

# 成蛋白 (Formin): 植物细胞形态与发育的重要调控者

李斌<sup>1</sup>, 何山<sup>1</sup>, 杜志焯<sup>1</sup>, 罗治<sup>1</sup>, 赵志慧<sup>1</sup>, 杜丽峨<sup>3</sup>, 张浪<sup>2</sup>, 陈稷<sup>2</sup>, 黄进<sup>1</sup>

1 成都理工大学 生态环境学院, 四川 成都 610059

2 四川农业大学 农学院, 四川 成都 611130

3 乐山市农业质量检验检测中心, 四川 乐山 614000

李斌, 何山, 杜志焯, 等. 成蛋白 (Formin): 植物细胞形态与发育的重要调控者. 生物工程学报, 2021, 37(9): 3005-3019.

Li B, He S, Du ZY, et al. Formins: the key regulators of plant cell morphology and development. Chin J Biotech, 2021, 37(9): 3005-3019.

**摘要:** 成蛋白 (Formin) 广泛存在于真菌、植物和动物等真核生物中, 它们在调控肌动蛋白的聚合、协调肌动蛋白与微管之间的协同作用、决定细胞生长和形态等过程中发挥着决定性作用。一般认为, 与真菌、动物不同, 植物成蛋白家族结构在进化中因基因进化事件形成了植物特有的两类成蛋白家族, 其中II类成蛋白主要负责细胞极性生长, 而I类成蛋白可能调控细胞的膨胀。近年来, 随着相关领域研究的深入, 植物两类成蛋白在细胞内行使的功能也逐渐被阐明, 而最近的研究结果也表明简单地根据蛋白结构对成蛋白的功能进行分类是不恰当的。据此, 文中重点归纳了成蛋白结构域的组成与其对应功能, 总结了成蛋白在代表性植物中的作用机理和最近研究进展, 并就目前植物成蛋白研究中尚未解决的问题和尚未探索的领域进行了分析, 最后对未来的植物成蛋白的研究方向提出了相关建议。

**关键词:** 成蛋白, 肌动蛋白, 细胞极性生长, 细胞分裂

## Formins: the key regulators of plant cell morphology and development

Bin Li<sup>1</sup>, Shan He<sup>1</sup>, Zhiye Du<sup>1</sup>, Zhi Luo<sup>1</sup>, Zhihui Zhao<sup>1</sup>, Li'e Du<sup>3</sup>, Lang Zhang<sup>2</sup>, Ji Chen<sup>2</sup>, and Jin Huang<sup>1</sup>

1 College of Ecology and Environment, Chengdu University of Technology, Chengdu 610059, Sichuan, China

2 College of Agronomy, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, Sichuan, China

3 Leshan Agricultural Quality Inspection and Testing Center, Leshan Agriculture and Rural Affairs Bureau, Leshan 614000, Sichuan, China

**Abstract:** Formins are widely distributed in eukaryotes such as fungi, plants and animals. They play crucial roles in regulating the polymerization of actin, coordinating the synergistic interactions between actin and microtubules, and determining cell growth and morphology. Unlike formins from fungi and animals, plant formins have been evolved into two plant-specific types. Generally, type II formins are believed to regulate the polarized growth of cells, and type I formins may regulate the cell expansion and division processes. Recent studies on the function of plant formins suggest it is

**Received:** October 16, 2020; **Accepted:** December 2, 2020

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China (No. 31870383).

**Corresponding authors:** Jin Huang. Tel: +86-28-87073254; E-mail: huangjin18@cdut.edu.cn

Ji Chen. Tel: +86-28-82789546; E-mail: jichen@sicau.edu.cn

国家自然科学基金 (No. 31870383) 资助。

inappropriate to classify the function of formins purely based on their structures. This review summarizes the domain organization of formins and their corresponding functions, as well as the underpinning mechanisms. Furthermore, the unsolved or unexplored issues along with future perspectives on plant formins are proposed and discussed.

**Keywords:** formin, actin, cell polarized growth, cell division

细胞骨架 (Cytoskeleton) 作为一类复杂的动态蛋白纤维丝状结构, 广泛存在于植物细胞和动物细胞中, 参与细胞形态构建、物质传递等生命活动。细胞骨架主要包括微丝 (Microfilament)、微管 (Microtubule) 和中间丝 (Intermediate filament), 其中微丝、微管在细胞生命活动中起到了至关重要的作用, 包括细胞形态的维持、细胞运动、细胞内及细胞间信号转导等, 并且这些功能在真核生物中也是高度保守的<sup>[1]</sup>。但细胞对微丝、微管的调控依赖于细胞骨架相关蛋白, 这些蛋白控制细胞骨架系统的构建、重塑以及细胞骨架与细胞膜和细胞器的相互作用<sup>[2]</sup>。

成蛋白 (Formin) 作为微丝骨架肌动蛋白成核因子之一, 具有多个行使功能的结构域, 如成蛋白同源结构域 1 (Formin homology 1, FH1)、成蛋白同源结构域 2 (Formin homology 2, FH2)、成蛋白同源结构域 3 (Formin homology 3, FH3)<sup>[3]</sup>。其中 FH2 是行使功能最主要、最保守的结构域, 也是成蛋白的标志性结构。FH2 结构域存在的细微差别也是对不同物种中的成蛋白家族成员进行进一步区分的重要依据<sup>[4]</sup>。在细胞内, 通常两个成蛋白以 FH2 结构域互相结合形成二聚体, 形成的二聚体与细胞内游离的肌动蛋白单体 (Globular actin, G-actin) 结合, 进而调控肌动蛋白丝 (Actin filament) 的伸长<sup>[5]</sup>。在这个过程中, 成蛋白的作用并不限于与肌动蛋白的结合, 其还可与多种细胞骨架相关的调节蛋白互作, 在上游的信号调控下改变细胞骨架的形态, 从而参与细胞形态的调控, 在诸如细胞分裂、细胞极性生长和应力纤维形成等各种细胞的生理活动中发挥重要作用<sup>[6-7]</sup>。在成蛋白结构中, FH1 结构域主要负责跨膜定位、结合肌动蛋白单体及促进 FH2 结构域负责的细胞骨架的延伸<sup>[4,8]</sup>; FH3 结构域则主要

存在于动物以及真菌成蛋白中, 参与 Rho GTP 酶 (Rho GTPase) 调控的成蛋白细胞内定位, 但高等植物成蛋白中一般不包含 FH3 结构域<sup>[9]</sup>。

成蛋白在动物和真菌中的研究较为深入。1980 年在小鼠中第一次发现成蛋白, 并确定该蛋白与小鼠四肢形成相关。当成蛋白突变后, 小鼠骨骼、肝脏均出现问题<sup>[10]</sup>。进一步的研究发现, 成蛋白在细胞骨架调控、细胞运动和细胞形态建成等细胞信号通路下游充当效应蛋白<sup>[11-12]</sup>。与动物相比, 虽然不少植物成蛋白家族同源基因已被鉴定, 如拟南芥、水稻、百脉草、苔藓、玉米等, 但与动物成蛋白相比对于植物成蛋白的结构、功能等相关研究依然较少<sup>[13]</sup>。目前可以确定的是, 在植物细胞中成蛋白同样作为细胞骨架的动态变化调节因子促进肌动蛋白成核<sup>[14]</sup>, 并可以通过与微管、微丝相互作用, 改变植物生长表型。拟南芥过表达 *AtFH8* 或水稻 *OsFH1* 的基因敲除均可导致植物根毛表型发生变化, 而 *AtFH3* 则参与花粉管肌动蛋白的组装等<sup>[15-17]</sup>。虽然基于目前的研究, 我们已知或者可以合理推测成蛋白在包括植物在内的真核生物中, 在多个细胞活动中发挥作用, 但对于以下问题上依然存在着诸多未解之谜: 1) 非模式植物中成蛋白的结构与功能; 2) 一些即使是模式植物中的成蛋白在植物形态建成、生理层面上的作用; 3) 植物成蛋白与酵母或动物成蛋白在结构、作用机理、信号通路上存在的差别及造成这些差别的原因等。基于此, 本文通过与模式单细胞真核生物酵母中成蛋白的结构、功能进行对比分析, 对植物成蛋白在蛋白结构及其在细胞分化、极性生长等方面的研究进行了总结, 并就 FH1 与 FH2 两类亚家族之间结构导致的功能差异进行了分析, 最后对包括非模式植物成蛋白结构、功能研究等未来成蛋白相关研究方向与挑

战提出了我们的观点和见解。

## 1 植物成蛋白结构以及分类

### 1.1 成蛋白结构特征

成蛋白通常由 1 000 个以上的氨基酸构成, 在其进化过程中, 由于结构域重排或调控域整合等基因重组事件, 导致不同功能结构域形成。如动物以及酵母中特异的蛋白结构域包括 GTP 酶结合结构域 (GTPase binding domain, GBD)、Diaphanous 抑制结构域 (Diaphanous inhibitory domain, DID)、Diaphanous 自调控结构域 (Diaphanous auto-regulatory domain, DAD), 及对于成蛋白功能比较重要的且具有一定代表性的 FH1、FH2、FH3 等结构域 (图 1)<sup>[18-19]</sup>。在大多数动物和真菌中, 成蛋白 N 端包括负责结合 Rho GTP 酶的结构域 GBD/FH3 (GBD 与 FH3 结构域重叠)、一个 DAD 抑制结构域 DID、负责结合肌动蛋白单体和其他作用因子的 FH1 结构域以及结合肌动蛋白、以二聚体的形式促进肌动蛋白聚合成丝的 FH2 结构域。DID 是一个串联重复序列, 在一定情况下与 C 端 DAD 结合形成 DAD-DID 结构 (图 1), 从而在细胞内部抑制 FH1 和 FH2 结构域组装肌动蛋白的功能<sup>[1,3,20]</sup>。GBD 通常通过与 Rho GTP 酶结合并共同行使功能, 使动物成蛋白定位于细胞膜, 并控制细胞中游离的肌动蛋白单

体, 以调节肌动蛋白的“尖头”末端和“倒刺”末端的加成或解离<sup>[20]</sup>。

FH2 结构域是所有成蛋白均具有的高度保守的标志性结构域, 它们一般由 400–500 个氨基酸组成, 通常位于氨基酸序列的 C 端。当成蛋白利用 FH2 结构域调控肌动蛋白组装时, 凭借 FH2 结构域的  $\alpha$  螺旋结构以头尾相接的方式形成形似套索的二聚体结构 (图 2)<sup>[6,13,20-23]</sup>。在细胞中, 成蛋白的套索结构通过缠绕肌动蛋白单体突起的氨基末端与肌动蛋白丝结合促进肌动蛋白单体成核及肌动蛋白丝刺状顶端的延伸<sup>[20]</sup>。当 FH2 结构域缺失后, 成蛋白无法介导肌动蛋白组装的结果也表明 FH2 结构域在成蛋白调控肌动蛋白动态结构中的重要性<sup>[24]</sup>。此外, 在一些成蛋白中, 有时在 FH2 结构域和 C 末端之间也存在一些可结合肌动蛋白的氨基酸序列, 如 Wiskott-Aldrich syndrome 蛋白同源蛋白 2 (Wiskott-Aldrich syndrome protein homology 2, WH2) 类似基序, 此类基序也可能参与成蛋白对肌动蛋白的动态调控<sup>[25]</sup>。

FH1 结构域位于 FH2 结构域的 N 端, 一般由 15–229 个氨基酸组成, 通常富含脯氨酸 (35%–100%)。在细胞内 FH1 结构域可以结合 Profilin 及肌动蛋白单体, 构成三元复合物。该三元复合物将肌动蛋白单体快速输送至与 FH2 域结合的肌动蛋白丝倒刺末端, 促使肌动蛋白丝快速延

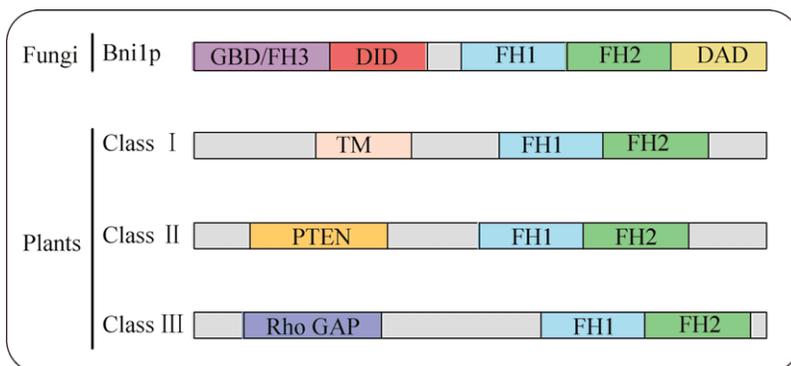


图 1 真菌和植物成蛋白功能域组成比较

Fig. 1 Comparison of the protein domains between formins from fungi and plants. In *Saccharomyces cerevisiae*, DAD binds to DID and inhibits Bni1p, while FH3 usually overlaps with the GBD domain. Abbreviations: GBD (GTPase binding domain, DID (Diaphanous inhibitory domain), DAD (Diaphanous auto-regulatory domain), TM (transmembrane), PTEN (Phosphatase tensin), FH1 (Formin homolog 1), FH2 (Formin homolog 2), FH3 (Formin homolog 3).

伸<sup>[26]</sup>,但并不是所有的成蛋白都具有 FH1 结构域,如网柄菌成蛋白家族的 ForC 缺失 FH1 结构域<sup>[8]</sup>。

FH3 结构域通常存在于酵母和动物的成蛋白 N 端,常与 GBD 结构域重叠,且保守性较差。当 GBD/FH3 重叠结构域与激活态的 GTPase 结合后,成蛋白释放出 DAD 结构域,即成蛋白被激活。此外,也有研究表明单独的 FH3 结构域即可决定成蛋白的亚细胞定位<sup>[19]</sup>。与酵母和动物成蛋白相比,植物成蛋白因为不含 GBD 或 FH3 结构域,因此,其对应定位的结构域被其他不同的结构域替代,如 FH1 亚家族中跨膜结构域 TM 以及 FH2 亚家族的磷酸酶-张力结构域 (Phosphatase tensin, PTEN)<sup>[27-28]</sup>。

## 1.2 植物成蛋白特征以及分类

植物成蛋白的结构域组成与动物、真菌的差异较大,其结构域主要包括 FH1、FH2 结构域,并不包括 DIA、DAD 以及结合 Rho GTP 酶的 GBD/FH3 结构域<sup>[20]</sup>。根据高度保守标志性结构域 FH2 对植物成蛋白进行分析,植物中成蛋白同源蛋白主要分为两类亚家族,即 I 类成蛋白亚家族 (FH2 结构域末端具有保守的 V/I-R-D-F-L 基序) 和 II 类成蛋白亚家族 (FH2 结构域末端具有 M-H-Y-L/Y-C-K 基序)<sup>[3]</sup>。但在红藻中存在第 III 类成蛋白,即具有一个 GTP 激活酶结构域的成蛋白 (由于不属于高等植物,因此本文不作进一步阐述)<sup>[18]</sup>。

I 类成蛋白普遍存在于包括红藻在内的植物中,但在绿藻中却并未发现此类蛋白<sup>[18]</sup>。I 类成蛋白由信号肽、FH1 和 FH2 保守结构域及 N 端跨膜结构域构成,其跨膜结构上具有的多脯氨酸结构可将成蛋白锚定在膜上<sup>[18,29]</sup>。虽然与动物、真菌成蛋白定位结构不同,但拟南芥中的研究表明 I 类成蛋白包括 AtFH4 和 AtFH8,在拟南芥根皮层的横向细胞边界处积聚,通过调控肌动蛋白更改细胞的生长模式<sup>[17,27,30-32]</sup>,并且确定 I 类成蛋白亚家族通过多脯氨酸结构域定位于质膜<sup>[32]</sup>。II 类成蛋白也由 FH1 和 FH2 保守结构域组成,并且大部分 II 类成蛋白也具有 PTEN 结构域,但 II 类成

蛋白并不具有 I 类成蛋白的跨膜结构域。因此首先研究普遍认为 II 类成蛋白自身无法决定其在细胞内的定位<sup>[18]</sup>。随后相关研究证明 II 类成蛋白可通过 PTEN 结构域进行定位,因此 II 类成蛋白也具有膜定位功能<sup>[18,28]</sup>。II 类成蛋白通过 PTEN 结构域将磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸[PI(3,4,5)P3]转化为 4,5-二磷酸[PI(4,5)P2],进而定位到细胞膜<sup>[18,28]</sup>,如研究认为,水稻 OsFH5 极有可能通过 PTEN 定位于叶绿体的外膜,并且在烟草细胞中得到验证<sup>[33-34]</sup>。藻类研究发现,相比于 I 类成蛋白,II 类成蛋白对极性生长至关重要,当 II 类成蛋白缺失后,I 类成蛋白并不能恢复其缺失导致的表型,其原因可能是由二者 FH2 结构域的差异导致的<sup>[5,28]</sup>。相关研究表明,这个差异可能是 II 类成蛋白具有 18 段 Profilin 结合结构域,而 I 类成蛋白只包含 2 段,导致 II 类成蛋白的 FH2 结构域介导的肌动蛋白延伸速度约为 I 类成蛋白的 6 倍,并由此造成二者在促进细胞极性生长作用上的差异<sup>[5]</sup>。后期研究发现,高等植物极性生长模式可能不同,水稻 OsFH1 作为 I 类成蛋白基因,也参与水稻根毛的极性生长<sup>[16]</sup>。综上所述,被子植物成蛋白家族成员都具有介导微管和微丝与膜结合的能力,进而保证成蛋白能够与细胞膜结合或被定位到细胞内特定位点以行使其功能。到目前为止,所有已报道的植物成蛋白均可通过 FH1、FH2 结构域促进肌动蛋白聚合成核,且均不包含与 Rho GTP 酶结合的 GBD 结构域,但都可定位于细胞膜<sup>[3]</sup>。

## 2 细胞内成蛋白信号调控通路

研究表明,细胞中肌动蛋白丝是以“极性”方式伸长的,在两端分别具有一个快速生长的“刺状”末端和一个缓慢生长的“尖头”末端,肌动蛋白丝伸长主要依靠刺状末端的伸长<sup>[35-36]</sup>。肌动蛋白丝通过其动态的变化参与真核细胞的许多过程,包括极性生长、突起、收缩、核分离、胞质分裂和囊泡运输,不同过程都需要不同的肌动蛋白调控因子的参与及肌动蛋白纤维的排列变化<sup>[37]</sup>。

研究中认为动物、真菌细胞内成蛋白由于自身 DID-DAD 结合形成稳定状态, 从而在胞质内保持自抑制状态<sup>[20]</sup>。当外界信号传递到细胞内, 成蛋白上游信号因子 Rho GTP 酶蛋白被信号 (例如趋化因子、交配信息素或生长因子) 激活, 激活状态下的 Rho GTP 酶与成蛋白 GBD 结构域结合并导致 DID-DAD 聚合结构被打开<sup>[38]</sup>。处于激活状态的成蛋白与 Arp2/3、Profilin 结合, 进而调控肌动蛋白丝、微管的组装<sup>[37,39]</sup>。一般认为成蛋白的激活和细胞内定位是同时进行的 (图 2A-2)<sup>[40-41]</sup>。如 Rho GTP 酶通过与成蛋白 mDia 中位于 N 末端附近的 GBD 结合激活成蛋白的聚合活性<sup>[42]</sup>。Bni1p 通过 N 末端 GBD 结构域与 Cdc42p 的相互作用, 调控肌动蛋白延伸<sup>[43]</sup>。一旦定位和激活, 成蛋白上的 FH1 通过其富含脯氨酸的结构域与 Profilin 相互作用, 结合胞质中的肌动蛋白单体, 并将结合的肌动蛋白单体运送至其结合的肌动蛋白丝倒刺末端, 从而加速肌动蛋白倒刺端的伸长进程<sup>[44-46]</sup>。

研究认为, 酵母细胞内肌动蛋白丝的状态取决于其解聚和聚合速率, 而这个速率是由包括 Arp2/3 和 Profilin 以及成蛋白在内的多种肌动蛋白结合蛋白协同作用共同决定的<sup>[26,47]</sup>。当酵母细胞内 Bni1p 等成蛋白被上游因子激活后, 它们通过 FH2 结构域构成的套索结构形成二聚体, 并与肌动蛋白丝倒刺末端结合以调控其伸长<sup>[21]</sup>。此时套索结构具有一定的倾斜角度, 其较低的一边结合已聚合的肌动蛋白, 而较高的一边结合游离的肌动蛋白单体后将其连接于当前肌动蛋白聚合体上。当以上结合过程完成后, 套索结构再往前移动一个肌动蛋白分子的距离, 以露出新的结合位点 (图 2A-4)<sup>[21]</sup>。在这个阶段, FH1-profilin 与 FH2 位于结合肌动蛋白末端从而促进肌动蛋白末端亚基解离和解聚<sup>[48]</sup>。如 Bni1p 多脯氨酸的 FH1 结构域与 Profilin 及肌动蛋白单体结合, 将 ATP 结合的肌动蛋白单体传递给正在生长的肌动蛋白丝的倒刺末端, 从而增加聚合速度<sup>[26]</sup>。并且此时 FH1

结构域在这个过程中极其重要, 当 FH1 结构域突变后 Profilin 仅依靠自身无法增加成蛋白的活力; 而当 FH1 结构域多脯氨酸基序长度增加时, 该 FH1 结构域对 Profilin 的亲合力也随之增加, 从而可结合更多 Profilin<sup>[37,49]</sup>。更多 Profilin 通过结合更多的肌动蛋白单体从而提高成蛋白 FH2 结构域组装肌动蛋白丝的速率, 促进肌动蛋白丝伸长。此外 Arp2/3、成蛋白复合物主要参与形成细胞周质肌动蛋白斑块<sup>[18,29,50]</sup>。因此基于相关研究, 可以将成蛋白在动物、真菌中参与肌动蛋白细胞骨架调控的路径总结为: 细胞表面受体接收化学因子信号, 将信号传递给 Rho 家族 GTP 酶, 此时不活跃的成蛋白分子通过其 GBD 结构域与激活的 Rho-GTPase 结合而被激活。被激活后, 成蛋白通过 FH2 结构域形成二聚体并与肌动蛋白伸长端结合, 而 FH1 结构域通过与 Profilin 结合将肌动蛋白单体募集到生长的倒刺末端, 从而促进肌动蛋白延伸 (图 2A-5)。

与动物和真菌的成蛋白一样, 植物成蛋白也可以通过 FH1、FH2 结构域催化肌动蛋白成核, 并且也在研究中被证实。如拟南芥 AtFH3 促进植物细胞内肌动蛋白丝合成<sup>[51]</sup>。AtFH6 调控肌动蛋白成核以及肌动蛋白丝伸长<sup>[52]</sup>, AtFH19 利用 Profilin-actin 复合物延伸肌动蛋白丝<sup>[53]</sup>, AtFH14 则与肌动蛋白结合蛋白 29 (Actin binding protein 29, ABP29) 和 Profilin 结合抑制肌动蛋白丝倒刺末端延伸<sup>[54]</sup>。并且在植物体内 Profilin 和成蛋白相互作用过程中, FH1 结构域的存在对于 Profilin-actin 复合物的成核至关重要。如拟南芥 I 类成蛋白 AtFH3 和 AtFH5 的 FH2 结构域必须与 FH1 结构域共同作用 (图 2B-3)<sup>[55-56]</sup>。但植物成蛋白与真菌不同之处在于, 一部分植物的 FH2 结构域可以单独行使功能, 如 AtFH1 的 FH2 结构域可以诱导肌动蛋白成核 (图 2C-3)<sup>[57]</sup>。但是并不能就因此将两类蛋白中个别存在的差异, 定义为两类成蛋白工作模式的差异, 对于两类植物成蛋白具体的延伸模式还需要更多的探索。

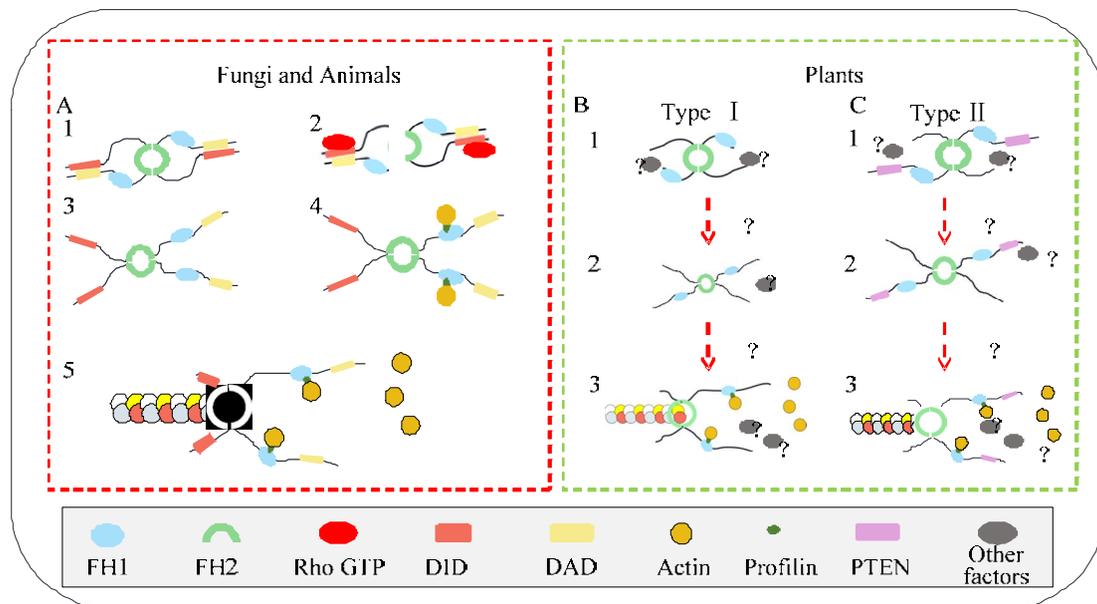


图 2 真菌、动物以及植物成蛋白调控肌动蛋白丝伸长模式

Fig. 2 The mode of how formins regulate actin filament elongation in fungi, animals and plants. In figure 2A, complex 1 indicates that DID-DAD binding inhibits the activity of formin-polymerized actin. Complex 2 indicates that Rho GTPase binds to the GBD site to open the closed DID-DAD structure. Complex 3 represents the activated state of FH2 dimer. Complex 4 indicates that the activated formin FH1 domain binds to profilin and recruits G-actin (globular actin) and profilin. Complex 5 shows that FH2 dimer binds to actin filaments, and transports G-actin through the ternary polymer formed by the FH1 domains to promote the extension of actin filaments. Figure 2B and figure 2C show two possible working modes of plant formins. In figure 2B, complex 1 indicates the possible inhibition state of type I formin in the plant in the cell, complex 2 indicates the possible mode of upstream regulatory activation of type I formin, and complex 3 indicates that type I formins form a dimer to promote actuation actin filaments. In figure 2C, 1 indicates the possible inhibitory state of formin formation in the type II model of plants in the cell, 2 indicates the possible mode of upstream regulatory activation of type II formin formation, and 3 indicates that type II formin formation forms dimers to promote actuation of actin filaments. The green circles represent the dimers formed by the protein FH2 domains, the dark yellow circles represent the actin proteins, the red squares represent the DID domains, and the yellow squares represent the DAD domains. Colored ellipses represent: blue, the FH1 domains; pink: the small G protein Rho GTPases; dark green: the FH1 domains interacting profilin proteins; purple: the PTEN domains; gray: unknown proteins.

虽然目前的研究结果表明植物成蛋白与真菌或者动物中的成蛋白存在着共性或者保守性，二者的成蛋白都在肌动蛋白成核以及肌动蛋白丝伸长过程中发挥着重要作用，但也表明植物与酵母之间成蛋白信号通路可能存在着很大的不同(图 3)。首先真菌以及动物成蛋白的上游是 Rho GTP 酶家族，而植物与真菌以及动物在 Rho GTP 酶家族蛋白组成上存在较大差异。植物中并不具有真菌以及动物 GTP 的 5 个亚家族 Rho、Rac、Cdc42、

Rnd、Rho BTB<sup>[58-59]</sup>，而是在进化过程中形成了一个新的 Rho 亚科小 G 蛋白 ROPs (Rho of plant, ROPs)。并且植物成蛋白并不具有 GBD 结构域，因此植物 ROPs 虽然参与细胞微管调控<sup>[60]</sup>，但无法证明植物成蛋白和 ROPs 之间存在相互作用(图 3-B)。其次，二者在成蛋白工作时互作蛋白也存在着很大的不同。虽然相关研究也表明植物中成蛋白调控肌动蛋白伸长时与 Arp2/3 和 Profilin 等蛋白互作，并且植物中 Profilin 与成蛋白结合调

控肌动蛋白丝伸长, 但与裂殖酵母不同, 植物中并未发现 Arp2/3 与肌动蛋白形成肌动蛋白斑块<sup>[54]</sup>。因此对于植物中成蛋白调控信号通路, 包括其上游调控因子、细胞内抑制状态和激活状态之间的转变, 以及其通过哪些结构进行抑制激活、调控

肌动蛋白时互作蛋白、下游作用因子, 以及整个成蛋白介导的细胞骨架组建系统还需要更多的了解。此外, 虽然当前猜想植物 II 类成蛋白的 PTEN 可能行使着动物体内 PTEN 一样的功能, 具有被抑制、激活的能力, 但还需要进一步的验证。

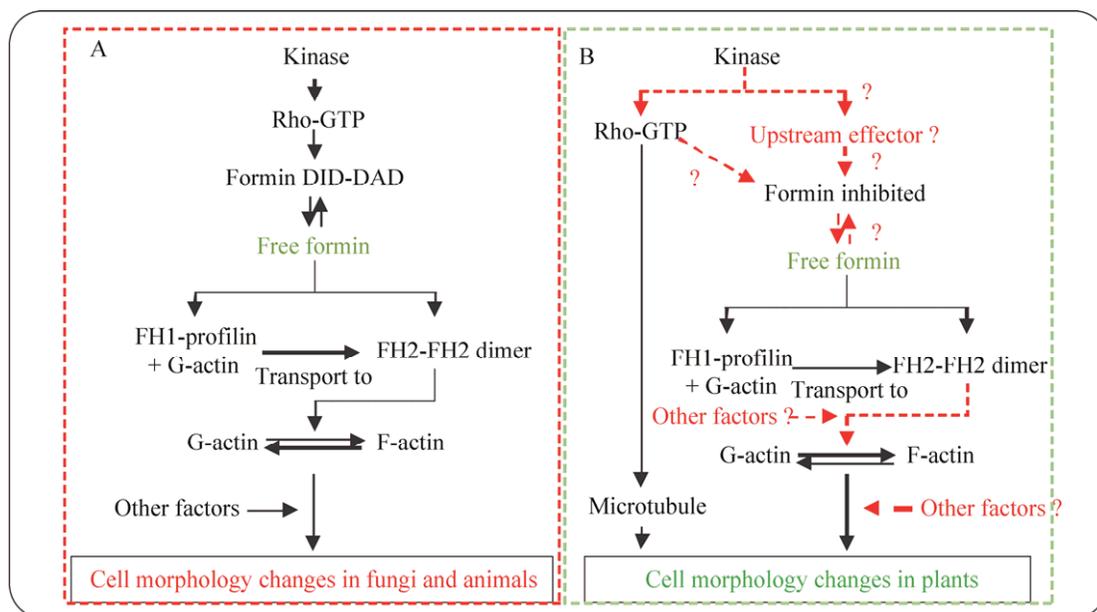


图 3 真菌、动物与植物成蛋白信号通路差异

Fig. 3 The difference of formin-involved signaling pathways between fungi, animals (A) and plants (B). Purple and green indicate that the proteins are inhibited or activated, respectively, and red indicates unknown factors and signaling pathways.

### 3 植物成蛋白第二类亚家族特有的 PTEN 跨膜结构

植物 II 类成蛋白的 PTEN 结构域与动物成蛋白中的 PTEN 氨基酸序列存在较高的同源性<sup>[28]</sup>。最近的研究表明 II 类成蛋白亚家族可以通过其 PTEN 结构域进行细胞内的准确定位进而行使功能, 如苔藓中的 II 类成蛋白可通过其 PTEN 类结构域与膜结合<sup>[5,28]</sup>, 在烟草中异源表达拟南芥 AtFH14 定位于膜前带、有丝分裂纺锤体和脂质体<sup>[54]</sup>。该发现打破了以往对于 II 类成蛋白无法定位于特定的细胞器行使功能的认知<sup>[9,28]</sup>。

PTEN 最早于 1997 年被发现, 随后发现其在人类癌症发育的各个过程中发挥重要作用<sup>[61]</sup>。

PTEN 是一种定位于细胞质和质膜并催化磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸[PI(3,4,5)P<sub>3</sub>]转化为 4,5-二磷酸[PI(4,5)P<sub>2</sub>]的脂类磷酸酶<sup>[62]</sup>。动物 PTEN 功能的丧失导致磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸[PI(3,4,5)P<sub>3</sub>]在质膜上过度积聚, 进而刺激细胞生长、增殖, 并影响细胞存活能力或其他细胞过程。这些证据都表明 PTEN 参与细胞膜、细胞器和专门的亚细胞空间如细胞核和核仁、线粒体、内质网和线粒体的定位<sup>[62-63]</sup>。研究表明, PTEN 具有一个位于 N 端确保其可与磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸[PI(4,5)P<sub>2</sub>]特异结合的基序、一个含有膜结合所必需的碱性残基的 C2 结构域、无固定结构但包含一簇丝氨酸和苏氨酸磷酸化位点 (S370、S380、T382、T383 和 S385) 及参与膜靶向的 C 端尾<sup>[62-63]</sup>。在对动物

PTEN 研究时发现, PTEN 被磷酸化时呈闭合构象 (C 端尾部的磷酸化簇和 C2 结构域上带正电的表面之间的相互作用), 以此保证其在细胞质内以不活跃的的稳定状态存在<sup>[64]</sup>。由此推测, 植物 II 类成蛋白的 PTEN 可能也凭借类似的机制在植物细胞质中保持不活跃状态, 当细胞感受到外界信号时, 成蛋白被激活并转化为展开结构, 随后通过 PTEN 被募集到细胞膜上, 进而通过 FH1、FH2 结构域参与细胞肌动蛋白伸长和微丝、微管的组装。

当然, 并非所有植物中的 II 类成蛋白都带有 PTEN 结构域, 如 AtFH16 虽然缺乏 PTEN 结构域, 但其在洋葱表皮和烟草叶中有定位于类似内质网的胞内结构并调控微管结构<sup>[65]</sup>。因此对于植物中 I 类与 II 类成蛋白是如何定位到特定的细胞结构中并发挥其特定功能的, 仍然还存在很多需要探索的问题。

## 4 成蛋白在植物细胞形态变化中行使功能

无论是单细胞还是多细胞生物, 其细胞形态对于该类细胞行使特定的功能都至关重要<sup>[66-67]</sup>。而细胞形态变化涉及一系列复杂的过程, 需要大量蛋白协调作用以精确决定细胞形态。其中细胞骨架在植物细胞质空间结构构建、内膜系统如内质网、高尔基体、溶酶体、胞内体、分泌泡的定位、细胞膜形态结构改变中均发挥作用<sup>[68]</sup>, 而成蛋白在细胞骨架形态变化调控中起着极为重要的作用。它们介导细胞骨架构成的肌动蛋白、微丝和微管在真核细胞内的定位以及延伸, 调控动植物细胞生长, 包括细胞极性生长、细胞分裂等, 进而调控动植物的生长发育<sup>[12]</sup>。

### 4.1 成蛋白介导的细胞的极性生长

一般认为, 从简单的真核生物到哺乳动物细胞, 控制细胞极性生长的分子机制是比较保守的, 因此相关研究常以酵母作为理想的模式生物用以探究生物细胞极性生长模式及成蛋白在其中的作用, 如裂殖酵母 *Schizosaccharomyces pombe* 和酿酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae*<sup>[69-70]</sup>。

研究认为裂殖酵母中微管和肌动蛋白丝在酵母细胞极性生长的过程中起着极其重要的作用。在极性生长时, 微管束沿细胞的长轴排列, 其负端聚集在细胞中心细胞核周围, 而动态的正端则向细胞延伸的尖端延伸, 将极性生长关键蛋白 (TEA1 和 TEA4) 运输到目标地点, 从而标记细胞的极性生长位点 (图 4)<sup>[37,69,71]</sup>。当微管延伸末端与细胞皮层接触时, 位于末端的 TEA1 和 TEA4 结合其受体 Mod5p, 通过 Mod5p 定位于极化位点<sup>[71-72]</sup>。而聚集的 TEA1 和 TEA4 又募集更多的 Mod5p 蛋白聚集在极性生长位点, 形成一个反馈系统。并且聚集的 TEA4 与下游信号因子作用, 激活 Rho GTP 酶 Cdc42。此后, 大量被激活的 Cdc42 结合成蛋白 For3p 并介导细胞极性生长点的肌动蛋白丝组装, 促进肌动蛋白丝伸长。在微管运输极性生长相关物质的同时, 肌动蛋白丝也在细胞极性生长位点聚集, 并且主要分为两种状态: 1) 肌动蛋白管; 2) 肌动蛋白斑块。首先, 细胞在定位于生长端的 Arp2/3、For3p 帮助下, 在极性生长质膜部位形成肌动蛋白斑块。此时形成的肌动蛋白斑块起着引导的作用, 促使聚集在细胞极性生长部位的成蛋白 For3p 结合 Profilin 以及游离的肌动蛋白延伸肌动蛋白管, 并连接到肌动蛋白斑块, 从而传递细胞所需生长物质促进细胞极性生长<sup>[26,50-69,73]</sup>。

由于两类成蛋白的存在, 植物成蛋白参与的极性生长模式更为复杂。在小立碗藓中的研究发现, 细胞主要通过 II 类成蛋白调控细胞极性生长<sup>[28]</sup>。实验中, 当小立碗藓 I 类成蛋白突变后细胞极性生长正常, 细胞分裂异常, 而 II 类成蛋白突变后, 细胞肌动蛋白结构被破坏, 细胞极性生长被破坏, 无法伸长。其原因可能是 II 类成蛋白 FH1 结构域具有比 I 类成蛋白更多的 Profilin 结合位点, 导致其聚合肌动蛋白丝的速度远比 I 类成蛋白快, 因此造成在功能上的差异<sup>[74-75]</sup>。此外, 其他植物中一些 II 类成蛋白亚家族过表达或缺失引起的表型也证实了这点, 如 AtFH8 的过表达促进根毛生长, 而 AtFH8 突变则抑制了根毛的发育, 也间接

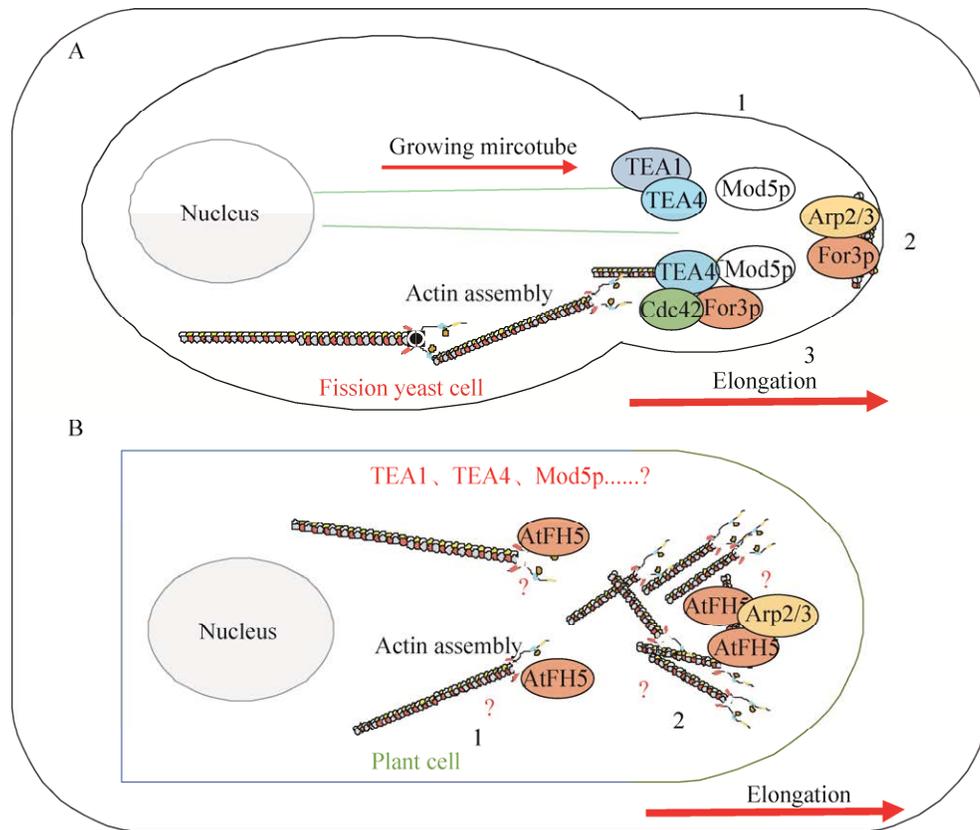


图 4 成蛋白介导细胞极性生长模式

Fig. 4 Polarized cell growth mediated by formin in fission yeast cell and *Arabidopsis* pollen tubes. (A) 1 represents the process of microtubule elongation during cell polarity establishment, 2 represents the actin plaque formed at the tip during cell polarized growth, and 3 represents the process of actin filament extension during cell polarity growth. (B) 1 indicates the first stage of polarization of *Arabidopsis* pollen tube, and a large number of actin filaments aggregate. Complex 2 indicates the second stage of the polarized growth of *Arabidopsis* pollen tube, and a ring-shaped protruding actin structure is formed.

表明了 II 类成蛋白在高等植物中可能行使与小立碗藓 II 类成蛋白类似的功能<sup>[15, 31]</sup>。水稻中 II 类成蛋白 OsFH5 可以使肌动蛋白单体或 Actin/profilin 配合物形成的肌动蛋白聚合核, 在肌动蛋白丝的刺状末端促进延伸, 并在体外促进肌动蛋白线成束<sup>[75]</sup>。OsFH5 突变后细胞极性生长出现缺陷, 微管和微丝排布异常<sup>[33]</sup>。但最近在拟南芥的研究中发现, I 类成蛋白 AtFH3、AtFH5 两种成蛋白都有质膜定位信号, 并都参与伸长部位肌动蛋白丝组装, 参与花粉管极性生长<sup>[17]</sup>。AtFH1 的过度表达会引起花粉膨胀的形态表型, 并引起明显的质膜变形<sup>[76]</sup>。水稻中的研究表明水稻 I 类成蛋白基因

OsFH1 在特定环境下也可以决定水稻根毛的生长<sup>[16]</sup>, 因此拟南芥、水稻与小立碗藓中不同类型成蛋白基因功能及突变体表型上的差异表明, 低等和高等植物中由成蛋白介导的极性生长机制存在差异。

而在拟南芥研究中, 通过跟踪花粉管极性生长时肌动蛋白的运动轨迹, 对植物极性生长模型有了一定的了解<sup>[30]</sup>。在拟南芥花粉管极性生长过程中, AtFH5 发挥着极其重要的作用。当拟南芥花粉管极性生长时, 细胞骨架的变化主要分为两个阶段: 1) 肌动蛋白丝旋转聚集阶段; 2) 环状突起肌动蛋白结构构建阶段<sup>[30]</sup>。在第一个阶段中,

花粉管细胞中的 AtFH5 与其他肌动蛋白作用, 促进肌动蛋白成丝, 以及促进肌动蛋白丝围绕极性生长点快速旋转、聚集, 在极性生长点聚集大量的肌动蛋白丝<sup>[30]</sup>。在第二个阶段中, AtFH5 定位于细胞膜极性生长位点介导囊泡运输物质, 促进聚集的肌动蛋白在膜内形成环状的突起结构, 环状突起结构不断往膜外移动从而促进该位点极性生长<sup>[30]</sup>。虽然观察到肌动蛋白的运动轨迹, 但对于其详细的机理还不清楚。另外, 其他植物细胞极性生长模式是否与拟南芥花粉管中模式相同还有待证明。与裂殖酵母比较, 植物研究也并未发现成蛋白在细胞极性生长位点形成定位的蛋白斑块, 也并未发现微管作用下 TEA1、TEA4 蛋白介导的极性位点定位。除此以外, 植物成蛋白也并未被证明可与 Rho GTP 酶相互作用。因此, 成蛋白在植物细胞内介导的细胞极性生长机制可能与真菌、动物有很大的不同, 并且高等植物与低等植物的成蛋白在影响植物细胞极性生长的机制方面可能也存在着一定的差异。

#### 4.2 成蛋白在细胞分裂中行使的功能

细胞分裂是将一个细胞分为两个子细胞的物理分裂, 通常发生在细胞周期的末期。而肌动蛋白构成的细胞骨架在控制真核细胞的细胞分裂中起着核心作用。利用模式生物裂殖酵母构建的细

胞分裂模型已经确认成蛋白在其中发挥着重要的作用<sup>[12]</sup>。研究发现裂殖酵母细胞分裂时, 在分裂早期会在分裂处形成一个可收缩的肌动蛋白环, 并通过收缩肌动蛋白环控制细胞分裂。在这个过程中, Mid1 (Midline 1) 蛋白定位在细胞分裂点, 募集相关蛋白构成赤道带以及分裂节点<sup>[12,69]</sup>。此时成蛋白 Cdc12 也被募集至分裂位点并被激活组装肌动蛋白丝<sup>[40,69]</sup>。当肌动蛋白丝从细胞质膜的一个节点延伸到另一个节点时停止延伸, 多条肌动蛋白丝按照此模式延伸最终构成肌动蛋白环。与此同时, 肌球蛋白 Myosin-II 与其他因子共同作用使节点之间肌动蛋白丝收缩, 细胞赤道带往内凹陷, 最后导致细胞分裂 (图 5-A)<sup>[12]</sup>。在酿酒酵母中的研究也证明成蛋白调控可收缩的肌动蛋白环在分裂阶段起着重要的作用。酿酒酵母成蛋白 Bni1p 从芽的皮层转移到芽颈, 组装一个完整的可收缩的肌动球蛋白环以促进细胞分裂, 而 Bni1p 在肌球蛋白环组装中的活性也受到 Rho GTP 酶家族 Rho1p 的控制<sup>[21,77]</sup>。

植物细胞形态变化主要受细胞骨架控制, 即受到肌动蛋白成核以及肌动蛋白丝延伸相关蛋白的调控。当前植物中仅发现成蛋白和 Arp2/3 复合物两个肌动蛋白成核系统。分析结果表明, 植物成蛋白和 Arp2/3 复合物结构与真菌类似, 据此可

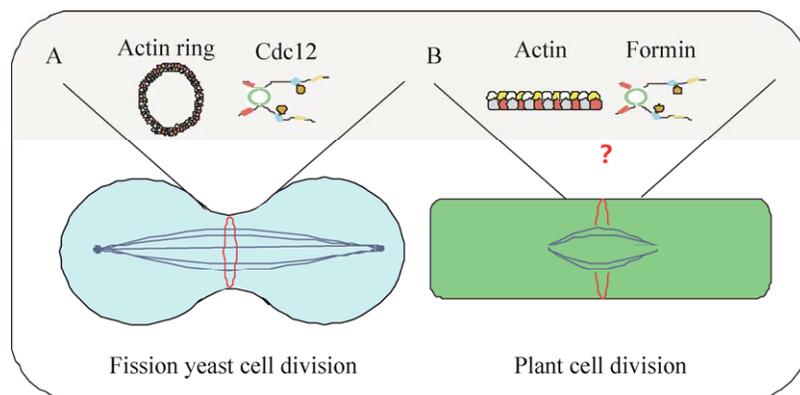


图 5 成蛋白调控细胞分裂模式

Fig. 5 The difference of cell division modes between fission yeast (A) and plants (B). The red question mark indicates unknown factors that are involved in the formin-mediated plant cell division.

推断其功能可能与真菌或者动物的类似, 但其在植物体内调控细胞分裂的具体机理还缺少系统性的研究 (图 5-B)<sup>[29]</sup>。在研究植物成蛋白的过程中, 其基因突变出现了一系列与细胞分裂可能相关的表型, 如对拟南芥施用肌动蛋白微丝骨架解聚、抑制的拉霉素 B 后, 根部细胞分裂数量减少, 表明 *AtFH8* 在细胞分裂中可能起着重要作用<sup>[78]</sup>。定位于细胞分裂面细胞板的 *AtFH5* 突变后, 细胞板生长停止且细胞分裂出现缺陷<sup>[56]</sup>。以上这些证据都暗示了成蛋白在植物细胞分裂过程中具有极其重要的作用, 但其详细机理仍待阐明。

## 5 总结与展望

成蛋白在细胞生长发育中行使的功能在模式生物酵母中研究得相对比较清楚, 即在上游 Rho GTP 酶蛋白调控下, 成蛋白通过二聚体结构与 Profilin 相互作用结合游离肌动蛋白单体并促进肌动蛋白丝延伸。成蛋白通过调控肌动蛋白丝的延伸, 进而在细胞分裂期间参与细胞赤道的环状肌动蛋白生长从而调控细胞分裂, 或在细胞极性生长过程中通过延伸肌动蛋白丝、微管调控细胞极性生长方向<sup>[29,40,71-72,79]</sup>。一般认为真核生物成蛋白结构以及功能具有高度的保守性, 因此植物成蛋白在植物细胞及植物生长发育过程中极有可能具有类似的调控机制, 但是, 研究发现植物与动物和真菌成蛋白在结构上的相似性却并不高, 即植物成蛋白不具有上游 Rho GTP 酶结合位点 GBD 以及一些 N 端、C 端的结构域。目前来说, 关于植物成蛋白尚存在以下几个问题需要回答:

1) 植物成蛋白是否受到上游调控因子 Rho GTP 酶蛋白的调控? 2) 该调控是否依赖于成蛋白与 Rho GTP 酶的直接相互作用? 3) 如果二者之间存在相互作用的话, 是通过何种方式进行的? 对植物特有的 Rho GTP 酶蛋白——ROPs 的研究表明 ROPs 参与细胞极性生长, 因此, ROPs 极有可能与微管、肌动蛋白相互作用。对于 ROPs 是否如酵母或者动物中的 Rho GTP 酶蛋白一样与成蛋

白共同发挥作用及其具体机理还有待进一步的深入研究<sup>[59]</sup>。

对于植物成蛋白细胞定位的机制, 目前的研究认为 I 类成蛋白亚家族通过 C 端跨膜结构完成定位, II 类成蛋白亚家族虽然无相应结构域, 但可能是依靠 PTEN 类似结构完成细胞内定位<sup>[29]</sup>。动物 PTEN 蛋白在细胞内呈现自我闭合的结构, 当受到上游信号调控时, PTEN 蛋白转为开放状态并被磷酸化, 随后转移至细胞膜。植物 II 类成蛋白亚家族的 PTEN 结构域极有可能具有动物 PTEN 相同的功能以调控 II 类成蛋白的细胞定位, 但目前尚缺少直接的研究结果支持这个假设<sup>[62]</sup>。当酵母或动物成蛋白在细胞内完成定位后, 2 个成蛋白形成同源二聚体并直接与肌动蛋白单体结合, 随后在 Arp2/3 和 Profilin 的共同作用下完成肌动蛋白丝的延伸。在植物细胞中, 虽然可观察到成蛋白形成二聚体并与肌动蛋白结合, 并且 Profilin 也在其中起着一定作用, 但对于具体结合过程以及在结合过程中是否有其他蛋白参与作用等细节, 还需要进一步深入的研究<sup>[24]</sup>。

研究表明酿酒酵母的 2 个成蛋白基因 *Bnlp* 和 *Bnrlp* 都参与对细胞形态变化的调控。但与之不同的是, 基于小立碗藓的研究, 植物的两类成蛋白与真菌或者动物不止在结构上存在差异, 它们在细胞形态决定过程中的作用也存在很大不同。之前的研究结果认为, I 类成蛋白主要参与细胞膨胀、分裂, 而 II 类成蛋白则参与极性生长<sup>[5,70,74-75,80]</sup>。然而, 最近在其他高等模式植物中的研究结果与小立碗藓中的研究结果存在着很大不同, 如拟南芥 I 类成蛋白 *AtFHI* 基因被证明参与花粉管极性生长的调控; 水稻 I 类成蛋白 *OsFHI* 基因参与水稻根毛极性生长的调控。这可能与研究所使用的材料或研究方法的不同有关, 但利用基因敲除突变体直接研究基因功能所得出的结论往往比使用过表达、RNAi 干扰或者异位表达等研究方法得出的研究结果可能更能反映基因在生物体中的真实功能<sup>[16,76]</sup>。因此, 笔者课题组更倾向于不把植物

中两类成蛋白的功能简单按照它们的蛋白结构进行划分。当然,对于植物两类成蛋白是不是依靠其差异结构行使功能以及不同结构造成功能上的哪些差异,亦或还与其在不同器官、组织中的表达时间、表达量等其他因素相关,还需要更多、更深入的研究加以揭示。

综上所述,植物与酵母或动物的成蛋白虽然在蛋白结构或功能上可能存在着一定的保守性,但它们无论是在蛋白结构或功能上都存在着显著的差异。目前对于植物成蛋白在控制肌动蛋白成核、肌动蛋白丝延伸和成束的过程中受到哪些因子的调控以及两类植物成蛋白在细胞内定位方式及具体功能也还有待进一步地阐明。目前大多数针对植物成蛋白的研究集中于遗传和基因水平,在细胞水平的研究相对有限,因此未来针对植物成蛋白的研究仍有很大的扩展空间,比如在利用遗传学、生物化学、分子生物学、显微成像等多种研究方法的基础上可结合日益成熟的组学特别是单细胞组学等新兴研究方法,进一步挖掘植物成蛋白家族的功能,有望早日阐明植物成蛋白在细胞形态变化及植物生长发育调控过程中的未解之谜。

## REFERENCES

- [1] Goode BL, Eck MJ. Mechanism and function of formins in the control of actin assembly. *Ann Rev Biochem*, 2007, 76: 593-627.
- [2] Zigmund SH. Formin-induced nucleation of actin filaments. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16(1): 99-105.
- [3] Blanchoin L, Staiger CJ. Plant formins: diverse isoforms and unique molecular mechanism. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Cell Res*, 2010, 1803(2): 201-206.
- [4] Cvrčková F, Novotný M, Pícková D, et al. Formin homology 2 domains occur in multiple contexts in angiosperms. *BMC Genomics*, 2004, 5: 44.
- [5] Vidali L, Van Gisbergen PAC, Guérin C, et al. Rapid formin-mediated actin-filament elongation is essential for polarized plant cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(32): 13341-13346.
- [6] Xu YW, Moseley JB, Sagot I, et al. Crystal structures of a formin homology-2 domain reveal a tethered dimer architecture. *Cell*, 2004, 116(5): 711-723.
- [7] Shimada A, Nyitrai M, Vetter IR, et al. The core FH2 domain of diaphanous-related formins is an elongated actin binding protein that inhibits polymerization. *Mol Cell*, 2004, 13(4): 511-522.
- [8] Kitayama C, Uyeda TQP. ForC, a novel type of formin family protein lacking an FH1 domain, is involved in multicellular development in *Dictyostelium discoideum*. *J Cell Sci*, 2003, 116(4): 711-723.
- [9] Grunt M, Zárský V, Cvrčková F. Roots of angiosperm formins: the evolutionary history of plant FH2 domain-containing proteins. *BMC Evolut Biol*, 2008, 8: 115.
- [10] Kleinebrecht J, Selow J, Winkler W. The mouse mutant limb-deformity (ld). *Anat Anz*, 1982, 152(4): 313-324.
- [11] Zeng YF, Xiao YS, Liu Y, et al. Formin-like 3 regulates RhoC/FAK pathway and actin assembly to promote cell invasion in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(34): 3884-3897.
- [12] Young KG, Copeland JW. Formins in cell signaling. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Cell Res*, 2010, 1803(2): 183-190.
- [13] Higgs HN, Peterson KJ. Phylogenetic analysis of the formin homology 2 domain. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(1): 1-13.
- [14] Brandizzi F, Barlowe C. Organization of the ER-golgi interface for membrane traffic control. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(6): 382-392.
- [15] Pei W, Du F, Zhang Y, et al. Control of the actin cytoskeleton in root hair development. *Plant Sci*, 2012, 187: 10-18.
- [16] Huang J, Kim CM, Xuan YH, et al. Formin homology 1 (*OsFHI*) regulates root-hair elongation in rice (*Oryza sativa*). *Planta*, 2013, 237(5): 1337-1239.
- [17] Lan YX, Liu XN, Fu Y, et al. *Arabidopsis* class I formins control membrane-originated actin polymerization at pollen tube tips. *PLoS Genet*, 2018, 14(11): e1007789.
- [18] Van Gisbergen PAC, Bezanilla M. Plant formins: membrane anchors for actin polymerization. *Trends*

- Cell Biol, 2013, 23(5): 227-233.
- [19] Petersen J, Nielsen O, Egel R, et al. FH3, a domain found in formins, targets the fission yeast formin Fus1 to the projection tip during conjugation. *J Cell Biol*, 1998, 141(5): 1217-1228.
- [20] Le SM, Yu M, Bershadsky A, et al. Mechanical regulation of formin-dependent actin polymerization. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 102: 73-80.
- [21] Courtemanche N. Mechanisms of formin-mediated actin assembly and dynamics. *Biophys Revi*, 2018, 10(6): 1553-1569.
- [22] Pruyne D. Revisiting the phylogeny of the animal formins: two new subtypes, relationships with multiple wing hairs proteins, and a lost human formin. *PLoS ONE*, 2016, 11(10): e0164067.
- [23] Lu J, Meng WY, Poy F, et al. Structure of the FH2 domain of daam1: implications for formin regulation of actin assembly. *J Mol Biol*, 2007, 369(5): 1258-1269.
- [24] Cvrčková F, Oulehlová D, Žárský V. Formins: linking cytoskeleton and endomembranes in plant cells. *Int J Mol Sci*, 2014, 16(1): 1-18.
- [25] Vizcarra CL, Bor B, Quinlan ME. The role of formin tails in actin nucleation, processive elongation, and filament bundling. *J Biol Chem*, 2014, 289(44): 30602-30613.
- [26] Pernier J, Shekhar S, Jegou A, et al. Profilin interaction with actin filament barbed end controls dynamic instability, capping, branching, and motility. *Dev Cell*, 2016, 36(2): 201-214.
- [27] Deeks MJ, Fendrych M, Smertenko A, et al. The plant formin AtFH4 interacts with both actin and microtubules, and contains a newly identified microtubule-binding domain. *J Cell Sci*, 2010, 123(8): 1209-1215.
- [28] Van Gisbergen PAC, Li M, Wu SZ, et al. Class II formin targeting to the cell cortex by binding PI(3,5)P<sub>2</sub> is essential for polarized growth. *J Cell Biol*, 2012, 198(2): 235-250.
- [29] Cifrová P, Oulehlová D, Kollárová E, et al. Division of labor between two actin nucleators-the formin FH1 and the ARP2/3 complex-in *Arabidopsis* epidermal cell morphogenesis. *Front Plant Ence*, 2020, 11: 148.
- [30] Liu C, Zhang Y, Ren HY. Actin polymerization mediated by AtFH5 directs the polarity establishment and vesicle trafficking for pollen germination in *Arabidopsis*. *Mol Plant*, 2018, 11(11): 1389-1399.
- [31] Yi KX, Guo CQ, Chen D, et al. Cloning and functional characterization of a formin-like protein (AtFH8) from *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 2005, 138(2): 1071-1082.
- [32] Oulehlová D, Kollárová E, Cifrová P, et al. *Arabidopsis* class I Formin FH1 relocates between membrane compartments during root cell ontogeny and associates with plasmodesmata. *Plant Cell Physiol*, 2019, 60(8): 1855-1870.
- [33] Zhang Z, Zhang Y, Tan HX, et al. *Rice morphology determinant* encodes the type II formin FH5 and regulates rice morphogenesis. *Plant Cell*, 2011, 23(2): 681-700.
- [34] Thomas C. Bundling actin filaments from membranes: some novel players. *Front Plant Sci*, 2012, 3: 188.
- [35] Gisbergen PV, Wu SZ, Cheng XH, et al. *In vivo* analysis of formin dynamics in the moss *P. patens* reveals functional class diversification. *J Cell Sci*, 2020, 133(3): jcs233791.
- [36] Takatsuka H, Higaki T, Umeda M. Actin reorganization triggers rapid cell elongation in roots. *Plant Physiol*, 2018, 178(3): 1130-1141.
- [37] Evangelista M, Zsigmond S, Boone C. Formins: signaling effectors for assembly and polarization of actin filaments. *J Cell Sci*, 2003, 116(13): 2603-2611.
- [38] Wallar BJ, Alberts AS. The formins: active scaffolds that remodel the cytoskeleton. *Trends Cell Biol*, 2003, 13(8): 435-446.
- [39] Chan FY, Silva AM, Saramago J, et al. The ARP2/3 complex prevents excessive formin activity during cytokinesis. *Mol Biol Cell*, 2018, 30(1): 96-107.
- [40] Feierbach B, Chang F. Roles of the fission yeast formin for3p in cell polarity, actin cable formation and symmetric cell division. *Curr Biol*, 2001, 11(21): 1656-1665.
- [41] Higgs HN. Formin proteins: a domain-based approach. *Trends Biochem Sci*, 2005, 30(6): 342-353.
- [42] Lammers M, Meyer S, Kühlmann D, et al. Specificity of interactions between mDia isoforms and Rho proteins. *J Biol Chem*, 2008, 283(50): 35236-35246.
- [43] Chen H, Kuo CC, Kang H, et al. Cdc42p regulation of the yeast formin Bni1p mediated by the effector

- Gic2p. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(19): 3814-3826.
- [44] Wallar BJ, Deward AD, Resau JH, et al. RhoB and the mammalian diaphanous-related formin mDia2 in endosome trafficking. *Exp Cell Res*, 2007, 313: 560-571.
- [45] Moseley JB, Goode BL. The yeast actin cytoskeleton: from cellular function to biochemical mechanism. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2006, 70(3): 605-645.
- [46] Dominguez R. The WH2 domain and actin nucleation: necessary but insufficient. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(6): 478-490.
- [47] Skruber K, Warp PV, Shklyarov R, et al. Arp2/3 and Mena/VASP require profilin 1 for actin network assembly at the leading edge. *Curr Biol*, 2020, 30(14): 2651-2664.e5.
- [48] Paul AS, Pollard TD. Review of the mechanism of processive actin filament elongation by formins. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2009, 66(8): 606-617.
- [49] Courtemanche N, Pollard TD. Determinants of formin homology 1 (FH1) domain function in actin filament elongation by formins. *J Biol Chem*, 2012, 287(10): 7812-7820.
- [50] Billault-Chaumartin IB, Martin SG. Capping protein insulates Arp2/3-assembled actin patches from formins. *Curr Biol*, 2019, 29(19): 3165-3176.e6.
- [51] Ye JR, Zheng YY, Yan A, et al. *Arabidopsis* Formin3 directs the formation of actin cables and polarized growth in pollen tubes. *Plant Cell*, 2009, 21(12): 3868-3884.
- [52] Favery B, Chelysheva LA, Lebris M, et al. *Arabidopsis* formin AtFH6 is a plasma membrane-associated protein upregulated in giant cells induced by parasitic nematodes. *Plant Cell*, 2004, 16(9): 2529-2540.
- [53] Zheng YY, Xin HB, Lin JX, et al. An *Arabidopsis* class II formin, AtFH19, nucleates actin assembly, binds to the barbed end of actin filaments, and antagonizes the effect of AtFH1 on actin dynamics. *J Integr Plant Biol*, 2012, 54(10): 800-813.
- [54] Kollárová E, Forero AB, Stillerová L, et al. *Arabidopsis* class II formins AtFH13 and AtFH14 can form heterodimers but exhibit distinct patterns of cellular localization. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(1): 348.
- [55] Cheung AY, Wu HM. Overexpression of an *Arabidopsis* formin stimulates supernumerary actin cable formation from pollen tube cell membrane. *Plant Cell*, 2004, 16(1): 257-269.
- [56] Ingouff M, Gerald JNF, Guérin C, et al. Plant formin AtFH5 is an evolutionarily conserved actin nucleator involved in cytokinesis. *Nat Cell Biol*, 2005, 7(4): 374-380.
- [57] Michelot A, Guérin C, Huang SJ, et al. The formin homology 1 domain modulates the actin nucleation and bundling activity of *Arabidopsis* FORMIN1. *Plant Cell*, 2005, 17(8): 2296-2313.
- [58] Ridley AJ. Rho GTPase signalling in cell migration. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 36: 103-112.
- [59] Yi PS, Goshima G. Rho of plants GTPases and cytoskeletal elements control nuclear positioning and asymmetric cell division during *Physcomitrella patens* branching. *Curr Biol*, 2020, 30(14): 2860-2868.e3.
- [60] Oda Y, Fukuda H. Rho of plant GTPase signaling regulates the behavior of *Arabidopsis* kinesin-13A to establish secondary cell wall patterns. *Plant Cell*, 2013, 25(11): 4439-4450.
- [61] Ortega-Molina A, Serrano M. PTEN in cancer, metabolism, and aging. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(4): 184-189.
- [62] Bononi A, Pinton P. Study of PTEN subcellular localization. *Methods*, 2015, 77-78: 92-103.
- [63] Liu T, Wang YW, Wang YB, et al. Multifaceted regulation of PTEN subcellular distributions and biological functions. *Cancers*, 2019, 11(9): 1247.
- [64] Frago R, Barata JT. Kinases, tails and more: regulation of PTEN function by phosphorylation. *Methods*, 2015, 77-78: 75-81.
- [65] Wang JJ, Zhang Y, Wu J, et al. AtFH16, an *Arabidopsis* type II formin, binds and bundles both microfilaments and microtubules, and preferentially binds to microtubules. *J Integrat Plant Biol*, 2013, 55(11): 1002-1015.
- [66] Yang N, Ray SD, Krafts K. Cell proliferation// Wexler P, Ed. *Encyclopedia of toxicology*. 3rd ed. Oxford: Academic Press, 2014: 761-765.
- [67] Brunet T, King N. The origin of animal multicellularity and cell differentiation. *Dev Cell*, 2017, 43(2): 124-140.
- [68] Fletcher DA, Mullins RD. Cell mechanics and the cytoskeleton. *Nature*, 2010, 463(7280): 485-492.

- [69] Huisman SM, Brunner D. Cell polarity in fission yeast: a matter of confining, positioning, and switching growth zones. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(8): 799-805.
- [70] Akram Z, Ahmed I, Mack H, et al. Yeast as a model to understand actin-mediated cellular functions in mammals-illustrated with four actin cytoskeleton proteins. *Cells*, 2020, 9(3): 672.
- [71] Srinivasan R, Mishra M. Cell polarization: it's all about being in shape. *Curr Biol*, 2009, 19(5): R205-R206.
- [72] Snaith HA, Samejima I, Sawin KE. Multistep and multimode cortical anchoring of tea1p at cell tips in fission yeast. *EMBO J*, 2005, 24(21): 3690-3699.
- [73] Martin SG, Chang F. Dynamics of the formin For3p in actin cable assembly. *Curr Biol*, 2006, 16(12): 1161-1170.
- [74] Vidali L, Bezanilla M. *Physcomitrella patens*: a model for tip cell growth and differentiation. *Curr Opin Plant Biol*, 2012, 15(6): 625-631.
- [75] Yang WB, Ren SL, Zhang XM, et al. *BENT UPPERMOST INTERNODE1* encodes the class II formin FH5 crucial for actin organization and rice development. *Plant Cell*, 2011, 23(2): 661-680.
- [76] Rosero A, Žárský V, Cvrčková F. AtFH1 formin mutation affects actin filament and microtubule dynamics in *Arabidopsis thaliana*. *J Exp Bot*, 2012, 64(2): 585-597.
- [77] Dong YQ, Pruyne D, Bretscher A. Formin-dependent actin assembly is regulated by distinct modes of Rho signaling in yeast. *J Cell Biol*, 2003, 161(6): 1081-1092.
- [78] Xue XH, Guo CQ, Du F, et al. AtFH8 is involved in root development under effect of low-dose latrunculin B in dividing cells. *Mol Plant*, 2011, 4(2): 264-278.
- [79] Lee IJ, Coffman VC, Wu JQ. Contractile-ring assembly in fission yeast cytokinesis: recent advances and new perspectives. *Cell Motil Cytoskel*, 2012, 69(10): 751-763.
- [80] Levin DE. Cell wall integrity signaling in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2005, 69(2): 262-291.

(本文责编 郝丽芳)