应力纤维减少, 并且 F-肌动蛋白/G-肌动蛋白的比例减小。	PARRENO 等 ^[13] , 2016
细胞松弛素 D	新孢子虫速殖子	正常动物细胞	2.0 μmol/L	37 °C 处理 15 min, 表现出弥散的弱肌动蛋白信号	BARONI 等 ^[14] , 2019
细胞松弛素 D	蛋白敲除小鼠胚胎成纤维细胞	正常动物细胞	1.0 μmol/L	24 h 的处理导致应力纤维密度大幅降低	MORENO-VICENTE 等 ^[15] , 2018
细胞松弛素 D	人皮肤成纤维细胞、牛软骨细胞、内皮细胞	正常动物细胞	2.5 μmol/L	处理 2 d 后, 观察不到长应力纤维	GRADY 等 ^[16] , 2016
细胞松弛素 D	大鼠跟腱来源肌腱干细胞	正常动物细胞	100.0 ng/mL	处理 1 h 后, 肌动蛋白呈颗粒状断裂	陈波等 ^[17] , 2015
细胞松弛素 D	肝癌细胞(HH-7)和纤维瘤细胞(HT 1080)	恶性动物细胞	2.5 μmol/L	处理 2 d 后, 观察不到长应力纤维	GRADY 等 ^[15] , 2016
细胞松弛素 B	雄激素受体阴性前列腺癌细胞 du145	恶性动物细胞	—	处理后观察不到 F-肌动蛋白微丝的存在	CAI 等 ^[18] , 2017
细胞松弛素 D	人慢性髓系白血病细胞 K562	恶性动物细胞	1.0 ng/mL	处理 30 min 后, 微丝荧光强度明显降低	NYGREN 等 ^[19] , 2018

—表示无数据。

表 2 拉春库林对不同细胞肌动蛋白聚合的抑制作用

药物类型	作用目标	目标种类	药物浓度	处理效果	参考文献
拉春库林 A	活跃增殖的酵母菌细胞	微生物细胞	200.0 μmol/L	所有含肌动蛋白微丝的结构(肌动蛋白索, 肌动蛋白板和细胞运动环)在 5 min 内消失。	SAGOT 等 ^[24] , 2006
拉春库林 B	多边舌甲藻细胞	植物细胞	10.0 μmol/L	处理 2 h 后, 肌动蛋白微丝大量减少, 微管网络没有变化。	STIRES 等 ^[25] , 2017
拉春库林 B	白杆花粉管	植物细胞	—	10 nmol/L 培养基中培养的花粉管中观察到明显的扭曲肌动蛋白索, 一些细丝开始断裂, 15 nmol/L 培养基中肌动蛋白微丝的解聚更严重, 20 nmol/L 培养基中肌动蛋白微丝的精细组织被完全破坏。	CHEN 等 ^[26] , 2007
拉春库林 A	微小原甲藻细胞	植物细胞	5.0 μmol/L	2 h 后, 观察不到染色良好的肌动蛋白皮层, 可观察到肌动蛋白微丝塌陷的多个位置, 并且荧光强度低于未加拉春库林的细胞。	BERDIEVA 等 ^[27] , 2018
拉春库林 A	大鼠坐骨神经纤维	正常动物细胞	0.6 μg/mL; 1.8 μg/mL	随着拉春库林 A 浓度从 0.6 μg/mL 增加到 1.8 μg/mL, 外部许旺细胞细胞质和内部许旺氏细胞细胞质/皮质下轴突肌动蛋白细胞骨架消失。	KUN 等 ^[28] , 2012
拉春库林 A	皮肤成纤维细胞	正常动物细胞	180.0 nmol/L	处理 24 h 导致肌动蛋白微丝减少, 细胞表面积约减少 68%。	QIN 等 ^[29] , 2017
拉春库林 B	髓核细胞	正常动物细胞	2.5 μmol/L	处理 1 h 后, 细胞质中的肌动蛋白应力纤维消失, 变得更具点状分布	ZHANG 等 ^[30] , 2018
拉春库林 B	人成纤维肉瘤细胞 HT1080	恶性动物细胞	10.0 μmol/L	20 min 后, 细胞内肌动蛋白微丝被明显破坏, 但是微管完整性完好, 能观察到明显的管状网络。	NISHIMURA 等 ^[31] , 2011
拉春库林 A	人乳腺癌细胞 MCF-7	恶性动物细胞	5.0 μmol/L	处理 30 min 后, 只观察到微量残留的肌动蛋白微丝。	ORY 等 ^[32] , 2017

2 肌动蛋白聚合抑制剂

对肌动蛋白聚合具有抑制作用的药物研究最多的有细胞松弛素(Cytochalasin)和拉春库林(Latrunculin), Swinholide 和广谱蛋白激酶抑制剂星孢菌素(Staurosporine)也被用于破坏肌动蛋白微丝的研究。

2.1 细胞松弛素

细胞松弛素是真菌分泌的生物碱, 是由聚酮类和氨基酸聚合形成的一类具有异吡啶酮骈合大环骨架

的化合物, 是首先应用于细胞骨架研究的药物。F-actin 微丝具有极性, 倒钩形的一端容易与 G-actin 相结合, 生长速度快, 称为快速生长端, 尖锐性一段生长速度慢, 称为慢速生长端。F-actin 微丝的两端同时发生聚合及解聚, 保持动态平衡。F-actin 的快速生长端存在细胞松弛素及其衍生物的高亲电性结合位点^[4], 细胞松弛素及其衍生物与 F-actin 的快速生长端形成高亲电性结合, 通过“封端”机制防止单体的添加; 由于

阻止了 G-actin 添加到微丝,只发生解聚过程^[5],导致肌动蛋白丝的生长得到抑制,从而降低微丝聚合的速率^[6]。使用细胞松弛素对植物细胞、动物正常细胞和动物恶性细胞处理适当时间后,都可以观察到应力纤维消失、微丝网络被破坏、G-actin/F-actin 比例升高等现象,这些现象都表明肌动蛋白的聚合被细胞松弛素抑制,见表 1。另外,细胞松弛素在破坏肌动蛋白微丝的同时,对中间丝没有影响。

2.2 拉春库林

拉春库林是从红海的海绵中分离得到的大环内酯化合物,作用的主要机制是与肌动蛋白单体(G-actin)结合,从而抑制 G-actin 添加到 F-actin 的一端,阻止微丝进一步聚合^[20]。G-actin 包含一个核苷酸结合位点,拉春库林能够结合在核苷酸结合裂隙中^[21]。通过体外测定显示,拉春库林与纯化的 G-actin 结合生成不可聚合的 1:1 复合物^[22-23]。使用拉春库林对植物细胞、动物正常细胞和动物恶性细胞处理适当时间后,都可以观察到应力纤维消失、肌动蛋白微丝数量减少甚至完全消失等现象,这些现象都表明肌动蛋白的聚合被抑制,肌动蛋白的破坏程度还对拉春库林表现出剂量依赖性,并且拉春库林在破坏肌动蛋白的同时,基本不影响微管网络,见表 2。

2.3 Swinholide A

Swinholide A 是从海绵 *Theonella* sp. 中分离出的具有大环内酯结构的二聚大环内酯化合物,具有细胞毒性^[33]。Swinholide A 能与 G-肌动蛋白以摩尔比 1:2 结合,并切断肌动蛋白丝^[34]。KLENCHIN 等^[35]的研究清楚表明,Swinholide A 与两分子 G-肌动蛋白形成络合物,但是 Swinholide A 结合的 2 个 G-肌动蛋白分子面对面,与肌动蛋白聚合中的头尾相接的二聚体不同。Swinholide A 对细胞骨架和细胞形态的影响与拉春库林类似,但是与细胞松弛素不同^[36]。LIM 等^[37]分别用 DMSO 和 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 Swinholide A 在肌动蛋白聚合缓冲液中培养纯化的裂殖酵母球状肌动蛋白和人 β -actin,荧光显微镜成像表明,当纯化的 G-actin 与 DMSO、氯化镁和三磷酸腺苷混合时,F-actin 很容易被观察到,而当 G-actin 与 Swinholide A、氯化镁和三磷酸腺苷混合时,没有观察到 F-actin;分

别用 DMSO 或 1 μm Swinholide A 处理预组装肌动蛋白丝时,全内反射荧光显微镜(TIRF)观察并测量肌动蛋白丝长度的结果表明,Swinholide A 处理导致了肌动蛋白丝的断裂。该结果表明,Swinholide A 既能抑制球状肌动蛋白的聚合,也能切断肌动蛋白微丝。使用 Swinholide A 对动物正常细胞和动物恶性细胞处理适当时间后,都可以观察到肌动蛋白微丝网络被破坏、单体肌动蛋白数量增加等现象,这些现象都表明肌动蛋白的聚合被抑制,见表 3。

2.4 星孢菌素

星孢菌素是由链霉菌属生物种提取的微生物碱,是一种结构复杂的吡啶咪唑啉衍生物。它竞争性地与激酶催化结构域的 ATP 结合位点结合,从而抑制多种丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸激酶的活性,因而是一种广谱蛋白激酶抑制剂,同时也被应用于细胞骨架研究。使用星孢菌素对不同动物正常细胞处理适当时间后,都可以观察到应力纤维消失、肌动蛋白微丝数量减少等现象,这些现象都表明肌动蛋白的聚合被抑制,见表 4。肌动蛋白在聚合被抑制的同时,微管和中间丝系统不受影响。但是目前仍没有被广泛接受的星孢菌素抑制肌动蛋白聚合的机制。有研究表明,肌球蛋白轻链的磷酸化的降低与肌动蛋白微丝的解聚有关^[50];肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase,MLCK)通过肌球蛋白轻链的磷酸化维持肌动蛋白微丝的完整性^[51]。但是有研究表明,星孢菌素对肌球蛋白轻链的磷酸化几乎没有影响^[44]。所以对肌球蛋白轻链激酶的抑制作用^[52]并不能引起星孢菌素对肌动蛋白微丝的破坏。YODER 等^[53]研究表明,使用星孢菌素处理静息 CD4 T 细胞导致 cofilin 逐渐去磷酸化和活化,同时随着肌动蛋白解聚因子 cofilin 的激活,也观察到肌动蛋白解聚。肌动蛋白解聚因子 cofilin 具有切割肌动蛋白微丝的作用,还可以结合在 F-actin 头端的 ADP-actin 上使其发生小角度的旋转,从而使 F-actin 头端的解聚速率提高 30 倍以上,其活性受自身磷酸化与去磷酸化的调节,可通过高亲和力和结合肌动蛋白调节肌动蛋白丝组装/分解动力学^[54]。这些研究结果表明,星孢菌素对肌动蛋白微丝的破坏可能是通过激活肌动蛋白解聚因子 cofilin 实现的。

表 3 Swinholide A 对不同细胞肌动蛋白聚合的抑制作用

作用目标	目标种类	药物浓度	处理效果	参考文献
小鼠胚胎成纤维细胞 3T3	正常动物细胞	100.0 nmol/L	1 h 后,细胞发生收缩,应力纤维变模糊,可溶于 Triton-X-100 的肌动蛋白的比例从未用药物处理对照组的 23%增加到 57%。	LYUBIMOVA 等,1997 ^[38]
小鼠胚胎成纤维细胞 3T3	正常动物细胞	50.0 nmol/L	处理 3 h 能有效地破坏肌动蛋白微丝网络。	KANG 等 ^[39] ,2004
大鼠成纤维细胞 rat-2	正常动物细胞	0.1 $\mu\text{mol/L}$	20 min 后,平滑肌肌动蛋白单体的含量增加至小于或等于 70%,而未处理的对照组中平滑肌肌动蛋白单体的含量极低。	WANG 等 ^[40] ,2005
肾小球上皮细胞	正常动物细胞	1.0 $\mu\text{mol/L}$	30 min 的处理明显破坏了肌动蛋白微丝的皮质结构。	HUYNH 等 ^[41] ,2009
人急性早幼粒白血病细胞 HL-60	恶性动物细胞	1.0 $\mu\text{mol/L}$	60 min 后,所有的肌动蛋白微丝被完全分解。	UEMATSU 等 ^[42] ,2007

表 4 星孢菌素对不同细胞肌动蛋白聚合的抑制作用

作用目标	目标种类	药物浓度	处理效果	参考文献
大鼠成骨细胞	正常动物细胞	50.0 nmol/L	处理 2 h, 细胞内应力纤维束随着细胞转化而消失, 而微管和波形蛋白丝的分布模式不受影响	YANG 等, 1997 ^[43]
大鼠肾细胞 NRK	正常动物细胞	1.0 μmol/L	10 min 后, 细胞中的应力纤维消失; 经过 1 d, 肌动蛋白微丝完全被破坏。	MANNHERZ 等, 2006 ^[44] , MUKHERJEE 等, 2007 ^[45]
鸡胚胎翼间充质细胞	正常动物细胞	5.0 nmol/L	1 d 后, 细胞中的应力纤维消失, 2 d 后, 产生 II 型胶原表达。	KIM 等 ^[46] , 2012; KIM 等 ^[47] , 2016
大鼠肌成纤维细胞	正常动物细胞	1.0 μmol/L	1 h 后, 已经不能明显观察到 α-平滑肌组成的应力纤维束。	NAKAZONO-KUSABA 等 ^[48] , 2002
人动员外周血 CD34 ⁺ 细胞	正常动物细胞	800.0 nmol/L	处理导致肌动蛋白微丝的平均荧光强度快速下降。	LEWIS 等 ^[49] , 2018

3 结论和展望

细胞松弛素、拉春库林、Swinholide 和星孢菌素都能够破坏肌动蛋白的聚合, 但是其作用机制各不相同。细胞松弛素结合到微丝的生长端, 抑制微丝聚合; 拉春库林结合单体肌动蛋白抑制微丝聚合; Swinholide 与 G-actin 以摩尔比 1 : 2 结合形成络合物, 并能切断肌动蛋白丝; 而星孢菌素抑制微丝聚合的作用可能是通过激活肌动蛋白解聚因子 cofilin 实现的。这些药物已经被用于肝癌细胞 (HH-7)、纤维瘤细胞 (HT 1080)、人乳腺癌细胞 MCF-7、雌激素受体阴性前列腺癌细胞 du145、人慢性髓系白血病细胞 K562、人急性早幼粒白血病细胞 HL-60 等的细胞损伤研究, 并能够对这些细胞的肌动蛋白微丝产生破坏作用。将这些药物用于其他恶性细胞损伤的研究, 讨论损伤机制, 研究与其他化学药物的协同作用, 将有助于开发出针对恶性细胞更高效的药物。

参考文献

[1] TRENDOWSKI M. Exploiting the cytoskeletal filaments of neoplastic cells to potentiate a novel therapeutic approach[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(2): 599-616.

[2] 苗聪秀. 医学细胞生物学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2015: 209-216.

[3] LODISH H, BERK A, KAISER C A, et al. *Molecular Cell Biology* (8th edition) [M]. New York: W. H. Freeman and Company, 2016: 781-782.

[4] FLANAGAN M D, LIN S. Cytochalasins block actin filament elongation by binding to high-affinity sites associated with f-actin[J]. *J Bio Chem*, 1980, 255(3): 835-838.

[5] HUSSEY P J, KETELAAR T, DEEKS M J. Control of the actin cytoskeleton in plant cell growth[J]. *Annu Rev Plant Biol*, 2006, 57(57): 109-125.

[6] BONDER E M, MOOSEKER M S. Cytochalasin B slows but does not prevent monomer addition at the barbed end of the actin filament

[J]. *J Cell Bio*, 1986, 102(1): 282-288.

[7] CHEN H, HAN R. Characterization of actin filament dynamics during mitosis in wheat protoplasts under UV-B radiation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20115.

[8] DUCKNEY P, DEEKS M J, DIXON M R, et al. Actin-membrane interactions mediated by NETWORKED2 in Arabidopsis pollen tubes through associations with Pollen Receptor-Like Kinase 4 and 5[J]. *New Phytologist*, 2017, 216(4): 1170-1180.

[9] YAMASHITA S, TSUBOI T, ISHINABE N, et al. Wide and high resolution tension measurement using FRET in embryo[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28535.

[10] 张文霞, 康宏, 吕玮, 等. 细胞松弛素 B 对山羊颞下颌关节盘细胞及细胞骨架肌动蛋白的影响[J]. *口腔医学研究*, 2016, 32(8): 775-779.

[11] MA M, CAO X, DAI J, et al. Basement membrane manipulation in drosophila, wing discs affects Dpp retention but not growth mechanoregulation[J]. *Dev Cell*, 2017, 42(1): 97-106.

[12] 周静瑶, 陈全, 周芳妮, 等. 冠蛋白-1 不同表达水平对巨噬细胞 iNOS、TLRs 表达以及凋亡的影响[J]. *中国细胞生物学学报*, 2017, 39(2): 148-156.

[13] PARRENO J, NABAVI N M, ANDREJEVIC K, et al. Interplay between cytoskeletal polymerization and the chondrogenic phenotype in chondrocytes passaged in monolayer culture[J]. *J Anat*, 2016, 230(2): 234-248.

[14] BARONIL L, POLLO-OLIVEIRA L, HECK A J, et al. Actin from the apicomplexan *Neospora caninum* (NcACT) has different isoforms in 2D electrophoresis[J]. *Parasitology*, 2019, 146(1): 33-41.

[15] MORENO-VICENTE R, MARIA PAVON D, MARTIN-PADURA I, et al. Caveolin-1 modulates mechanotransduction responses to substrate stiffness through Actin-Dependent con-

- trol of YAP[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(6):1622.
- [16] GRADY M E, COMPOSTO R J, ECKMANN D M. Cell elasticity with altered cytoskeletal architectures across multiple cell types[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2016, 61(2):197-207.
- [17] 陈波, 唐康来, 张吉强, 等. 抑制肌动蛋白聚合对体外大鼠跟腱来源肌腱干细胞成脂分化的影响研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29(2):206-212.
- [18] CAI G, WU D, WANG Z, et al. Collapsin response mediator protein-1 (CRMP1) acts as an invasion and metastasis suppressor of prostate cancer via its suppression of epithelial-mesenchymal transition and remodeling of actin cytoskeleton organization[J]. *Oncogene*, 2017, 36(4):546-558.
- [19] NYGREN P, BALASHOVA N, BROWN A C, et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin causes activation of lymphocyte function-associated antigen 1[J]. *Cell Microbiol*, 2019, 21(3):e12967.
- [20] KASHMAN Y, GROWEISS A, LATRUNCULIN S U. A new 2-thiazolidinone macrolide from the Marine sponge latrunculia magnifica [J]. *Tetrahedron Lett*, 1980, 21(37):3629-3632.
- [21] COUÉ M, BRENNER S L, SPECTOR I, et al. Inhibition of actin polymerization by latrunculin A[J]. *FEBS Lett*, 1987, 213(2):316-318.
- [22] THOMAS D P, WILLIAM C E, JENNIFER L S, et al. *Cell Biology (Third Edition)* [M]. Philadelphia: Elsevier Inc., 2017:575-591.
- [23] SPECTOR I, BRAET F, SHOCHET N R, et al. New anti-actin drugs in the study of the organization and function of the actin cytoskeleton[J]. *Microsc Res Tech*, 1999, 47(1):18-37.
- [24] SAGOT I, PINSON B, SALIN B, et al. Actin bodies in yeast quiescent cells: an immediately available actin reserve? [J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(11):4645-4655.
- [25] STIRES J C, LATZ M I. Contribution of the cytoskeleton to mechanosensitivity reported by dinoflagellate bioluminescence [J]. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2017, 75(1):12-21.
- [26] CHEN T, TENG N, WU X, et al. Disruption of actin filaments by latrunculin B affects cell wall construction in *Picea meyeri* pollen tube by disturbing vesicle trafficking[J]. *Plant Cell Physiol*, 2007, 48(1):19-30.
- [27] BERDIEVA M, POZDNYAKOV I, MATANTSEVA O, et al. Actin as a cytoskeletal basis for cell architecture and a protein essential for ecdysis in *Prorocentrum minimum* (Dinophyceae, Prorocentrales) [J]. *Phycol Res*, 2018, 66(2):127-136.
- [28] KUN A, CANCLINI L, ROSSO G, et al. F-actin distribution at nodes of Ranvier and Schmidt-Lanterman incisures in mammalian sciatic nerves [J]. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2012, 69(7):486-495.
- [29] QIN Z, WORTHEN C A, QUAN T. Cell-size-dependent upregulation of HGF expression in dermal fibroblasts: Impact on human skin connective tissue aging[J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 88(3):289-297.
- [30] ZHANG C, WANG F, XIE Z Y, et al. AMOT130 linking F-actin to YAP is involved in intervertebral disc degeneration [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(6):e12492.
- [31] NISHIMURA Y, BERECZKY B, YOSHIOKA K, et al. A novel role of Rho-kinase in the regulation of ligand-induced phosphorylated EGFR endocytosis via the early/late endocytic pathway in human fibrosarcoma cells [J]. *J Mol Histol*, 2011, 42(5):427-442.
- [32] ORY E C, BHANDARY L, BOGGS A E, et al. Analysis of microtubule growth dynamics arising from altered actin network structure and contractility in breast tumor cells [J]. *Phys Biol*, 2017, 14(2):026005.
- [33] PATERSON I, SMITH J D. Stereocontrolled synthesis of a C(1)-C(15) segment for the Marine macrolides swinholide A and scytophycin C; use of a vinylogous Mukaiyama aldol reaction [J]. *J Org Chem*, 1992, 57(12):3261-3264.
- [34] BUBB M R, SPECTOR I, BERSHADSKY A D, et al. Swinholide A is a microfilament disrupting Marine toxin that stabilizes actin dimers and severs actin filaments [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(8):3463-3466.
- [35] KLENCHIN V A, KING R, TANAKA J, et al. Structural basis of swinholide A binding to actin [J]. *Chem Biol*, 2005, 12(3):287-291.
- [36] HOLZINGER A, BLAAS K. Actin-Dynamics in plant cells: the function of Actin-Perturbing substances: jasplakinolide, chondramides, phalloidin, cytochalasins, and latrunculins [J].

- Methods Mol Biol, 2016, 1365(3):243-261.
- [37] LIM T C, HATANO T, KAMNEV A A, et al. Equatorial assembly of the Cell-Division actomyosin ring in the absence of cytokinetic spatial Cues [J]. Current Biology, 2018, 28(6):955.
- [38] LYUBIMOVA A, BERSHADSKY A D, BEN-ZE'EV A. Autoregulation of actin synthesis responds to monomeric actin levels [J]. J Cell Biochem, 1997, 65(4):469-478.
- [39] KANG M I, KOBAYASHI A, WAKABAYASHI N, et al. Scaffolding of Keap1 to the actin cytoskeleton controls the function of Nrf2 as key regulator of cytoprotective phase 2 genes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(7):2046-2051.
- [40] WANG J, FAN J, LASCHINGER C, et al. Smooth muscle actin determines mechanical force-induced p38 activation [J]. J Biol Chem, 2005, 280(8):7273-7284.
- [41] HUYNH C, REN G, PAPILLON J, et al. The cytoprotective role of Ras in complement-mediated glomerular epithelial cell injury [J]. Clin Immunol, 2009, 131(2):343-353.
- [42] UEMATSU Y, KOGO Y, OHISHI I. Disassembly of actin filaments by botulinum C2 toxin and actin-filament-disrupting agents induces assembly of microtubules in human leukaemia cell lines [J]. Bio Cell, 2007, 99(3):141-150.
- [43] YANG R, FU W, WANG S, et al. Mechanism of the morphological changes induced by staurosporine in rat osteoblasts [J]. Calcif Tissue Int, 1997, 61(1):68-73.
- [44] MANNHERZ H G, GONSIOR S M, WU X, et al. Dual effects of staurosporine on A431 and NRK cells: microfilament disassembly and uncoordinated lamellipodial activity followed by cell death [J]. Eur J Cell Biol, 2006, 85(8):785-802.
- [45] MUKHERJEE S, CHIU R, LEUNG S M, et al. Fragmentation of the golgi apparatus: an early apoptotic event Independent of the cytoskeleton [J]. Traffic, 2007, 8(4):369-378.
- [46] KIM M, SONG K, JIN E J, et al. Staurosporine and cytochalasin D induce chondrogenesis by regulation of actin dynamics in different way [J]. Exp Mol Med, 2012, 44(9):521-528.
- [47] KIM H, KEI K, SONN J K. Staurosporine induces chondrogenesis of chick embryo wing bud mesenchyme in monolayer cultures through canonical and non-canonical TGF- β pathways [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2016, 52(1):120-129.
- [48] NAKAZONO-KUSABA A, TAKAHASHI-YANAGA F, MORIMOTO S, et al. Staurosporine-Induced cleavage of α -Smooth muscle actin during myofibroblast apoptosis [J]. J Invest Dermatol, 2002, 119(5):1008-1013.
- [49] LEWIS G, CHRISTIANSEN L, MCKENZIE J, et al. Staurosporine increases lentiviral vector transduction efficiency of human hematopoietic stem and progenitor cells [J]. MOLECULAR THERAPY-METHODS & CLINICAL DEVELOPMENT, 2018, 9(4):313-322.
- [50] GOECKELER Z M, WYSOLMERSKI R B. Myosin light chain kinase-regulated endothelial cell contraction: the relationship between isometric tension, actin polymerization, and myosin phosphorylation [J]. J Cell Biol, 1995, 130(3):613-627.
- [51] LAMB N J, FERNANDEZ A, CONTI M A, et al. Regulation of actin microfilament integrity in living nonmuscle cells by the cAMP-dependent protein kinase and the myosin light chain kinase [J]. J Cell Biol, 1988, 106(6):1955-1971.
- [52] SAKURADA K, IKUHARA T, SETO M, et al. An antibody for phosphorylated myosin light chain of smooth muscle: application to a biochemical study [J]. J Biochem, 1994, 115(1):18-21.
- [53] YODER A, YU D Y, DONG L, et al. HIV envelope-CXCR4 signaling activates cofilin to overcome cortical actin restriction in resting CD4 T cells [J]. Cell, 2008, 134(5):782-792.
- [54] BERNSTEIN B W, BAMBURG J R. ADF/cofilin: a functional node in cell biology [J]. Trends Cell Biol, 2010, 20(4):187-195.