

DOI: 10.13376/j.cbls/2021074

文章编号: 1004-0374(2021)06-0702-07

# Cofilin-1在细胞核中的功能研究进展

赵子婷<sup>1,2</sup>, 许丽艳<sup>1,2</sup>, 李恩民<sup>1,2\*</sup>

(1 汕头大学医学院生物化学与分子生物学教研室, 汕头 515041; 2 汕头大学医学院基础医学研究所, 汕头 515041)

**摘要:** Cofilin-1 是一种肌动蛋白结合蛋白, 主要通过切割肌动蛋白丝对细胞骨架进行动态重组, 维系细胞内多种分子事件的有序进行。近年来, 随着肌动蛋白在细胞核内的功能被逐步揭示, Cofilin-1 作为肌动蛋白丝的关键调节因子之一, 其在细胞核中的功能受到了广泛关注。该文通过系统阐述 Cofilin-1 在细胞核中的功能, 如介导肌动蛋白入核, 参与调控细胞核形状、染色体组织、基因转录、DNA 损伤修复和细胞凋亡等, 以期深入研究 Cofilin-1 及其相关功能分子探索新的发展方向。

**关键词:** Cofilin-1; 细胞核; 肌动蛋白

**中图分类号:** Q243 **文献标志码:** A

## Research progress on the function of Cofilin-1 in nucleus

ZHAO Zi-Ting<sup>1,2</sup>, XU Li-Yan<sup>1,2</sup>, LI En-Min<sup>1,2\*</sup>

(1 Department of Biochemistry and Molecular Biology, Shantou University Medical College, Shantou 515041, China;  
2 Institute of Basic Medicine, Shantou University Medical College, Shantou 515041, China)

**Abstract:** Cofilin-1 is an important actin-binding protein, whose primary function is dynamic reorganization of actin cytoskeleton by severing actin filaments to ensure various intracellular processes orderly. In recent years, as the function of actin in the nucleus has been gradually revealed, Cofilin-1, one of the key regulatory factors of actin filaments, has attracted extensive attention in the function of the nucleus. Here, the latest functions of Cofilin-1 in the nucleus are reviewed, such as mediating actin into the nucleus, regulating nuclear shaping, chromatin organization, apoptosis, gene transcription and DNA damage repair, etc., which will provide a new insight for the further study of Cofilin-1 and its related molecules.

**Key words:** Cofilin-1; nuclear; actin

Cofilin-1 是肌动蛋白解聚因子 ADF (actin-depolymerizing factor)/Cofilin 家族的一员, 具有肌动蛋白丝切割活性, 在调控肌动蛋白-细胞骨架的动力学过程中发挥重要作用。除了直接切割肌动蛋白丝外, Cofilin-1 还影响基因表达、细胞增殖和细胞凋亡等, 在维系细胞稳态方面发挥重要作用。在哺乳动物体内, ADF/Cofilin 蛋白家族有 3 个成员: ADF、Cofilin-1 和 Cofilin-2, 它们在功能上虽有所重叠, 但在组织中的分布与表达水平各不相同。ADF 主要在神经元和上皮细胞中表达, Cofilin-1 在多种组织的非肌细胞中表达, 而 Cofilin-2 主要存在于肌细胞中。另外, 有些细胞可同时表达以上三个成员<sup>[1-4]</sup>。在功能上, ADF 在肌动蛋白单体的分割方面更有效, 而 Cofilin-1/2

主要作用于肌动蛋白丝的成核与切割<sup>[2,5]</sup>。

在细胞浆中, Cofilin-1 的主要功能是通过切割肌动蛋白丝, 加速肌动蛋白的解聚或提供新核使其快速生长, 该过程依赖于微环境的 pH 值及 Cofilin-1 相对于肌动蛋白及其他肌动蛋白结合蛋白的浓度比<sup>[6-7]</sup>。在运动细胞的片状伪足中, Cofilin-1 拥有快速组装和去组装肌动蛋白的能力<sup>[8]</sup>, 它与 Arp2/3 复合物竞争性结合肌动蛋白, 可大大减弱

收稿日期: 2020-12-07; 修回日期: 2021-02-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(81872372, 819024698)

\*通信作者: Email: nmli@stu.edu.cn

Arp2/3 复合物与肌动蛋白丝的亲和力, 加快肌动蛋白丝分支的去除, 调控细胞运动。另外, Cofilin-1 还参与调控线粒体的功能与结构<sup>[9]</sup>。Cofilin-1 进入线粒体内, 有助于打开线粒体通透性转换孔, 促进细胞色素 C 的释放, 从而引起细胞凋亡<sup>[10]</sup>。磷酸化的 Cofilin-1 还直接激活磷脂酶 D1 (PLD1), 调控细胞的趋化性及磷脂代谢<sup>[11-12]</sup>。

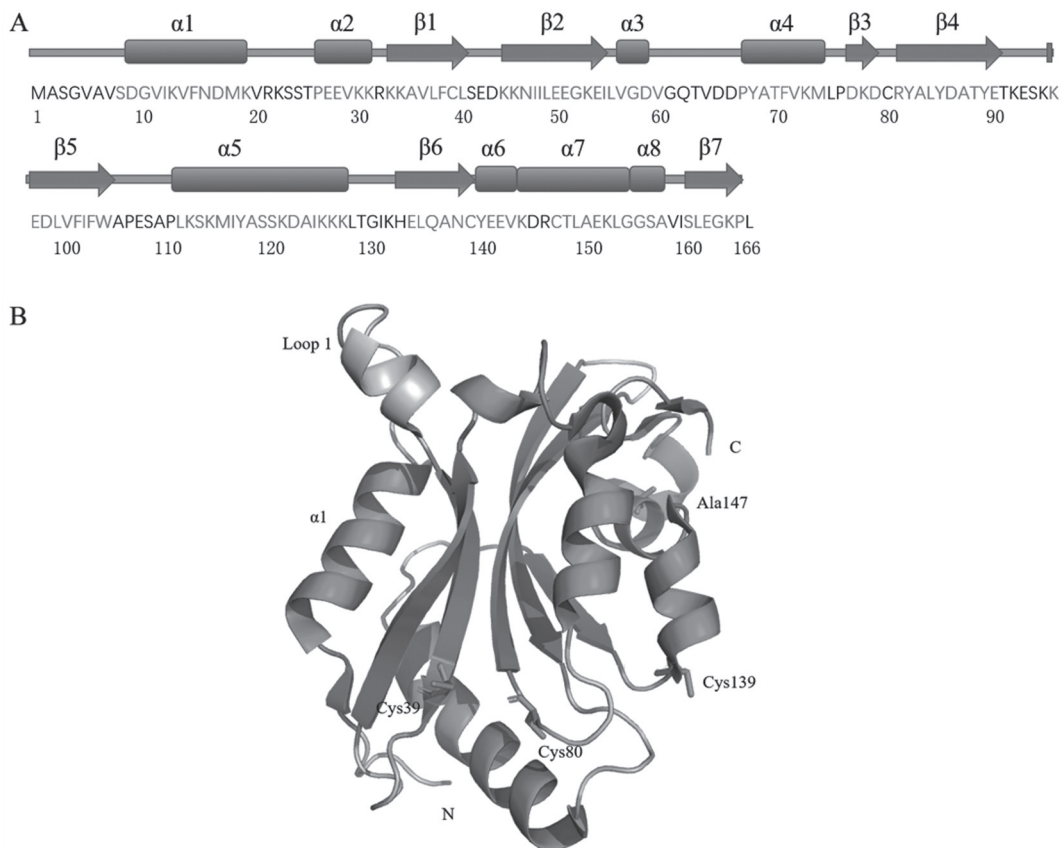
随着细胞核内肌动蛋白的发现, Cofilin-1 作为肌动蛋白的核心调控因子, 其在细胞核中的功能已引起广泛的关注和研究。本文主要总结近年来关于 Cofilin-1 在细胞核中功能的研究进展, 为深入解析 Cofilin-1 在相关疾病中所扮演的角色, 以及以 Cofilin-1 为分子靶点开展相关疾病分子靶向治疗研究, 提供新的思路。

### 1 Cofilin-1的入核和出核活性

已知相对分子质量 < 40 kDa 的蛋白质分子可通过被动扩散经核孔复合物进入细胞核。Cofilin-1

蛋白的相对分子质量约为 18 kDa, 在稳态条件下, 能够通过自由扩散不同程度地进入细胞核内<sup>[13]</sup>; 然而, 在某些应激条件下, Cofilin-1 可大量进入细胞核, 提示 Cofilin-1 存在特定的核定位序列 (nuclear localization sequence, NLS), 在介导 Cofilin-1 的核定位中发挥重要作用。Munsie 等<sup>[13]</sup> 通过实验研究确定, Cofilin-1 的核定位序列为双分型 NLS (bipartite NLS) (21-RKSSTPEEVKKKRKK-34), 其包含两段碱性氨基酸残基富集区, 中间有 7 个氨基酸残基间隔, 位于蛋白质二级结构的 Loop 1 区 (图 1B)<sup>[14]</sup>。其中, Cofilin-1 的 KKRKK 序列为热激条件下 Cofilin-1 的核定位序列, 该序列突变还可导致肌动蛋白与 Cofilin-1 结合效率的降低<sup>[15]</sup>。

CRM1 (chromosome region maintenance 1), 也被称为 exportin 1 (XPO1), 是负责大部分肿瘤抑制蛋白和生长调节因子核-质穿梭的转运蛋白。Cofilin-1 的出核序列 (nuclear export sequence, NES) 为典型的依赖于 CRM1 的保守出核序列 (11-VIKVFNDMKV-20)



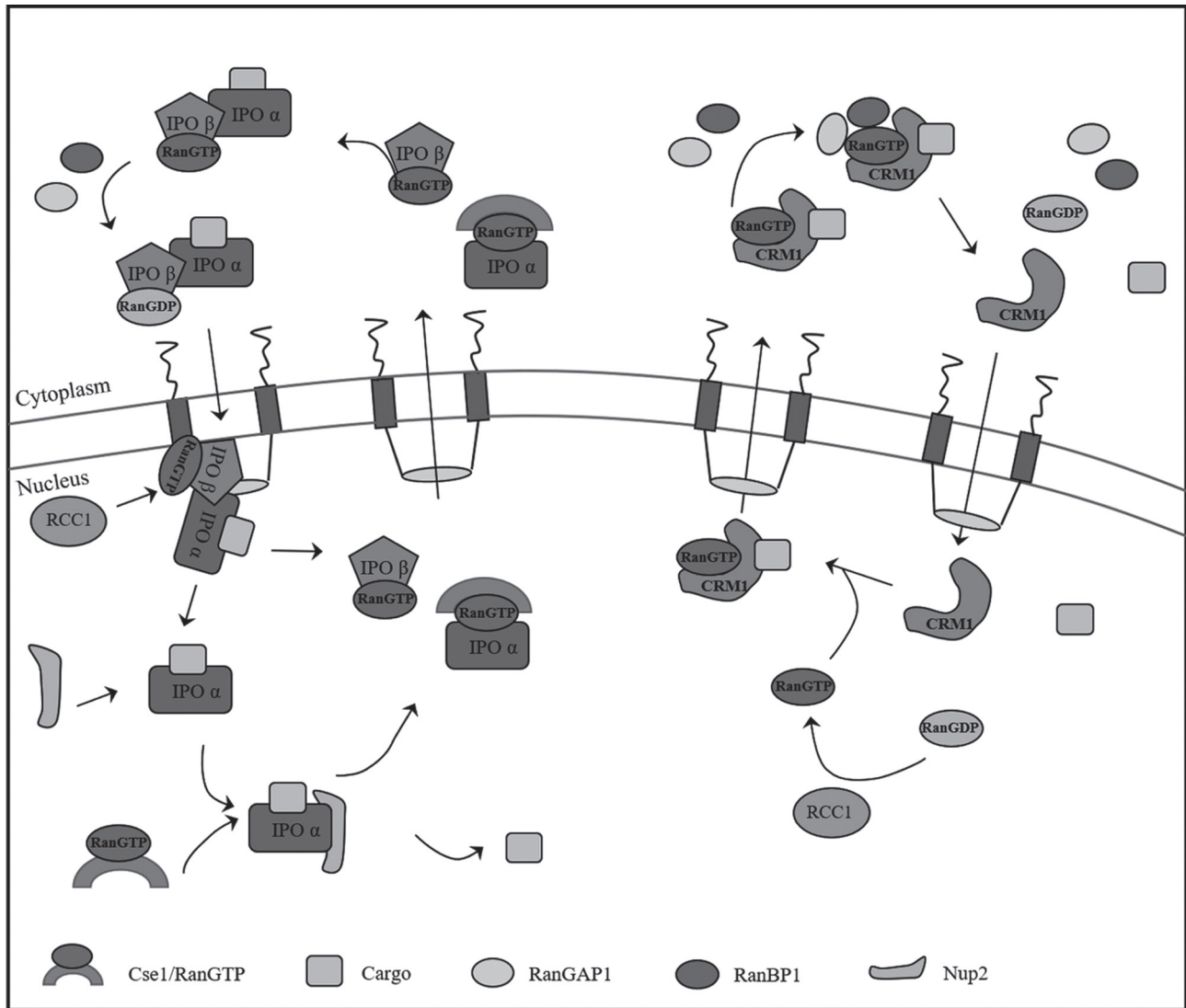
(A) Cofilin-1的蛋白序列长度为166 aa。(B) Cofilin-1蛋白的二级结构含8个 $\alpha$ -螺旋及7个 $\beta$ -折叠结构, 并存在4个半胱氨酸残基: Cys39、Cys80、Cys139和Cys147A, 可形成分子间二硫键。Cofilin-1的双分型核定位序列(21—34)位于Loop 1, 出核序列(11—20)位于 $\alpha$ 1并延伸至Loop 1<sup>[16]</sup>。(结构图来自PDB: 4bex)

图1 Cofilin-1 C147A的蛋白质序列及结构图

(图2)<sup>[13]</sup>, 位于其结构的 $\alpha$ 1-螺旋并延伸至 Loop 1 区(图1)。在特定条件下, Cofilin-1 通过核定位序列和出核序列在核-质间快速穿梭, 执行其生物学功能。

Cofilin-1 蛋白 N 端附近的第三位丝氨酸残基(Ser-3)可被 LIM 激酶(LIMKs)和睾丸蛋白激酶(test-

icular protein kinases, TESKs) 磷酸化, 并通过磷酸酶 Slingshot (SSH) 和 Chronophin (CIN) 去磷酸化<sup>[16]</sup>, 以实现 Cofilin-1 蛋白活性的调控。磷酸化的 Cofilin-1 可以结合肌动蛋白单体或肌动蛋白丝, 所以一般将磷酸化的 Cofilin-1 视为其活性形式<sup>[17]</sup>。在应激条件下, Cofilin-1 的去磷酸化是其进入细胞核的必要



(A) Importin  $\alpha$  (IPO  $\alpha$ ) 的一端识别并结合货物蛋白的 NLS, 另一端与 RanGTP/Importin  $\beta$  (IPO  $\beta$ ) 相互作用。在结合货物蛋白的情况下, RanBP1 (Ran binding protein 1) 和 RanGAP1 (Ran GTPase-activating protein 1) 将 RanGTP 转化为 RanGDP, RanGDP/Importin  $\beta$  识别并结合核孔复合物的核孔蛋白, 将 Importin  $\alpha$ /货物蛋白运送至细胞核。在细胞核中, 在 RCC1 (guanidine nucleotide exchange factor) 的作用下, RanGDP 转化成 RanGTP, Importin  $\alpha$ /货物蛋白从 Importin  $\beta$  上解离下来。Importin  $\alpha$ /货物蛋白复合物与核孔蛋白 Nup2 (在脊椎动物中为 Nup50 或 Npap60) 和 Importin  $\alpha$  的输出受体 Cse1/RanGTP (在脊椎动物中为 CAS/RanGTP) 相互作用, 导致货物蛋白与 Importin  $\alpha$  解离。RanGTP/Importin  $\beta$  及 Cse1/RanGTP/Importin  $\alpha$  被运送到细胞质中, 进入下一轮循环<sup>[21]</sup>。(B) 因为有 RCC1 的存在, 细胞核中 Ran 的主要形式是 RanGTP。相比之下, 细胞质中的 Ran 主要处于 RanGDP 状态, 因为催化 RanGTP 的 GTPase 激活蛋白 RanGAP1 位于细胞质中。RanGTP、货物蛋白及 CRM1 可形成复合物与核孔复合物相互作用, 并被运送到细胞质中。在细胞质中, RanBP1 作用于 RanGTP/货物蛋白/CRM1 复合物, 促进货物蛋白的解离, 而 CRM1 重新进入细胞核中<sup>[22]</sup>。

图2 典型的双分型 NLS 入核机制(A) 及依赖于核输出蛋白 CRM1 的出核机制(B)



条件。但是, Nagaoka 等<sup>[18]</sup>研究发现, 外源性磷酸化修饰的 Cofilin-1 也能够扩散进入细胞核。Leu 等<sup>[19]</sup>采用四环素诱导的基因表达系统, 检测到细胞核中存在磷酸化的野生型 Cofilin-1。而在鸡视顶盖神经元成熟过程中, 细胞质中磷酸化的 Cofilin-1 可被转运到细胞核<sup>[20]</sup>。由此可见, 无论是否发生磷酸化修饰, Cofilin-1 均能够在特定条件下经核-质转运进入细胞核, 并行驶其特定功能, 但有关其磷酸化和去磷酸化的详细机制尚有待进一步研究探讨。

## 2 Cofilin-1在细胞核中的生物学功能

### 2.1 Cofilin-1为肌动蛋白入核所必需

肌动蛋白作为细胞微丝骨架的主要成分之一, 在细胞核中参与调节多个生物学事件的发生, 如基因转录、基因编辑、染色体重组等。然而, 肌动蛋白本身并没有 NLS, 不能单独通过核孔复合物进入细胞核内。Cofilin-1 是少数具有 NLS 的肌动蛋白结合蛋白之一, 通过介导单体肌动蛋白与核输入蛋白 Importin 9 之间的相互作用, 促使肌动蛋白入核<sup>[13]</sup>。若 Cofilin-1 表达水平下降, 将影响肌动蛋白的入核效率<sup>[23]</sup>。

### 2.2 Cofilin-1参与细胞核变构

Cofilin-1 蛋白对维持细胞正常的核结构必不可少。Cofilin-1 表达沉默会导致核纤层破坏、细胞核形状异常和核基质外周异染色质减少等。细胞内存在一组拥有收缩能力的肌动蛋白丝, 它们贯穿细胞核并连接不同的肌动蛋白帽黏着点<sup>[24-25]</sup>, 肌动蛋白帽通过 LINC (linker of nucleoskeleton and cytoskeleton) 复合物与核纤层连接<sup>[24,26-27]</sup>, 以此来调节细胞核的形状。Cofilin-1 缺失可导致异常收缩的肌动蛋白丝积累, 使细胞核内的张力增大, 通过连接细胞质骨架和核纤层的 LINC<sup>[28]</sup>引起核变形。细胞核高度变形和核膜破裂往往会导致 DNA 损伤, 甚至导致细胞凋亡<sup>[4]</sup>。有研究发现, 单纯的肌动蛋白聚合度增加并不是 Cofilin-1 缺失后核解体的关键因素, 肌球蛋白 II 与 F-肌动蛋白的结合能力异常增加才是导致核结构畸变的主要原因, 该过程是由于 Rho 激酶 (ROCK) 调控肌球蛋白 II 过度收缩所致<sup>[29]</sup>。说明 Cofilin-1 蛋白除了调控细胞浆肌动蛋白丝的动力学转化, 还通过调节肌动球蛋白的组装调控细胞核稳态。

### 2.3 Cofilin-1对染色质的影响

Cofilin-1 表达异常可使细胞核形态结构发生变化, 导致染色质状态及功能异常。正常情况下, 染色质纤维均匀附着在核膜上, 其三维组织形式依赖

于核纤层的稳定性。Schroder 等<sup>[29]</sup>研究发现, 异染色质锚定于核纤层的外侧层, 而 Cofilin-1 耗尽使得核纤层破裂, 导致细胞核中异染色质组织异常。由 Cofilin-1 缺失所引起的核内张力增加促进了核纤层压痕位点的形成, 影响染色质凝集<sup>[30]</sup>。

在有丝分裂退出期, 核肌动蛋白丝对细胞核体积变大和染色质膨大发挥了关键作用, Cofilin-1 严密调控着该过程中的肌动蛋白丝动力学在时间和空间上的转化。Baarlink 等<sup>[31]</sup>的研究表明, 在有丝分裂退出期, 如果内源性 Cofilin-1 表达沉默, 细胞核内肌动蛋白丝的转化率将下降, 肌动蛋白丝在细胞核中的稳定存在可导致细胞核体积膨大受阻, 染色体失活, 细胞的正常生长分化受到限制。

### 2.4 Cofilin-1参与RNA聚合酶II转录

Obrdlik 等<sup>[32]</sup>的研究表明, Cofilin-1 选择性地结合组成型表达基因的转录活性区域, 然而, 其并不与启动子结合, 不参与 RNA 聚合酶 II 转录的起始阶段, 仅为新生转录本的延伸所必需。Cofilin-1 会优先占据基因编码区, 其占据率与肌动蛋白和磷酸化的 RNA 聚合酶 II 有关。Cofilin-1、肌动蛋白和磷酸化的 RNA 聚合酶 II 形成转录延伸复合物, 可能促进了肌动蛋白和磷酸化的 RNA 聚合酶 II 与活性基因之间的结合, 增强了 RNA 聚合酶 II 的方向性及其持续合成 mRNA 的能力, 并使得转录与染色质修饰同步, 提高了 pre-mRNA 的延伸效率。

2020 年, Domingues 等<sup>[33]</sup>研究发现, Cofilin-1 在响应细胞外环境及细胞内组成成分伸缩性变化时扮演着力传导者的角色, 介导了 RNA 聚合酶 II 的转录。在软性基质或低肌动球蛋白张力的情况下, Cofilin-1 去磷酸化, 并优先定位于细胞核, 使依赖于 RNA 聚合酶 II 的基因转录增强。该发现为深入研究微环境对细胞特性的影响以及力的传导介导的基因转录调控提示了方向。

### 2.5 Cofilin-1参与DNA损伤修复

基因毒性诱导的 DNA 损伤不仅与 DNA 本身的断裂有关, 还与肌动蛋白细胞骨架的重组有关。肌动蛋白结合蛋白的活性和 (或) 亚细胞的分布受基因毒性的影响, 它们与其他 DNA 损伤诱导分子相互作用, 如肿瘤抑制蛋白 p53, 在很大程度上影响 DNA 损伤修复, 影响细胞周期进程和细胞凋亡<sup>[34]</sup>。有研究报道, DNA 发生损伤后, p53 诱导一种有效的肿瘤抑制因子 LIMK2b 表达, 其通过磷酸化 Cofilin-1, 调节肌动蛋白动力学, 使细胞发生 G<sub>2</sub>/M 期阻滞<sup>[35]</sup>, 阻止细胞分裂。

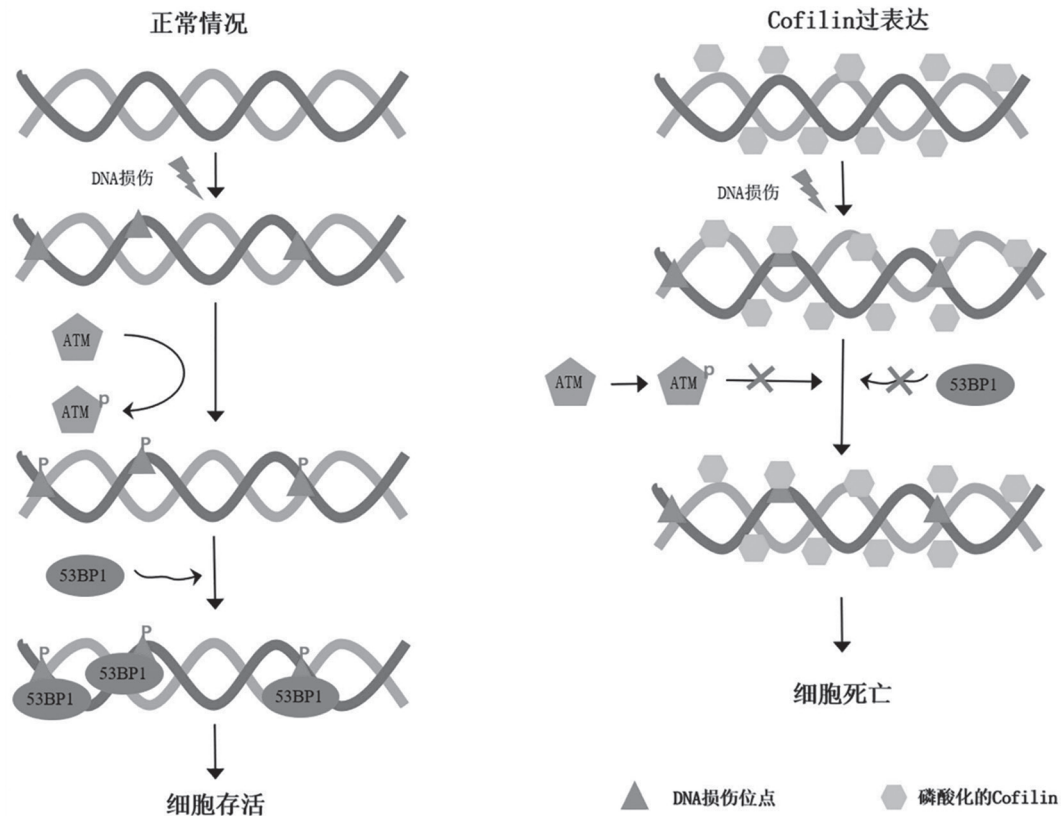
在正常情况下, Cofilin-1 还作为 p53 细胞凋亡通路重要的上游调节因子。Liu 等<sup>[36]</sup>的研究表明, 非磷酸化的 Cofilin-1 优先与 p53 形成复合物, 介导 p53 的核定位, 促进 p53 应答基因转录, 诱导细胞凋亡。但 Cofilin-1 是否在该过程中与肌动蛋白相互作用尚有待进一步研究, 这将为揭示肌动蛋白在细胞凋亡中所扮演的角色提供新的证据。

Ser3<sup>+/-</sup> 的 Cofilin-1 过表达可导致细胞的辐射敏感性增强。ATM (ataxia telangiectasia mutated) 是磷脂酰肌醇-3-激酶相关激酶 (PIKKs) 超家族的一员, 其由断裂的双链 DNA 末端激活, 可进一步磷酸化修饰组蛋白 H2AX ( $\gamma$ -H2AX), 促进 DNA 的损伤修复<sup>[37-38]</sup>。经辐照的过表达 Cofilin-1 的细胞中并未检测到  $\gamma$ -H2AX, 而在此条件下, ATM 的活性也未受到影响。因此, Chang 等<sup>[39]</sup>推测, 过表达的 Cofilin-1 可能进入细胞核, 阻碍 ATM 激酶对 H2AX 的识别, 从而导致 DNA 修复启动失败 (图 3), 最终导致细胞死亡。

## 2.6 Cofilin-1与应激反应

在应激条件下, 大量的去磷酸化的 Cofilin-1 被转入细胞核内, 导致核内肌动蛋白结构重组<sup>[40-41]</sup>。在细胞核中, Cofilin-1 与肌动蛋白以等摩尔比例结合形成棒状体, 也称为肌动蛋白/Cofilin 棒。不管通过何种方式诱导, 肌动蛋白棒都含有 Cofilin-1, 如在 NaCl 缓冲溶液诱导下, 肌动蛋白/Cofilin 棒在细胞质中形成; 而在二甲基亚砜或热休克条件诱导下, 肌动蛋白/Cofilin 棒在细胞核内形成<sup>[42]</sup>。在短暂的神经营激中, 细胞内 ATP 水平的下降加速了棒状体的形成, 这些棒状体是动态存在的, 其形成依赖于 Cofilin-1 分子间的二硫键<sup>[43]</sup>(图 1); 棒状体的出现可能减少了肌动蛋白丝转化所必需的能量, 为其他需能反应的顺利进行提供了可能, 减少了在应激条件下发生凋亡的神经元的数量<sup>[40]</sup>, 在神经退行性疾病中发挥重要作用。

另外, Figard 等<sup>[44]</sup>的研究表明, 在胚胎中, 肌动蛋白应激反应 (actin stress response, ASR) 会诱导



在正常情况下, 电离辐射诱导的DNA损伤诱导激活ATM激酶, 从而磷酸化DNA损伤位点的H2AX。53BP1通过识别磷酸化的H2AX, 招募其他DNA修复因子修复DNA损伤位点, 使得细胞存活。在Cofilin-1过表达的情况下, 磷酸化的Cofilin-1可能进入细胞核并定位于DNA周围, 使得ATM激酶不能磷酸化H2AX, 53BP1也无法招募DNA修复因子修复受损DNA, 最终导致细胞死亡<sup>[40]</sup>。

图3 过表达的Cofilin-1影响DNA修复的可能机制

产生高活性的 Cofilin-1, 导致细胞质中肌动蛋白丝结构不稳定或断裂, 细胞质中的肌动蛋白单体水平增加, 使得细胞核中肌动蛋白单体的数量也随之增加, 促进了细胞核内肌动蛋白 /Cofilin 的组装, 最终危及胚胎发育。

### 3 结论与展望

Cofilin-1 作为肌动蛋白丝的解聚因子而被知悉, 在细胞质或细胞核中, Cofilin-1 都介导肌动蛋白的动力学转化, 调控肌动蛋白丝的动力学活性。但越来越多的证据表明, Cofilin-1 不仅仅具有肌动蛋白解聚活性, 还作为适配体蛋白, 介导肌动蛋白和 (或) 其他关键调控因子之间的相互作用, 参与调控细胞核形状、染色质活性、RNA 聚合酶 II 转录活性。Cofilin-1 还介导肌动蛋白、p53 蛋白的入核, 为它们在细胞核内参与调控多种生命活动奠定了基础, 也为肌动蛋白在 DNA 损伤修复中的作用研究提示了新的方向。在多种神经性疾病或应激条件下, Cofilin-1 与肌动蛋白在细胞内形成大量的棒状体, 这可能是一种对细胞的保护机制, 但在某些条件下, 大量棒状体的持久性存在阻碍了细胞内正常生命活动的进行, 对细胞造成了损伤。进一步研究和探讨棒状体的形成机制及生物学意义, 将有助于神经类疾病的相关治疗研究。

本文系统地阐述了近年来有关 Cofilin-1 细胞核功能的研究进展, 为打破其仅作为肌动蛋白丝切割蛋白的固有印象, 深入认识 Cofilin-1 及肌动蛋白在细胞核中功能的全貌, 提供了新的视角; 为更深层次地研究 Cofilin-1 提供了新的途径; 也为进一步深入探讨 Cofilin-1 的上下游信号通路, 及其相关功能分子为靶点的恶性肿瘤等疾病的靶向治疗研究, 提供了理论依据。同时, Cofilin-1 和肌动蛋白对众多生物事件的参与及调控, 也为深入研究肌动蛋白在蛋白质运输、分布及细胞功能分区等生物学过程中的作用提供了新的线索与思路。

#### [参 考 文 献]

- [1] Vartiainen MK, Mustonen T, Mattila PK, et al. The three mouse actin-depolymerizing factor/cofilins evolved to fulfill cell-type-specific requirements for actin dynamics. *Mol Biol Cell*, 2002, 13: 183-94
- [2] Hotulainen P, Paunola E, Vartiainen MK, et al. Actin-depolymerizing factor and cofilin-1 play overlapping roles in promoting rapid F-actin depolymerization in mammalian nonmuscle cells. *Mol Biol Cell*, 2005, 16: 649-64
- [3] Tahtamouni LH, Shaw AE, Hasan MH, et al. Non-overlapping activities of ADF and cofilin-1 during the migration of metastatic breast tumor cells. *BMC Cell Biol*, 2013, 14: 45
- [4] Kanellos G, Zhou J, Patel H, et al. ADF and Cofilin1 control actin stress fibers, nuclear integrity, and cell survival. *Cell Rep*, 2015, 13: 1949-64
- [5] Wang AY, Liu H. The past, present, and future of CRM1/XPO1 inhibitors. *Stem Cell Investig*, 2019, 6: 6
- [6] Van Troys M, Huyck L, Leyman S, et al. Ins and outs of ADF/cofilin activity and regulation. *Eur J Cell Biol*, 2008, 87: 649-67
- [7] Nishida E, Maekawa S, Sakai H. Cofilin, a protein in porcine brain that binds to actin filaments and inhibits their interactions with myosin and tropomyosin. *Biochemistry*, 1984, 23: 5307-13
- [8] Chan C, Beltzner CC, Pollard TD. Cofilin dissociates Arp2/3 complex and branches from actin filaments. *Curr Biol*, 2009, 19: 537-45
- [9] Hoffmann L, Rust MB, Culmsee C. Actin(g) on mitochondria - a role for cofilin-1 in neuronal cell death pathways. *Biol Chem*, 2019, 400: 1089-97
- [10] Chua BT, Volbracht C, Tan KO, et al. Mitochondrial translocation of cofilin is an early step in apoptosis induction. *Nat Cell Biol*, 2003, 5: 1083-9
- [11] Nishikimi A, Fukuhara H, Su W, et al. Sequential regulation of DOCK2 dynamics by two phospholipids during neutrophil chemotaxis. *Science*, 2009, 324: 384-7
- [12] Han L, Stope MB, de Jesus ML, et al. Direct stimulation of receptor-controlled phospholipase D1 by phospho-cofilin. *EMBO J*, 2007, 26: 4189-202
- [13] Munsie LN, Desmond CR, Truant R. Cofilin nuclear-cytoplasmic shuttling affects cofilin-actin rod formation during stress. *J Cell Sci*, 2012, 125: 3977-88
- [14] Klejnot M, Gabrielsen M, Cameron J, et al. Analysis of the human cofilin 1 structure reveals conformational changes required for actin binding. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2013, 69: 1780-8
- [15] Iida K, Matsumoto S, Yahara I. The KKRRK sequence is involved in heat shock-induced nuclear translocation of the 18-kDa actin-binding protein, cofilin. *Cell Struct Funct*, 1992, 17: 39-46
- [16] Mizuno K. Signaling mechanisms and functional roles of cofilin phosphorylation and dephosphorylation. *Cell Signal*, 2013, 25: 457-69
- [17] Bravo-Cordero JJ, Magalhaes MA, Eddy RJ, et al. Functions of cofilin in cell locomotion and invasion. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14: 405-15
- [18] Nagaoka R, Abe H, Obinata T. Site-directed mutagenesis of the phosphorylation site of cofilin: its role in cofilin-actin interaction and cytoplasmic localization. *Cell Motil Cytoskeleton*, 1996, 35: 200-9
- [19] Leu JD, Chiu YW, Lo CC, et al. Enhanced cellular radiosensitivity induced by cofilin-1 over-expression is associated with reduced DNA repair capacity. *Int J Radiat Biol*, 2013, 89: 433-44
- [20] Li L, Zhang W, Chai X, et al. Neuronal maturation and



- lamellar formation in the chicken optic tectum are accompanied by the transition of phosphorylated cofilin from cytoplasm to nucleus. *Gene Expr Patterns*, 2014, 16: 75-85
- [21] Wang Z, Sun L, Liang S, et al. GPER stabilizes F-actin cytoskeleton and activates TAZ via PLC $\beta$ -PKC and Rho/ROCK-LIMK-Cofilin pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516: 976-82
- [22] Lange A, Mills RE, Lange CJ, et al. Classical nuclear localization signals: definition, function, and interaction with importin  $\alpha$ . *J Biol Chem*, 2007, 282: 5101-5
- [23] Dopie J, Skarp KP, Rajakyla EK, et al. Active maintenance of nuclear actin by importin 9 supports transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: E544-52
- [24] Khatau SB, Hale CM, Stewart-Hutchinson P, et al. A perinuclear actin cap regulates nuclear shape. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 19017-22
- [25] Kim DH, Khatau SB, Feng Y, et al. Actin cap associated focal adhesions and their distinct role in cellular mechanosensing. *Sci Rep*, 2012, 2: 555
- [26] Starr DA, Fridolfsson HN. Interactions between nuclei and the cytoskeleton are mediated by SUN-KASH nuclear-envelope bridges. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2010, 26: 421-44
- [27] Hieda M. Signal transduction across the nuclear envelope: role of the LINC complex in bidirectional signaling. *Cell*, 2019, 8: 124
- [28] Sosa BA, Rothballer A, Kutay U, et al. LINC complexes form by binding of three KASH peptides to domain interfaces of trimeric SUN proteins. *Cell*, 2012, 149: 1035-47
- [29] Schroder B, Krapf D, Bamberg JR, et al. Cofilin regulates nuclear architecture through a myosin-II dependent mechanotransduction module. *Sci Rep*, 2017, 7: 1-15
- [30] Versaevol M, Braquenier JB, Riaz M, et al. Super-resolution microscopy reveals LINC complex recruitment at nuclear indentation sites. *Sci Rep*, 2014, 4: 7362
- [31] Baarlink C, Plessner M, Sherrard A, et al. A transient pool of nuclear F-actin at mitotic exit controls chromatin organization. *Nat Cell Biol*, 2017, 19: 1389-99
- [32] Obrdlik A, Percipalle P. The F-actin severing protein cofilin-1 is required for RNA polymerase II transcription elongation. *Nucleus*, 2011, 2: 72-9
- [33] Domingues C, Geraldo AM, Anjo SI, et al. Cofilin-1 is a mechanosensitive regulator of transcription. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 678
- [34] Hurst V, Shimada K, Gasser SM. Nuclear actin and actin-binding proteins in DNA repair. *Trends Cell Biol*, 2019, 29: 462-76
- [35] Hsu F, Lin T, Chen J, et al. p53-mediated transactivation of LIMK2b links actin dynamics to cell cycle checkpoint control. *Oncogene*, 2010, 29: 2864-76
- [36] Liu T, Wang F, LePochat P, et al. Cofilin-mediated neuronal apoptosis via p53 translocation and PLD1 regulation. *Sci Rep*, 2017, 7: 11532
- [37] Burma S, Chen BP, Murphy M, et al. ATM phosphorylates histone H2AX in response to DNA double-strand breaks. *J Biol Chem*, 2001, 276: 42462-7
- [38] Stiff T, O'Driscoll M, Rief N, et al. ATM and DNA-PK function redundantly to phosphorylate H2AX after exposure to ionizing radiation. *Cancer Res*, 2004, 64: 2390-6
- [39] Chang CY, Leu JD, Lee YJ. The actin depolymerizing factor (ADF)/cofilin signaling pathway and DNA damage responses in cancer. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 4095-120
- [40] Bernstein BW, Chen H, Boyle JA, et al. Formation of actin-ADF/cofilin rods transiently retards decline of mitochondrial potential and ATP in stressed neurons. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 291: C828-39
- [41] Minamide LS, Striegl AM, Boyle JA, et al. Neurodegenerative stimuli induce persistent ADF/cofilin-actin rods that disrupt distal neurite function. *Nat Cell Biol*, 2000, 2: 628-36
- [42] Nishida E, Iida K, Yonezawa N, et al. Cofilin is a component of intranuclear and cytoplasmic actin rods induced in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84: 5262-6
- [43] Bernstein BW, Shaw AE, Minamide LS, et al. Incorporation of cofilin into rods depends on disulfide intermolecular bonds: implications for actin regulation and neurodegenerative disease. *J Neurosci*, 2012, 32: 6670-81
- [44] Figard L, Zheng L, Biel N, et al. Cofilin-mediated actin stress response is maladaptive in heat-stressed embryos. *Cell Rep*, 2019, 26: 3493-501.e4