

УДК 576.315

ЧТО АКТИН И МИОЗИН ДЕЛАЮТ В ЯДРЕ: НОВЫЕ ФУНКЦИИ ИЗВЕСТНЫХ БЕЛКОВ

© 2024 г. А. А. Саидова^{а, *}, И. А. Воробьев^б^аИнститут молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 119991 Россия^бБиологический факультет, Московский государственный университет

им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

*e-mail: saidova@mail.bio.msu.ru

Поступила в редакцию 27.10.2023 г.

После доработки 08.12.2023 г.

Принята к публикации 11.12.2023 г.

Функции актина и моторных белков миозинов в цитоплазме изучают уже более 100 лет, однако само существование этих белков и их работа в ядре до недавнего времени оставались предметом споров. Исследования последнего десятилетия прояснили роль молекул актина и миозинов в контроле динамики процессов в клеточном ядре, организации хроматина и целостности генома. Новые методы микроскопии и использование модифицированных актинсвязывающих зондов позволили впервые напрямую визуализировать полимеризацию актиновых филаментов в ядре живых клеток. В обзоре рассмотрены процессы, контролируемые динамический баланс актина и миозинов между ядром и цитоплазмой, а также участие этих белков в регуляции транскрипции, репарации ДНК, реорганизации хроматина, опухолевой трансформации и клеточной дифференцировке.

Ключевые слова: актин, миозин IС, миозин VI, транскрипция, репарация ДНК

DOI: 10.31857/S0026898424030029, **EDN:** JDMKVN

ВВЕДЕНИЕ

Актин – один из самых консервативных белков эукариотических клеток. Известны шесть изоформ актина человека, которые кодируются отдельными генами [1] (α -скелетный, α -сердечный, α -гладкомышечный, γ -гладкомышечный, γ -цитоплазматический и β -цитоплазматический актины). Мономерная форма (G-актин) может обратимо собираться в длинные микрофиламенты (F-актин) под контролем множества актинсвязывающих белков [2]. Актиновые филаменты представляют собой один из трех основных компонентов цитоскелета. Вместе с моторными белками миозинами актиновые филаменты играют ключевую роль в определении формы и подвижности клеток, внутриклеточном транспорте, сокращении мышц и динамике органелл. Хорошо известно, что мономерный

актин, как и некоторые миозины и актинсвязывающие белки, постоянно перемещается между цитоплазмой и ядром [3, 4], однако функции этих белков в ядре стали предметом исследований только в начале XXI века, когда появились надежные методы визуализации и изучения динамики фракций ядерного актина и миозина [5]. Цитоплазматический β -актин – единственная изоформа, представленная не только в цитоплазме, но и в клеточном ядре [6]. К основным миозинам, присутствующим в ядре, относятся миозин I (три изоформы), немускульные миозины IIa, IIb, миозины V, X, XVI и XVIII [7, 8].

Исследования последних 10 лет показали, что актин и миозины ядра не образуют, как правило, актомиозиновых комплексов, как в цитоплазме [9], но при этом играют важную роль во всех фундаментальных процессах в ядре – от экспрессии генов до репарации ДНК [10–12]. В настоящее время ключевым вопросом биологии клеточного ядра стала его динамичная пространственная организация [13]. Актиновые филаменты и миозины ядра считаются идеальными кандидатами на роль организаторов динамического ядерного каркаса, который контролирует топологию ядерных доменов и их передвижение внутри ядра. Как момеры актина, так и отдельные молекулы миозинов играют важную роль в качестве сигнальных молекул или кофакторов [14, 15] (например, в аллостерическом

Сокращения: LINC – linker of nucleoskeleton to cytoskeleton (линкер ядерного скелета и цитоскелета); NLS – nuclear localization sequence (сигнал ядерной локализации); NES – nuclear export sequence (сигнал ядерного экспорта); CAAR – calcium-mediated actin reset (кальцийзависимая перестройка актина); FRAP – fluorescence recovery after photobleaching (восстановление флуоресценции после фотообесцвечивания); FLIP – fluorescence loss in photobleaching (потеря флуоресценции при фотообесцвечивании); TAN – transmembrane actin-associated filaments (трансмембранные актин-связанные филаменты).

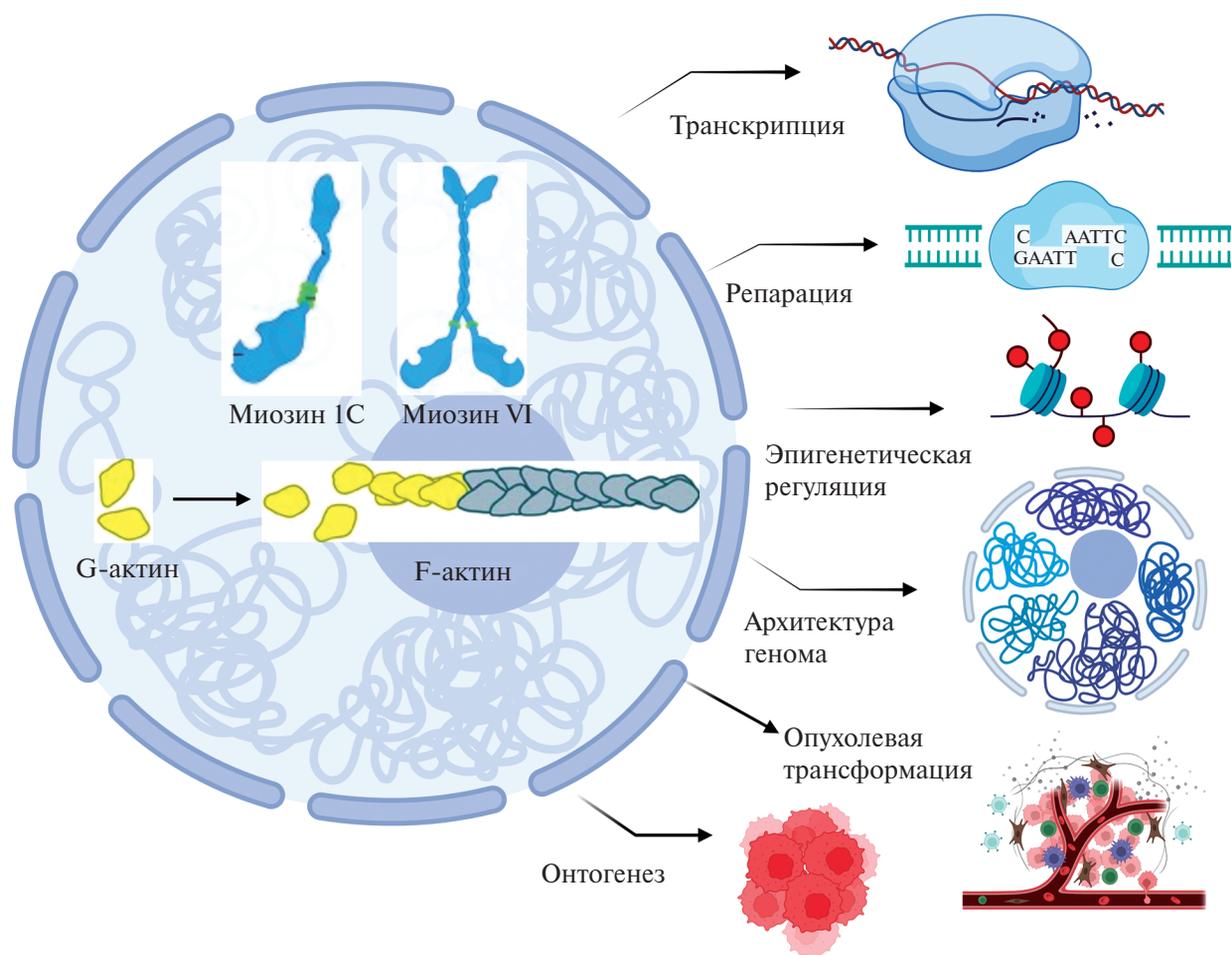


Рис. 1. Роль актина и миозинов в ядре клетки. В качестве примера молекул ядерных миозинов приведены молекулы миозинов IC и VI, основная изоформа актина в ядре – β -актин.

контроле комплексов ремоделирования хроматина). Полимеры актина в ядре вместе с немышечными миозинами участвуют в передвижении хромосом на относительно длинные (свыше 500 нм) расстояния [16], что необходимо для правильной пространственной организации процессов репарации ДНК [17]. Они также участвуют в контроле клеточного цикла [10] и определяют профиль экспрессии генов в онтогенезе млекопитающих [18] (рис. 1).

Важную роль в определении профиля экспрессии генов также играют актиновые филаменты, расположенные в цитоплазме вокруг ядра. Эти структуры являются одним из ключевых компонентов каскада механотрансдукции, который служит для передачи сигналов от цитоскелета в ядро клетки и меняет экспрессию генов дифференцировки, пролиферации и программируемой гибели в ответ на внешние стимулы. В основе передачи сигналов из цитоплазмы в ядро лежит работа комплексов LINC (linker of nucleoskeleton to

cytoskeleton), которые механически соединяют цитоскелет и хроматин через ядерную оболочку [19]. Изменение экспрессии генов при деформации ядра и нарушения работы LINC-комплекса лежат в основе многих заболеваний, связанных с дефектами строения ядерной оболочки [20]. В этом обзоре рассмотрено участие молекул актина и миозинов в процессах, связанных с транскрипцией, динамикой хроматина, репарацией ДНК, ответом на механические стимулы, клеточным циклом, а также приведены некоторые данные о роли актина и миозинов ядра в опухолевой трансформации (табл. 1).

ЯДЕРНО-ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ ТРАНСПОРТ АКТИНА И МИОЗИНОВ

Пул мономеров актина находится в динамическом равновесии между ядром и цитоплазмой. В классической модели ядерно-цитоплазматического транспорта, зависящего от градиента GTP/GDP и GTPазы Ran, импорт мономеров

Таблица 1. Основные функции актина и миозинов в ядре

Функция	Полимер/мономер; изоформа	Ссылка
Взаимодействие с РНК-полимеразами	Изоформа В миозина 1С, миозин VI/ мономеры β-актина, возможные олигомеры β-актина	[1] [9] [44–48]
Организация подвижности ядерных доменов	Изоформа В миозина 1С/возможные полимеры β-актина	[49–52]
Эпигенетическая регуляция экспрессии генов	Полимеры β-актина/ изоформа В миозина 1С	[53] [54]
Репарация ДНК	Полимеры β-актина/ миозин V, миозин 1С, миозин 1А	[12] [55] [56]
Регуляция клеточного цикла	Полимеры β-актина / изоформа В миозина 1С	[10] [57] [58]
Участие в опухолевой трансформации	Миозин 1С, миозин V, миозин X	[59–62]

актина в ядро происходит в основном с помощью импортина 9, а экспорт с помощью экспортина 6 [3, 21, 22].

Для того, чтобы попасть в ядро, актин связывается с кофилином, так как у самого актина нет сигнала ядерной локализации [23, 24]. Многочисленные белки, способные взаимодействовать с кофилином, определяют его способность связываться с актином и скорость поступления актина в ядро [25].

Недавно было показано, что за импорт актина отвечают одновременно несколько импортинов (Pro9, Cadmus, Moleskin, RanBP11, Tpo, Tpo-SR) и для существенного уменьшения концентрации ядерного актина, которая влияет на жизнеспособность развивающихся личинок дрозофилы, необходимо одновременно вставить в молекулы актина эффективный сигнал ядерного экспорта (NES) и выключить экспрессию хотя бы одного импортина (Pro9 или RanBP9) [26]. Повышенная концентрация актина в ядре, как правило, ассоциирована с высоким уровнем транскрипции [27]. Более того, в прямых экспериментах показано, что β-актин является эффективным регулятором своей транскрипции в ответ на стимуляцию сывороткой [28].

Экспорт актина из ядра также контролируется несколькими механизмами. Несмотря на то, что в аминокислотной последовательности актина есть сигнал NES, для эффективного экспорта актина требуется формирование комплекса с профилином [22]. Другой важный регулятор ядерного

актина – белок RASSF1A (изоформа А белков семейства 1 с Ras-ассоциированным доменом) [29], опухолевый супрессор, который локализуется в ядерной оболочке и необходим для экспорта ядерного актина в комплексе с экспортином 6 и профилином. Экспрессия RASSF1A снижается во многих солидных опухолях, что коррелирует с увеличением концентрации ядерного β-актина и замедлением транскрипции MRTF/SRF [29].

В целом концентрация актина в ядре во много раз меньше, чем в цитоплазме [3, 22, 30, 31], а его полимеризация в ядре напрямую зависит от актин-связывающих белков [31].

Механизмы импорта молекулы миозина в ядро зависят от ее класса. Наиболее хорошо изучены механизмы ядерно-цитоплазматического транспорта миозина 1С. Миозин 1С имеет общую для всех своих изоформ NLS-последовательность в “шейке” (второй мотив IQ). В каноническом ядерном транспорте миозина 1С предположительно участвуют импортины 5, 7 и β1, однако большая часть транспорта этого белка не зависит от GTPазы Ran и происходит неканоническим путем [32]. Важнейшую роль в регуляции внутриклеточной локализации миозина 1С играет кальций, повышение концентрации которого приводит к активации импорта миозина 1С в ядро [33]. При этом кальмодулин, с которым шейка миозина связывается при низкой концентрации ионов кальция [34], ингибирует ядерный транспорт белка [32]. Авторы предполагают, что повышение концентрации $[Ca^{2+}]$ вызывает диссоциацию кальмодулина от шейки миозина 1С, не только повышая АТФазную активность белка и ингибируя его подвижность [32], но и стимулируя транспорт данного белка в ядро, вероятно, за счет экспозиции NLS, необходимого для связывания с импортинами. Поскольку кальмодулин меняет моторную активность миозина 1С [35] и сам импортируется в ядро по облегченному пути [36], изучение роли $[Ca^{2+}]$ в регуляции внутриядерных миозинов представляется крайне перспективным направлением.

Миозин 1С связывается с мембраной через РН-домен (pleckstrin homology domain), т.е. является периферийным мембранным белком. Связывание с мембраной регулируется через фосфатидилинозит-4,5-бифосфат [37]. Предполагается, что эта форма миозина использует для импорта неканонический путь через области слияния эндоплазматического ретикулума с ядерной оболочкой, характерный для белков внутренней ядерной мембраны [38], а мутации в NLS приводят к нарушению ядерного импорта не через ядерные поры, а в результате нарушения взаимодействия с фосфолипидами мембран. Наконец, с использованием точечных замен аминокислот показано, что импорт миозина 1С в ядро действительно зависит исключительно от его связывания с фосфоинозитом,

а NLS только облегчает данное взаимодействие, но сам по себе импорт не обеспечивает [39].

Анализируя динамику восстановления флуоресценции меченых белков после фотообесцвечивания (FRAP), удалось показать, что импорт миозина протекает медленнее, чем импорт актина, который зависит от кофилина и импортинов [39]. Учитывая, что активный транспорт нечувствителен к молекулярной массе переносимых белков, разница в скорости может быть объяснена различными механизмами внутриядерного импорта. Кроме того, используя метод FLIP, те же авторы показали, что, хотя миозин IC постоянно экспортируется из ядра, существует иммобилизованная на хроматине ядерная фракция (до 50% молекул), которая не выходит в цитоплазму.

Миозины VI и XVI, по-видимому, транспортируются в ядро по каноническому механизму с использованием NLS. Описано несколько возможных NLS, локализованных в разных доменах миозина VI. Одна из таких последовательностей находится в IQ-мотиве, что позволяет предположить Ca^{2+} -зависимый механизм транспорта этого миозина [40]. Накопление миозина VI происходит в ядре в ответ на стимуляцию ионами калия (K^+) в клетках феохромоцитомы [40] или стимуляцию сывороткой в клетках HeLa [41]. Для транспорта миозина VI в ядра клеток нейронов необходимо формирование его комплекса с регуляторным белком мускулином и транспорт в околоядерную область по микротрубочкам динеином (минус-концевой мотор) [42]. Миозин XVI содержит NLS в хвостовом домене, транспортируется в ядро по классическому Ran-зависимому механизму и локализуется в ядре с актином и кофилином [43]. Механизмы ядерно-цитоплазматического транспорта остальных миозинов изучены далеко не полностью.

АКТИН И МИОЗИНЫ В ЯДРЕ

В целом, в ядре находится около 20% всего клеточного актина, причем фракции ядерного и цитоплазматического актина находятся в динамическом равновесии.

Объем фракции ядерного актина напрямую связан со скоростью транскрипции [3, 22]. Соотношение ядерного и цитоплазматического актина контролируется с помощью сенсора мономерного актина MRTF-A (также известного как MKL1, или MAL) [63]. В обычном состоянии эта молекула в цитоплазме связана с мономером актина, который экранирует ее NLS и запрещает вход в ядро [64]. При стимуляции клеток сывороткой или при создании механического натяжения, стимулирующего полимеризацию актина в цитоплазме, количество мономерного актина в цитоплазме снижается, что приводит к появлению свободных молекул MRTF-A [65]. Не связанные

с мономерным актином молекулы MRTF-A накапливаются в ядре, где связываются с фактором транскрипции SRF и запускают транскрипцию MRTF/SRF-зависимых генов раннего ответа, связанных с перестройками цитоскелета [66]. С использованием полногеномного анализа показано, что клетки млекопитающих содержат примерно 3100 районов связывания SRF, который запускает транскрипцию 960 генов раннего ответа [67]. К таким генам относятся в том числе гены, кодирующие различные изоформы актина.

Мономерный актин в ядре входит в состав ДНК-ремоделлирующих комплексов, таких как PBAF [68, 69], INO80 [70] и SWR1 [71]. Внутриядерный актин необходим для транскрипции и процессинга мРНК [72] и, наряду с семейством актин-подобных белков (actin-related proteins – ARF), участвует в посттрансляционной модификации гистонов [73, 74]. Нокаут β -актина в фибробластах мыши приводит к увеличению доли триметилированных гистонов H3 (варианты H3K9Me3 и H3K4Me3), их перераспределению от ядерной оболочки внутрь ядра, а также к общему увеличению размеров ядра [75].

Довольно долго считалось, что актин присутствует в ядре только в форме мономеров, либо имеет специфическую конформацию, либо полимеризуется только в особых условиях [31, 76]. Использование новых зондов позволило показать, что актин действительно способен полимеризоваться в ядре. С помощью зонда на основе известного актинсвязывающего белка утрофина UTR230-EN обнаружены короткие полимеры актина, которые располагались в обедненных хроматином участках ядра [11]. Использование пептидного зонда (Nuclear-targeted LifeAct) и наноантител к ядерному актину позволило показать, что кратковременная полимеризация актина в ядре происходит в ответ на стимуляцию клеток сывороткой [53] и при связывании интегринов в процессе клеточного распластывания [77]. В обоих случаях полимеризация актина происходит с участием форминов mDia1/2 и требует участия MRTF-A, который, в свою очередь, регулирует активность фактора транскрипции SRF [63]. Для полимеризации актина в ядре в процессе клеточного распластывания также необходима активация LINC-комплекса и компонентов ядерной ламини, т.е. в этом случае процесс полимеризации ядерного актина является последним компонентом каскада механотрансдукции, запускаемого фокальными контактами в ответ на растяжение клетки на субстрате. Интересно, что кратковременную полимеризацию ядерного актина в виде длинных нитей без увеличения его концентрации в нуклеоплазме можно наблюдать в ранней G1-фазе клеточного цикла, что, по-видимому, необходимо для деконденсации хроматина после митоза [10], либо для возможного участия актиновых филаментов

в начальных этапах подготовки к репликации ДНК [57]. До сих пор остается неясным, взаимодействуют ли мономеры или полимеры актина в ядре с миозинами.

ТРАНСКРИПЦИЯ

Актин может взаимодействовать со всеми тремя РНК-полимеразами эукариот, и это взаимодействие происходит с участием консервативных субъединиц Rbp6 и Rbp8 [78]. Актин активирует РНК-полимеразы, поддерживая базовый уровень транскрипции [79], а также необходим для работы РНК-полимеразы II на различных этапах транскрипции [44, 46, 72, 80, 81]. Прямое связывание актина с комплексами РНК-полимераз показано в большом числе работ [9, 44–46, 82]. Интересно, что в случае РНК-полимеразы II актин может связываться как с активным, так и с неактивным вариантом комплекса [44, 46].

Внутриядерный актин связывается с РНК-полимеразами не напрямую, а через опосредующие факторы [83], что позволяет поддерживать его эффективную концентрацию на относительно низком уровне. Предполагается, что для активации транскрипции необходимо взаимодействие немышечного миозина IC с актином в комплексе с РНК-полимеразой II [84]. Синтез β -актина в ответ на внеклеточные стимулы также является ключевым звеном в сборке и регуляции комплекса транскрипционных факторов. Используя метод селективной деполимеризации актина в ядре (не способная к полимеризации доминантно активная мутантная форма актина G13 была сцеплена с NLS и сверхэкспрессирована), показали, что ядерный актин необходим для быстрого формирования короткоживущих кластеров РНК-полимеразы II, которые обеспечивают взрывообразную активацию транскрипции [79].

По-видимому, функция олигомеров актина также связана со сборкой и разборкой РНП в сайтах трансляции [47]. В пользу этой гипотезы говорят данные масс-спектрометрии, согласно которым актин динамически связывается с белками, участвующими в процессах преинициации и элонгации, а также в процессинге пре-мРНК [85].

На сегодняшний день остается неясным, участвует ли актин в процессах транскрипции в качестве мономера, или для этого необходима его полимеризация. В клетках со сниженным количеством ядерного актина снижается скорость транскрипции, и ее можно восстановить не только с помощью актина дикого типа, но также с помощью мутантного актина-R62D, который не может полимеризоваться [86]. Этот результат противоречит экспериментам на клетках MEF с нокаутом β -актина, которые показали, что актин-R62D не восстанавливает синтез рРНК, в отличие от

актина дикого типа [87]. Интересно, что с процессами транскрипции связаны такие регуляторные белки, контролирующие полимеризацию актина, как Arp2/3 [88] и его активаторы N-WASP [89], WAVE1 [90] и WASH [91]. Помимо актина, на всех этапах транскрипции необходимы ядерные миозины, в частности миозин IC и миозин VI. Миозин IC входит в состав комплексов со всеми тремя РНК-полимеразами [44], тогда как миозин VI взаимодействует только с РНК-полимеразой II [1]. Миозин IC также входит в состав хроматин-ремоделирующего комплекса SNF2h/WSTF, который участвует в перемещении нуклеосом, необходимом для начала транскрипции РНК-полимеразой I [92] и РНК-полимеразой II [93]. Кроме того, миозин IC участвует в связывании гистон-ацетилтрансферазы PCAF и метилтрансферазы Set1/Ash2, которые поддерживают ацетилирование H3K9a и триметилирование H3K4, необходимые для активной транскрипции [93].

Миозин VI вместе с кофактором NDP52 входит в состав комплексов с РНК-полимеразой II и участвует в транскрипции мРНК [94, 95]. При ингибировании миозина VI в системе *in vitro* и *in vivo* уровень транскрипции ряда генов падает в 4 раза и более [96]. В качестве примера специфической функции миозина VI можно привести его работу в клетках TH1, где он опосредует переход комплекса РНК-полимеразы II от паузы к элонгации через повторную стимуляцию экспрессии TNF [97]. Недавно Gupta и соавт. [48] показали, что миозин VI в ядре действует как молекулярный якорь, который удерживает РНК-полимеразу II в области активной транскрипции, а инактивация или подавление экспрессии миозина VI приводят к изменению локализации РНК-полимеразы II и общей перестройке хроматина. Эти данные позволяют предположить, что миозин VI начинает работать при смене профиля экспрессии генов, что косвенно подтверждается сверхэкспрессией этого белка в некоторых типах опухолей, где он запускает экспрессию опухолеспецифичных генов [98, 99].

Учитывая, что миозины IC и VI связываются с комплексами РНК-полимеразы II, возникает вопрос, являются ли эти белки комплементарными или конкурирующими. В экспериментах по изменению уровня экспрессии миозинов с ядерной локализацией показано, что нокаун миозина IC не влияет на скорость транскрипции в клетках U2OS [94]. Нокаун миозина VI также не останавливает полностью транскрипцию [100], что позволяет предположить как минимум частичную взаимозаменяемость миозинов на различных этапах процесса транскрипции.

ДИНАМИКА ХРОМАТИНА

Хроматин в ядре постоянно перемещается на короткие (менее 0.2 мкм) и, реже, длинные (более 0.5 мкм) расстояния [16]. Большие перемещения хроматина связаны с его глобальной реорганизацией при дифференцировке клеток, а также предшествуют репарации ДНК [101, 102]. Кроме непосредственного участия в регуляции транскрипции, актиновые филаменты и молекулы миозинов также поддерживают общую архитектуру генома, передвигая участки хроматина и даже целые хромосомы на расстояния до нескольких микрон. В качестве примеров можно привести миграцию хромосом от периферии к центру ядра при активации транскрипции на их участках [52]; передвижение локуса U2 мяРНК к тельцам Кахаля [49], перемещение белка Hsp70 к ядерным спеклам при индукции теплового шока [51] и релокализацию хромосом при сывороточном голодании [50]. В экспериментах по иммунопреципитации и глубокому секвенированию показано, что сайты связывания актлина разбросаны по всему геному человека и дрозофилы [87, 103].

Необходимость полимеризации ядерного актлина для перемещения хроматина на большие расстояния подтверждается рядом экспериментов с использованием ингибиторов полимеризации актлина [52], а также экспрессией неспособных к полимеризации мутантных форм данного белка [49, 51, 52, 66].

Известно также, что в фибробластах с нокаутом β -актина нарушается общая архитектура гетерохроматина, уменьшается размер ядра и меняется профиль экспрессии генов [75]. В более поздних работах прямо показано участие актлина и миозина 1С в передвижении хромосом в интерфазном ядре. Так, в клетках *S. cerevisiae* при активации транскрипции локус INO1 перемещается от центра ядра к периферии за счет направленного движения на относительно большие расстояния (свыше 500 нм). Это движение зависит от хроматин-ремоделирующих белков INO80 и SWR, а также от белков, запускающих полимеризацию актлина, таких как гомолог формина Bnr1, которые, вероятно, необходимы для создания пула коротких актиновых филаментов в ядре [16].

РЕПАРАЦИЯ ДНК

Репарация повреждений ДНК – еще один процесс, в котором участвуют актин и миозины ядра. В частности, они обеспечивают перемещение хромосом на относительно большие расстояния для формирования “репарационных фабрик” [101, 103].

Первые доказательства потенциального участия F-актина в репарации двухцепочечных разрывов ДНК были получены в экспериментах по

соосаждению ядерных экстрактов с очищенным полимерным актином, в которых обнаружили связывание с актином белков репарации ДНК, включая Ku80, Mre11 и Rad51 [104, 105].

На клетках дрозофилы удалось показать, что полимеризация ядерного актлина происходит при индукции двухцепочечных разрывов ДНК. В этом случае хроматин с индуцированными разрывами направленно передвигается к сайтам репарации, и это движение происходит по сети актиновых филаментов, которые собираются с помощью Atp2/3 в районе репарационных комплексов [56]. Моторами, перемещающими хроматин, служат ядерные миозины 1A, 1B и миозин V вместе со своим активатором Unc45, который приходит в сайты репарации с помощью белка структурной поддержки хромосом Smc5/6 [56].

В клетках млекопитающих картина участия актлина в процессах репарации ДНК выглядит значительно сложнее. Если двойные разрывы возникают в активно транскрибируемых генах, то они сначала собираются в кластеры и лишь затем происходит репарация по механизму гомологичной рекомбинации (HDR). Этот процесс происходит преимущественно в фазе G1 и зависит от активности комплекса MRN, формина 2 (FMN2) и комплекса LINC [55]. При возникновении разрывов в фазе G2 активируется Atp2/3-зависимый процесс полимеризации актлина, который способствует перемещению поврежденной ДНК в кластеры, что также обеспечивает их репарацию по механизму HDR вместо более распространенного механизма негомологичного соединения концов ДНК (non-homologous end joining – NHEJ) [106].

Индукция двухцепочечных разрывов ДНК цисплатином приводит к сверхэкспрессии миозина 1С и его связыванию с хроматином, а нокаут всех трех изоформ миозина 1С останавливает перемещение хромосом [107]. Миозин 1С также работает как мотор при репарации двухцепочечных разрывов по механизму HDR, когда гомологичным хромосомам необходимо вступить в контакт, чтобы создать матрицу для репарации [108].

Таким образом, внутриядерные актин и миозины играют важную роль в индукции механизма HDR для репарации двухцепочечных разрывов ДНК, подавляя NHEJ, что обеспечивает большую точность процесса репарации.

ОПУХОЛЕВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ

Известно, что в некоторых видах опухолей наблюдается сверхэкспрессия ядерных миозинов [109]. Основной моделью, в которой описана сверхэкспрессия ядерных миозинов, являются клетки рака предстательной железы, характеризующиеся сверхэкспрессией как миозина VI, так и изоформы А миозина 1С. Внутриядерный миозин VI

в клетках рака предстательной железы контролирует экспрессию рецептора андрогенов [110]. Нокдаун миозина VI приводит к снижению уровня экспрессии ряда андрогензависимых генов. Такая же картина характерна для клеток рака молочной железы, в которых нокдаун гена *MYOVI* приводит к снижению уровня экспрессии генов, зависимых от рецептора эстрогенов [94].

Изоформа А миозина 1С, тканеспецифичная в отличие от двух других изоформ этого белка, экспрессируется в нормальной ткани почек, надпочечников, поджелудочной железы и яичников [111]. Анализ экспрессии изоформы А в клеточных линиях рака предстательной железы, проведенный в нашей лаборатории, показал, что повышение уровня экспрессии мРНК данной изоформы можно детектировать даже при соотношении нормальных и опухолевых клеток предстательной железы 1: 1000, что позволяет использовать ее в качестве маркера рака предстательной железы даже в образцах с малым количеством клеток или в образцах с большим количеством стромального компонента [102]. Также нами показано повышение уровня экспрессии изоформы А в клинических образцах рака предстательной железы, что позволяет достоверно отличить не только опухолевый процесс от реактивной доброкачественной гиперплазии предстательной железы, но и различить стадии опухоли, что открывает новые перспективы в использовании данной изоформы в качестве диагностического и прогностического маркера [59]. В онкогенезе принимают участие и другие ядерные миозины. Так, сверхэкспрессия миозина V (*MYO5A*) показана при колоректальном раке [60], а сверхэкспрессия миозина X характерна для клеток рака молочной железы [61, 62].

С другой стороны, ядерные миозины могут, напротив, действовать как супрессоры опухолевых процессов, например миозин XVIII при колоректальном раке [112], а также немышечный миозин IIА в различных плоскоклеточных карциномах [113].

Процессы, происходящие внутри ядра, также зависят от его морфологии и положения в клетке. В качестве примера такой зависимости можно привести деление эпителиальных клеток, которое может произойти только после транслокации ядра к апикальной поверхности клетки, а также различные процессы дифференцировки, в которых изменение профиля экспрессии генов происходит в ответ на изменение морфологии ядра. Морфология и положение ядра в клетке также зависит от актиновых филаментов, которые образуют особые околядерные структуры — перинуклеарную шапочку и TAN-линии.

МОРФОЛОГИЯ ОКОЛЯДЕРНОГО АКТИНА

Специальная сеть актиновых филаментов вокруг ядра организована в структуры, которые связывают цитоскелет в цитоплазме и хроматин в ядре. Первой такой структурой являются трансмембранные ассоциированные с актином нити (*transmembrane actin-associated nuclear lines*, TAN lines). Они представляют собой тонкие несократимые актиновые нити вокруг ядра, которые связаны с внутренней ядерной мембраной через LINC-комплекс. TAN-нити взаимодействуют со многими белками, включая торзин А, эмерин, Samp1, SUN1, ламины, LAP1, фасцин и белки ядерных пор [114–117]. Торзин А и LAP1 связывают ламины, SUN1 и несприн-2G со стороны ядра, тогда как FHOD1 и фасцин локализуются на цитоплазматической стороне ядерной оболочки и работают как адапторы для связывания несприна-2G с актином [115, 118].

Вторая структура, которая формирует околядерный актин, — перинуклеарная актиновая шапочка (*perinuclear actin cap*). Актиновая шапочка отличается от TAN-нитей присутствием фосфорилированного миозина и способностью к сокращению. В фибробластах и эндотелиальных клетках актиновые нити перинуклеарной актиновой шапочки вытягиваются вдоль длинной оси клетки и ориентируют ядро в направлении ее миграции. Такие филаменты связаны с ядерной оболочкой через несприн-2 и на каждом конце связаны с фокальными контактами [119–121]. Перинуклеарную актиновую шапочку можно увидеть и в 3D культуре, например, в клетках эпителия молочной железы, где ядра имеют глубокие инвагинации в местах прикрепления актиновых филаментов к ядерной оболочке [122]. Для организации перинуклеарной актиновой шапочки необходимо скоординированное взаимодействие множества белков, ключевые из которых филамин А и рефилин В [123]. Ось “филамин–рефилин” особенно важна для передачи сигналов об изменении формы клетки в процессе формирования скелетных тканей [124]. Для формирования актиновой шапочки, по-видимому, также необходимо взаимодействие ее адапторных белков с белками ядерной ламины, так как клетки с нокаутом ламина А/С не образуют актиновой шапочки [121]. По-видимому, перинуклеарная актиновая шапочка играет ключевую роль в каскадах механохимического сопряжения. Остается непонятным, являются ли TAN-линии и перинуклеарная актиновая шапочка производными одной и той же структуры и имеют ли они общие регуляторные белки.

ОКОЛОЯДЕРНЫЕ АКТИНОВЫЕ СТРУКТУРЫ УЧАСТВУЮТ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ФОРМЫ И ПОЛОЖЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ЯДРА

В процессе миграции внутри организма клеткам часто приходится менять свою форму, в частности вытягиваться и сжиматься. Классическим примером клеток, вынужденных мигрировать в узком пространстве, служат нейтрофилы, проползающие через эндотелиальные и эпителиальные барьеры, и опухолевые клетки в процессе метастазирования. Если клетке необходимо мигрировать в узком канале, то ее ядро должно быть деформировано. Существуют два механизма проталкивания ядра. В LINC-зависимом механизме фибробласты сжимают свое ядро с помощью актомиозинового сокращения на переднем крае клетки, проталкивая его через узкое место. В этом случае несприн-2 накапливается перед ядром и координирует формирование бочонкоподобной структуры из актиновых филаментов, которые сжимают ядро и проталкивают его [125]. В случае LINC-независимого механизма происходит актомиозиновое сокращение на заднем крае клетки, в результате чего ядро также выталкивается вперед, однако в этом случае не наблюдается сокращение актиновых структур вокруг ядра [126].

Если к клетке приложить локальное усилие в виде растяжения или сдвига, то в ответ можно увидеть очень быструю реорганизацию околоядерного актина, формирующего кольцо. Этот процесс, описанный как минимум в эпителиальных клетках, зависит от белка Inf2 (inverted formin2) и называется CAAR (calcium-mediated actin reset) [127, 128]. Его можно запустить через выход ионов кальция из эндоплазматического ретикула в цитоплазму по Piezo1-зависимому механизму [128]. В клетках эндотелия перестройка актина вокруг ядра зависит от эмерина и начинается с передислокации этого белка с внутренней ядерной мембраны на внешнюю [129]. Такой клеточный ответ приводит к уменьшению количества гетерохроматина и быстрому снижению жесткости ядра, что можно рассматривать как способ защиты генома от механических повреждений [128]. С другой стороны, быстрое циклическое растяжение-сжатие мезенхимальных стволовых клеток, напротив, приводит к разобшению ядра и цитоплазматического цитоскелета через подавление транскрипции и фосфорилирование SUN2 – ключевого компонента комплекса LINC [130]. До сих пор сложно собрать в единую картину процессы, которые происходят в самом ядре в ответ на механическое растяжение/сжатие, однако понятно, что большинство из них связано с перестройкой актомиозиновых комплексов.

Еще одна важная функция сети актиновых филаментов – определение правильного положения ядра клетки в соответствии с текущим

физиологическим состоянием. Яркий пример этой функции – перемещение ядер в клетках псевдомногослойного эпителия, где митоз возможен, только если ядро с помощью стресс-фибрилл переходит из базальной части клетки в апикальную. Еще один пример клеток, в которых положение ядра зависит от актомиозинового сокращения, – фоторецепторы сетчатки и клетки заднего мозга *Danio rerio* [131, 132]. Движение ядра в клетках заднего мозга зависит от активации RhoA-ROCK-киназного каскада, тогда как в сетчатке ведущую роль играет нуклеация актиновых филаментов с помощью формин-подобного белка 3 (formin-like protein 3) [133, 134]. В обоих случаях сеть полимеризующихся актиновых филаментов выталкивает ядро к апикальной поверхности клетки. По сходному механизму происходит движение ядра в клетках зачатка крыла у дрозофилы, где белки Diaphanos (ортолог белка mDia) и ROK (активатор миозина) принимают участие в выталкивании ядра к апикальной поверхности [135]. Осциляция ядер между апикальной и базальной поверхностью клетки описана также на модели фотоцитов сетчатки мыши [136]. Таким образом, в клетках многоядерного эпителия разных организмов движение ядра к апикальной поверхности происходит за счет актомиозинового сокращения и полимеризации актиновых филаментов с участием форминов.

В многоядерных мышечных клетках в процессе формирования миофибриллы происходит перемещение ядер от центра клетки к периферии. В этом случае актиновые филаменты стимулируют образование сшивок из десмина, которые стягивают миофибриллы и помогают выталкивать ядра к периферии клетки [137, 138]. В клетках-няньках растущего ооцита *Drosophila melanogaster* актиновые стресс-фибриллы связываются со структурами перинуклеарного актина и с помощью белка Cheerio (ортолог филамина А) фиксируют ядро, не давая ему перекрывать кольцевые каналы, питающие ооцит [139].

Позиционирование ядра в клетках является активным процессом, который регулируется через систему микротрубочек и микрофиламентов. Для связи ядерной оболочки с микротрубочками используется динеин, а с микрофиламентами – комплекс LINC, в состав которого входят белки SUN (или их ортологи), связанные с внутренней ядерной мембраной и KASH, связанные с наружной ядерной мембраной [140].

В распластанных на субстрате фибробластах перемещение ядра сопряжено с ретроградным током актина и смещение ядра назад достигается через стимуляцию актомиозинового сокращения с помощью cdc42/MRCK. Интересно, что в процессе взаимной реориентации ядра и центросомы последняя должна оставаться малоподвижной, за что отвечает система микротрубочек [141]. Процесс перемещения ядра начинается с натяжения

трансмембранных актинсвязанных нитей (TAN), которые обеспечивают ретроградное смещение ядра [114–117]. Таким образом, предложена схема, согласно которой компоненты TAN-line комплекса фибробластов вместе с белком внутренней ядерной мембраны SUN2 отвечают за движение ядра назад, тогда как движение ядра вперед по направлению движения клетки зависит от работы микротрубочковых моторов и белка SUN1 [141]. В обоих случаях центральным адапторным элементом для связи цитоскелета с внутренней ядерной мембраной (с белками SUN) служит белок несприн-2G.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

За последние 20 лет исследование актина и миозинов в клеточном ядре, их локализации и функций в нормальных и опухолевых клетках получило активное развитие. Резюмируя достижения в этой области, следует сказать, что функции молекул актина и миозина в ядре, по-видимому, совершенно отличны от функций этих белков в цитоплазме и часто не связаны с механической работой. Большой интерес представляет вопрос о необходимости взаимодействия актиновых филаментов и миозиновых моторов для выполнения специфических ядерных функций. До сих пор не существует прямых наблюдений, доказывающих присутствие в ядре актомиозиновых комплексов, аналогичных комплексам, которые формируются в цитоплазме. Остается неясным, могут ли молекулы миозинов выполнять специфические функции в транскрипции и движении хромосом без участия полимерного и мономерного актина, и могут ли миозины в ядре работать как сигнальные молекулы.

Еще одну проблему, которую предстоит решить, представляет поиск новых методов выяснения функций ядерных миозинов. В этом случае методы генетического нокдауна и нокаута не позволяют получить определенные результаты, так как разные формы миозинов в ядре компенсируют друг друга, по крайней мере частично. Кроме того, пока не удалось провести нокдаун/нокаут или ингибирование молекул миозина только в ядре, не затронув цитоплазматическую фракцию белка.

Мутации, связанные с нарушением структуры и функций внутриядерного актина/миозинов, лежат в основе некоторых наследственных миопатий и нейропатий. В частности, появление длинных нитевидных филаментов в ядре показано при немалиновой миопатии [142] и болезни Хантингтона, где аномальная экспрессия хантингтина, по-видимому, стабилизирует такие филаменты [143]. Кроме того, описано появление стабильных актиновых филаментов в ядре стареющих нейронов [144]. Непонятно, связано ли появление таких структур с причиной заболеваний, или скорее это их следствие, однако и в этом случае очевидно, что

функции актиновых филаментов в ядре не связаны с сократимостью клеток, но имеют отношение к транскрипции и динамике хроматина. Таким образом, изучение механизмов формирования актиновых филаментов и их роли в клетке поможет пролить свет на патогенез многих заболеваний.

Поэтому наиболее перспективным направлением изучения функций актина и миозина остается детальный анализ динамического равновесия этих белков между ядром и цитоплазмой в нормальных и патологических процессах.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-24-00714).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vreugde S., Ferrai C., Miluzio A., Hauben E., Marchisio P.C., Crippa M.P., Bussi M., Biffo S. (2006) Nuclear myosin VI enhances RNA polymerase II dependent transcription. *Mol. Cell.* **23**(5), 749–755.
2. Pollard T.D. (2016) Actin and actin-binding proteins. *Cold Spring. Harb. Perspect. Biol.* **8**(8), a018226.
3. Dopie J., Skarp K.P., Kaisa Rajakylä E., Tanhuanpää K., Vartiainen M.K. (2012) Active maintenance of nuclear actin by importin 9 supports transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **109**(9), E544–552.
4. Hyrskyluoto A., Vartiainen M.K. (2020) Regulation of nuclear actin dynamics in development and disease. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **64**, 18–24.
5. Plessner M., Grosse R. (2019) Dynamizing nuclear actin filaments. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **56**, 1–6.
6. Olave I.A., Reck-Peterson S.L., Crabtree G.R. (2002) Nuclear actin and actin-related proteins in chromatin remodeling. *Annu. Rev. Biochem.* **71**(1), 755–781.
7. Cook A.W., Gough R.E., Toseland C.P. (2020) Nuclear myosins – roles for molecular transporters and anchors. *J. Cell. Sci.* **133**(11), jcs242420.
8. de Lanerolle P. (2012) Nuclear actin and myosins at a glance. *J. Cell. Sci.* **125**(21), 4945–4949.
9. Fomproix N., Percipalle P. (2004) An actin-myosin complex on actively transcribing genes. *Exp. Cell. Res.* **294**(1), 140–148.
10. Baarlink C., Plessner M., Sherrard A., Morita K., Misu S., Virant D., Kleinschnitz E.-M., Harniman R., Alibhai D., Baumeister S., Miyamoto K., Endesfelder U., Kaidi A., Grosse R. (2017) A transient pool of nuclear F-actin at mitotic exit controls chromatin organization. *Nat. Cell. Biol.* **19**(12), 1389–1399.
11. Belin B.J., Cimini B.A., Blackburn E.H., Mullins R.D. (2013) Visualization of actin filaments and monomers in somatic cell nuclei. *Mol. Biol. Cell.* **24**(7), 982–994.
12. Belin B.J., Lee T., Mullins R.D. (2015) DNA damage induces nuclear actin filament assembly by formin-2 and spire-1/2 that promotes efficient DNA repair. *Elife.* **4**, e11935

13. Barth R., Bystricky K., Shaban H.A. (2020) Coupling chromatin structure and dynamics by live super-resolution imaging. *Sci. Adv.* **6**(27), eaaz2196.
14. Maly I.V., Hofmann W.A. (2020) Myosins in the nucleus. In: *Myosins: A Superfamily of Molecular Motors*. Ed Coluccio L.M. Cham: Springer, pp. 199–231.
15. Venit T., El Said N.H., Mahmood S.R., Percipalle P. (2021) A dynamic actin-dependent nucleoskeleton and cell identity. *J. Biochem.* **169**(3), 243–257.
16. Wang A., Kolhe J.A., Gioacchini N., Baade I., Briehner W.M., Peterson C.L., Freeman B.C. (2020) Mechanism of long-range chromosome motion triggered by gene activation. *Dev. Cell.* **52**(3), 309–320.
17. Chatterjee N., Walker G.C. (2017) Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ. Mol. Mutagen.* **58**(5), 235–263.
18. Mahmood S.R., El Said N.H., Percipalle P. (2022) The role of nuclear actin in genome organization and gene expression regulation during differentiation. *Results Probl. Cell Differ.* **70**, 607–624.
19. Wong X., Loo T.H., Stewart C.L. (2021) LINC complex regulation of genome organization and function. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **67**, 130–141.
20. Janin A., Bauer D., Ratti F., Millat G., Méjat A. (2017) Nuclear envelopathies: a complex LINC between nuclear envelope and pathology. *Orphanet J. Rare Dis.* **12**(1), 147.
21. Fiore A.P.Z.P., Spencer V.A., Mori H., Carvalho H.F., Bisell M.J., Bruni-Cardoso A. (2017) Laminin-111 and the level of nuclear actin regulate epithelial quiescence via exportin-6. *Cell. Rep.* **19**(10), 2102–2115.
22. Stuken T. (2003) Exportin 6: a novel nuclear export receptor that is specific for profilin-actin complexes. *EMBO J.* **22**(21), 5928–5940.
23. Bamburg J.R., Wiggan O.P. (2002) ADF/cofilin and actin dynamics in disease. *Trends Cell Biol.* **12**(12), 598–605.
24. Pendleton A., Pope B., Weeds A., Koffer A. (2003) Latrunculin B or ATP depletion induces cofilin-dependent translocation of actin into nuclei of mast cells. *J. Biol. Chem.* **278**(16), 14394–14400.
25. Dopie J., Rajakylä E.K., Joensuu M.S., Huet G., Ferrantelli E., Xie T., Jäälinoja H., Jokitalo E., Vartiainen M.K. (2015) Genome-wide RNAi screen for nuclear actin reveals a network of cofilin regulators. *J. Cell Sci.* **128**(13), 2388–2400.
26. Borkúti P., Kristó I., Szabó A., Bajusz C., Kovács Z., Réthi-Nagy Z., Lipinszki Z., Lukácsovich T., Bogdan S., Vilmos P. (2022) Parallel import mechanisms ensure the robust nuclear localization of actin in *Drosophila*. *Front. Mol. Biosci.* **9**, 963635.
27. Misu S., Takebayashi M., Miyamoto K. (2017) Nuclear actin in development and transcriptional reprogramming. *Front. Genet.* **8**, 27.
28. Kalo A., Kanter I., Shraga A., Sheinberger J., Tzemach H., Kinor N., Singer R.H., Lionnet T., Shav-Tal Y. (2015) Cellular levels of signaling factors are sensed by β -actin alleles to modulate transcriptional pulse intensity. *Cell Rep.* **11**(3), 419–432.
29. Chatzifrangkeskou M., Pefani D., Eyres M., Vendrell I., Fischer R., Pankova D., O'Neill E. (2019) RASSF 1A is required for the maintenance of nuclear actin levels. *EMBO J.* **38**(16), e101168.
30. Görlich D., Seewald M.J., Ribbeck K. (2003) Characterization of Ran-driven cargo transport and the RanGTPase system by kinetic measurements and computer simulation. *EMBO J.* **22**(5), 1088–1100.
31. Vartiainen M.K. (2008) Nuclear actin dynamics – from form to function. *FEBS Lett.* **582**(14), 2033–2040.
32. Dzijak R., Yildirim S., Kahle M., Novák P., Hnilicova J., Venit T., Hozák P. (2012) Specific nuclear localizing sequence directs two myosin isoforms to the cell nucleus in calmodulin-sensitive manner. *PLoS One.* **7**(1), e30529.
33. Maly I.V., Hofmann W.A. (2016) Calcium-regulated import of myosin IC into the nucleus. *Cytoskeleton.* **73**(7), 341–350.
34. Gillespie P.G., Cyr J.L. (2002) Calmodulin binding to recombinant myosin-1c and myosin-1c IQ peptides. *BMC Biochem.* **3**(1), 31.
35. Lu Q., Li J., Ye F., Zhang M. (2015) Structure of myosin-1c tail bound to calmodulin provides insights into calcium-mediated conformational coupling. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **22**(1), 81–88.
36. Pruschy M., Ju Y., Spitz L., Carafoli E., Goldfarb D.S. (1994) Facilitated nuclear transport of calmodulin in tissue culture cells. *J. Cell Biol.* **127**(6), 1527–1536.
37. Hokanson D.E., Laakso J.M., Lin T., Sept D., Ostap E.M. (2006) Myo1c binds phosphoinositides through a putative pleckstrin homology domain. *Mol. Biol. Cell.* **17**(11), 4856–4865.
38. Ungricht R., Kutay U. (2015) Establishment of NE asymmetry-targeting of membrane proteins to the inner nuclear membrane. *Curr. Opin. Cell Biol.* **34**, 135–141.
39. Nevzorov I., Sidorenko E., Wang W., Zhao H., Vartiainen M.K. (2018) Myosin-1C uses a novel phosphoinositide-dependent pathway for nuclear localization. *EMBO Rep.* **19**(2), 290–304.
40. Majewski L., Nowak J., Sobczak M., Karatsai O., Havrylov S., Lenartowski R., Suszek M., Lenartowska M., Redowicz M.J. (2018) Myosin VI in the nucleus of neurosecretory PC12 cells: stimulation-dependent nuclear translocation and interaction with nuclear proteins. *Nucleus.* **9**(1), 125–141.
41. Hari-Gupta Y., Fili N., Dos Santos Á., Cook A.W., Gough R.E., Reed H.C.W., Wang L., Aaron J., Venit T., Wait E., Grosse-Berkenbusch A., Christof J., Gebhardt M., Percipalle P., Chew T.L., Martin-Fernandez M., Toseland C.P. (2020) Nuclear myosin VI regulates the spatial organization of mammalian transcription initiation. *Nat. Commun.* **13**(1), 1346.
42. Kneussel M., Sánchez-Rodríguez N., Mischak M., Heisler F.F. (2021) Dynein and muskellin control myosin VI delivery towards the neuronal nucleus. *iScience.* **24**(5), 102416.
43. Cameron R.S., Liu C., Mixon A.S., Pihkala J.P.S., Rahn R.J., Cameron P.L. (2007) Myosin16b: The COOH-tail region directs localization to the nucleus and overexpression delays S-phase progression. *Cell Motil. Cytoskeleton.* **64**(1), 19–48.
44. Hofmann W.A., Stojiljkovic L., Fuchsova B., Vargas G.M., Mavrommatis E., Philimonenko V., Kysela K., Goodrich J.A., Lessard J.L., Hope T.J., Hozak P., de Lanerolle P. (2004) Actin is part of pre-initiation complexes and is necessary for transcription by RNA polymerase II. *Nat. Cell. Biol.* **6**(11), 1094–1101.

45. Hu P., Wu S., Hernandez N. (2004) A role for β -actin in RNA polymerase III transcription. *Genes Dev.* **18**(24), 3010–3015.
46. Kukalev A., Nord Y., Palmberg C., Bergman T., Percipalle P. (2005) Actin and hnRNP U cooperate for productive transcription by RNA polymerase II. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **12**(3), 238–244.
47. Kotani T., Yasuda K., Ota R., Yamashita M. (2013) Cyclin B1 mRNA translation is temporally controlled through formation and disassembly of RNA granules. *J. Cell Biol.* **202**(7), 1041–1055.
48. Hari-Gupta Y., Fili N., dos Santos Á., Cook A.W., Gough R.E., Reed H.C.W., Wang L., Aaron J., Venit T., Wait E., Grosse-Berkenbusch A., Gebhardt J.C.M., Percipalle P., Chew T.L., Martin-Fernandez M., Toseland C.P. (2022) Myosin VI regulates the spatial organisation of mammalian transcription initiation. *Nat. Commun.* **13**(1), 1346.
49. Dundr M., Ospina J.K., Sung, M.H., John S., Upender M., Ried T., Hager G.L., Matera A.G. (2007) Actin-dependent intranuclear repositioning of an active gene locus *in vivo*. *J. Cell Biol.* **179**(6), 1095–1103.
50. Mehta I.S., Amira M., Harvey A.J., Bridger J.M. (2010) Rapid chromosome territory relocation by nuclear motor activity in response to serum removal in primary human fibroblasts. *Genome Biol.* **11**(1), R5.
51. Khanna N., Hu Y., Belmont A.S. (2014) HSP70 Transgene directed motion to nuclear speckles facilitates heat shock activation. *Curr. Biol.* **24**(10), 1138–1144.
52. Chuang C.H., Carpenter A.E., Fuchsova B., Johnson T., de Lanerolle P., Belmont A.S. (2006) Long-range directional movement of an interphase chromosome site. *Curr. Biol.* **16**(8), 825–831.
53. Baarlink C., Wang H., Grosse R. (2013) Nuclear actin network assembly by formins regulates the SRF coactivator MAL. *Science.* **340**(6134), 864–867.
54. Percipalle P., Fomproix N., Cavellán E., Voit R., Reimer G., Krüger T., Thyberg J., Scheer U., Grummt I., Östlund Farants A. (2006) The chromatin remodelling complex WSTF–SNF2h interacts with nuclear myosin I and has a role in RNA polymerase I transcription. *EMBO Rep.* **7**(5), 525–530.
55. Aymard F., Aguirrebengoa M., Guillou E., Javierre B.M., Bugler B., Arnould C., Rocher V., Iacovoni J.S., Biernacka A., Skrzypczak M., Ginalski K., Rowicka M., Fraser P., Legube G. (2017) Genome-wide mapping of long-range contacts unveils clustering of DNA double-strand breaks at damaged active genes. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **24**(4), 353–361.
56. Caridi C.P., D’Agostino C., Ryu T., Zapotoczny G., Delabaere L., Li X., Khodaverdian V.Y., Amaral N., Lin E., Rau A.R., Chiolo I. (2018) Nuclear F-actin and myosins drive relocalization of heterochromatic breaks. *Nature.* **559**(7712), 54–60.
57. Parisi N., Krasinska L., Harker B., Urbach S., Rossignol M., Camasses A., Dewar J., Morin N., Fisher D. (2017) Initiation of DNA replication requires actin dynamics and formin activity. *EMBO J.* **36**(21), 3212–3231.
58. Sarshad A., Sadeghifar F., Louvet E., Mori R., Böhm S., Al-Muzzaini B., Vintermist A., Fomproix N., Östlund A.K., Percipalle P. (2013) Nuclear myosin Ic facilitates the chromatin modifications required to activate rRNA gene transcription and cell cycle progression. *PLoS Genet.* **9**(3), e1003397.
59. Saidova A.A., Potashnikova D.M., Tvorogova A.V., Paklina O.V., Veliev E.I., Knyshtinsky G.V., Setdikova G.R., Rotin D.L., Maly I.V., Hofmann W.A., Vorobjev I.A. (2021) Myosin 1C isoform A is a novel candidate diagnostic marker for prostate cancer. *PLoS One.* **16**(5), e0251961.
60. Lan L., Han H., Zuo H., Chen Z., Du Y., Zhao W., Gu J., Zhang Z. (2010) Upregulation of myosin Va by Snail is involved in cancer cell migration and metastasis. *Int. J. Cancer.* **126**(1), 53–64.
61. Arjonen A., Kaukonen R., Ivaska J. (2011) Filopodia and adhesion in cancer cell motility. *Cell Adh. Migr.* **5**(5), 421–430.
62. Cao R., Chen J., Zhang X., Zhai Y., Qing X., Xing W., Zhang L., Malik Y.S., Yu H., Zhu X. (2014) Elevated expression of myosin X in tumours contributes to breast cancer aggressiveness and metastasis. *Br. J. Cancer.* **111**(3), 539–550.
63. Vartiainen M.K., Guettler S., Larjani B., Treisman R. (2007) Nuclear actin regulates dynamic subcellular localization and activity of the SRF cofactor MAL. *Science.* **316**(5832), 1749–1752.
64. Pawłowski R., Rajakylä E.K., Vartiainen M.K., Treisman R. (2010) An actin-regulated importin α/β -dependent extended bipartite NLS directs nuclear import of MRTF-A. *EMBO J.* **29**(20), 3448–3458.
65. Mouilleron S., Langer C.A., Guettler S., McDonald N.Q., Treisman R. (2011) Structure of a pentavalent G-actin • MRTF-A complex reveals how G-actin controls nucleocytoplasmic shuttling of a transcriptional coactivator. *Sci. Signal.* **4**(177), ra40.
66. Poser G., Treisman R. (2006) Actin’ together: serum response factor, its cofactors and the link to signal transduction. *Trends Cell Biol.* **16**(11), 588–596.
67. Esnault C., Stewart A., Gualdrini F., East P., Horswell S., Matthews N., Treisman R. (2014) Rho-actin signaling to the MRTF coactivators dominates the immediate transcriptional response to serum in fibroblasts. *Genes Dev.* **28**(9), 943–958.
68. Nishimoto N., Watanabe M., Watanabe S., Sugimoto N., Yugawa T., Ikura T., Koiwai O., Kiyono T., Fujita M. (2012) Heterocomplex formation by Arp4 and β -actin involved in integrity of the Brg1 chromatin remodeling complex. *J. Cell Sci.* **125**(16), 3870–3882.
69. Zhao K., Wang W., Rando O.J., Xue Y., Swiderek K., Kuo A., Crabtree G.R. (1998) Rapid and phosphoinositide-dependent binding of the SWI/SNF-like BAF complex to chromatin after T lymphocyte receptor signaling. *Cell.* **95**(5), 625–636.
70. Kapoor P., Chen M., Winkler D.D., Luger K., Shen X. (2013) Evidence for monomeric actin function in INO80 chromatin remodeling. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **20**(4), 426–432.
71. Kapoor P., Shen X. (2014) Mechanisms of nuclear actin in chromatin-remodeling complexes. *Trends Cell Biol.* **24**(4), 238–246.
72. Qi T., Tang W., Wang L., Zhai L., Guo L., Zeng X. (2011) G-actin participates in RNA polymerase II dependent transcription elongation by recruiting positive transcription elongation factor b (P-TEFb). *J. Biol. Chem.* **286**(17), 15171–15181.
73. Galarneau L., Nourani A., Boudreault A.A., Zhang Y., Héliot L., Allard S., Savard J., Lane W.S., Stillman D.J., Côté J. (2000) Multiple links between the NuA4 histone

- acetyltransferase complex and epigenetic control of transcription. *Mol. Cell.* **5**(6), 927–937.
74. Serebryanny L.A., Cruz, C.M., de Lanerolle P. (2016) A role for nuclear actin in HDAC1 and 2 regulation. *Sci. Rep.* **6**(1), 28460.
 75. Xie X., Almuzzaini B., Drou N., Kremb S., Yousif A., Farrants A.Ö., Gunsalus K., Percipalle P. (2018) β -Actin-dependent global chromatin organization and gene expression programs control cellular identity. *FASEB J.* **32**(3), 1296–1314.
 76. Grosse R., Vartiainen M.K. (2013) To be or not to be assembled: progressing into nuclear actin filaments. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **14**(11), 693–697.
 77. Plessner M., Melak M., Chinchilla P., Baarlink C., Grosse R. (2015) Nuclear F-actin formation and reorganization upon cell spreading. *J. Biol. Chem.* **290**(18), 11209–11216.
 78. Percipalle P. (2013) Co-transcriptional nuclear actin dynamics. *Nucleus.* **4**(1), 43–52.
 79. Wei M., Fan X., Ding M., Li R., Shao S., Hou Y., Meng S., Tang F., Li C., Sun, Y. (2020) Nuclear actin regulates inducible transcription by enhancing RNA polymerase II clustering. *Sci. Adv.* **6**(16), eaay6515.
 80. Percipalle P., Fomproix N., Kylberg K., Miralles F., Björkroth B., Daneholt B., Visa N. (2003) An actin–ribonucleoprotein interaction is involved in transcription by RNA polymerase II. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **100**(11), 6475–6480.
 81. Sjölander M., Björk P., Söderberg E., Sabri N., Östlund Farrants A.K., Visa N. (2005) The growing pre-mRNA recruits actin and chromatin-modifying factors to transcriptionally active genes. *Gen. Dev.* **19**(16), 1871–1884.
 82. Philimonenko V.V., Zhao J., Iben S., Dingová H., Kyselá K., Kahle M., Zentgraf H., Hofmann W.A., de Lanerolle P., Hozák P., Grummt I. (2004). Nuclear actin and myosin I are required for RNA polymerase I transcription. *Nat. Cell. Biol.* **6**(12), 1165–1172.
 83. Xie X., Percipalle P. (2018) An actin-based nucleoskeleton involved in gene regulation and genome organization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **506**(2), 378–386.
 84. Sarshad A.A., Corcoran M., Al-Muzzaini B., Borgonovo-Brandt L., Von Euler A., Lamont D., Visa N., Percipalle P. (2014) Glycogen synthase kinase (GSK) β phosphorylates and protects nuclear myosin 1c from proteasome-mediated degradation to activate rDNA transcription in early G1 cells. *PLoS Genet.* **10**(6), e1004390.
 85. Viita T., Kyheröinen S., Prajapati B., Virtanen J., Frilander M.J., Varjosalo M., Vartiainen M.K. (2019) Nuclear actin interactome analysis links actin to KAT14 histone acetyl transferase and mRNA splicing. *J. Cell Sci.* **132**(8), jcs226852.
 86. Spencer V.A., Costes S., Inman J.L., Xu R., Chen J., Henzel M.J., Bissell M.J. (2011) Depletion of nuclear actin is a key mediator of quiescence in epithelial cells. *J. Cell Sci.* **124**(1), 123–132.
 87. Almuzzaini B., Sarshad A.A., Rahmanto A.S., Hansson M.L., Von Euler A., Sangfelt O., Visa N., Farrants A.Ö., Percipalle P. (2016) In β -actin knockouts, epigenetic reprogramming and rDNA transcription inactivation lead to growth and proliferation defects. *FASEB J.* **30**(8), 2860–2873.
 88. Yoo Y., Wu X., Guan J.L. (2007) A novel role of the actin-nucleating Arp2/3 complex in the regulation of RNA polymerase II-dependent transcription. *J. Biol. Chem.* **282**(10), 7616–7623.
 89. Wu X., Yoo Y., Okuhama N.N., Tucker P.W., Liu G., Guan J.L. (2006) Regulation of RNA-polymerase-II-dependent transcription by N-WASP and its nuclear-binding partners. *Nat. Cell. Biol.* **8**(7), 756–763.
 90. Miyamoto K., Teperek M., Yusa K., Allen G.E., Bradshaw C.R., Gurdon J.B. (2013) Nuclear Wave1 is required for reprogramming transcription in oocytes and for normal development. *Science.* **341**(6149), 1002–1005.
 91. Xia P., Wang S., Huang G., Zhu P., Li M., Ye B., Du Y., Fan Z. (2014) WASH is required for the differentiation commitment of hematopoietic stem cells in a c-Myc-dependent manner. *J. Exp. Med.* **211**(10), 2119–2134.
 92. Vintermist A., Böhm S., Sadeghifar F., Louvet E., Mansén A., Percipalle P., Östlund Farrants A.K. (2011) The chromatin remodelling complex B-WICH changes the chromatin structure and recruits histone acetyl-transferases to active rRNA genes. *PLoS One.* **6**(4), e19184.
 93. Almuzzaini B., Sarshad A.A., Farrants A.K.Ö., Percipalle P. (2015) Nuclear myosin I contributes to a chromatin landscape compatible with RNA polymerase II transcription activation. *BMC Biol.* **13**(1), 35.
 94. Fili N., Hari-Gupta Y., dos Santos Á., Cook A., Poland S., Ameer-Beg S.M., Parsons M., Toseland C.P. (2017) NDP52 activates nuclear myosin VI to enhance RNA polymerase II transcription. *Nat. Commun.* **8**(1), 1871.
 95. Fili N., Hari-Gupta Y., Aston B., dos Santos Á., Gough R.E., Alamad B., Wang L., Martin-Fernandez M.L., Toseland C.P. (2020) Competition between two high- and low-affinity protein-binding sites in myosin VI controls its cellular function. *J. Biol. Chem.* **295**(2), 337–347.
 96. Cook A., Hari-Gupta Y., Toseland C.P. (2018) Application of the SSB biosensor to study in vitro transcription. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **496**(3), 820–825.
 97. Zorca C.E., Kim L.K., Kim Y.J., Krause M.R., Zenklusen D., Spilianakis C.G., Flavell R.A. (2015) Myosin VI regulates gene pairing and transcriptional pause release in T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **112**(13), E1587–E1593.
 98. Puri C., Chibalina M.V., Arden S.D., Kruppa A.J., Kendrick-Jones J., Buss F. (2010) Overexpression of myosin VI in prostate cancer cells enhances PSA and VEGF secretion, but has no effect on endocytosis. *Oncogene.* **29**(2), 188–200.
 99. Loikkanen I., Toljamo K., Hirvikoski P., Väisänen T., Paa-vonen T.K., Vaarala M.H. (2009) Myosin VI is a modulator of androgen-dependent gene expression. *Oncol. Rep.* **22**(5), 991–995.
 100. Venit T., Dzajak R., Kalendová A., Kahle M., Rohožková J., Schmidt V., Rüllicke T., Rathkolb B., Hans W., Bohla A., Eickelberg O., Stoeger T., Wolf E., Yildirim A.Ö., Gailus-Durner V., Fuchs H., de Angelis M.H., Hozák P. (2013) Mouse nuclear myosin I knock-out shows interchangeability and redundancy of myosin isoforms in the cell nucleus. *PLoS One.* **8**(4), e61406.
 101. Mehta I. S., Kulashreshtha M., Chakraborty S., Kolthur-Seetharam U., Rao B.J. (2013) Chromosome territories reposition during DNA damage-repair response. *Genome Biol.* **14**(12), R135.
 102. Saidova A.A., Potashnikova D.M., Tvorogova A.V., Maly I.V., Hofmann W.A., Vorobjev I.A. (2018) Specific and reliable detection of myosin 1C isoform A by RTqPCR in prostate cancer cells. *Peer J.* **6**, e5970.

103. Fatakia S.N., Kulashreshtha M., Mehta I.S., Rao B.J. (2017) Chromosome territory relocation paradigm during DNA damage response: some insights from molecular biology to physics. *Nucleus*. **8**(5), 449–460.
104. Sokolova M., Moore H.M., Prajapati B., Dopie J., Meriläinen L., Honkanen M., Matos R.C., Poukkula M., Hietakangas V., Vartiainen M.K. (2018) Nuclear actin is required for transcription during *Drosophila* oogenesis. *iScience*. **9**, 63–70.
105. Andrin C., McDonald D., Attwood K.M., Rodrigue A., Ghosh S., Mirzayans R., Masson J.Y., Dellaire G., Hendzel M.J. (2012) A requirement for polymerized actin in DNA double-strand break repair. *Nucleus*. **3**(4), 384–395.
106. Schrank B.R., Aparicio T., Li Y., Chang W., Chait B.T., Gundersen G.G., Gottesman M.E., Gautier J. (2018) Nuclear ARP2/3 drives DNA break clustering for homology-directed repair. *Nature*. **559**(7712), 61–66.
107. Kulashreshtha M., Mehta I.S., Kumar P., Rao B.J. (2016) Chromosome territory relocation during DNA repair requires nuclear myosin I recruitment to chromatin mediated by γ -H2AX signaling. *Nucl. Acids Res.* **44**(17), 8272–8291.
108. Evdokimova V.N., Gandhi M., Nikitski A.V., Bakkenist C.J., Nikiforov Y.E. (2018) Nuclear myosin/actin-motored contact between homologous chromosomes is initiated by ATM kinase and homology-directed repair proteins at double-strand DNA breaks to suppress chromosome rearrangements. *Oncotarget*. **9**(17), 13612–13622.
109. Li Y.R., Yang W.X. (2016) Myosins as fundamental components during tumorigenesis: diverse and indispensable. *Oncotarget*. **7**(29), 46785–46812.
110. Dunn T. A., Chen S., Fait D.A., Hicks J.L., Platz E.A., Chen Y., Ewing C.M., Sauvageot J., Isaacs W.B., De Marzo A.M., Luo J. (2006) A novel role of myosin VI in human prostate cancer. *Am.J. Pathol.* **169**(5), 1843–1854.
111. Ihnatovych I., Sielski N.L., Hofmann, W.A. (2014) Selective expression of myosin IC isoform A in mouse and human cell lines and mouse prostate cancer tissues. *PLoS One*. **9**(9), e108609.
112. Nakano T., Tani M., Nishioka M., Kohno T., Otsuka A., Ohwada S., Yokota J. (2005) Genetic and epigenetic alterations of the candidate tumor-suppressor gene MYO18B, on chromosome arm 22q, in colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. **43**(2), 162–171.
113. Schramek D., Sendoel A., Segal J.P., Beronja S., Heller E., Oristian D., Reva B., Fuchs E. (2014) Direct *in vivo* RNAi screen unveils myosin IIa as a tumor suppressor of squamous cell carcinomas. *Science*. **343**(6168), 309–313.
114. Borrego-Pinto J., Jegou T., Osorio D.S., Auradé F., Górnácz M., Koch B., Mattaj I.W., Gomes E.R. (2012) Samp1 is a component of TAN lines and is required for nuclear movement. *J. Cell Sci.* **125**(5), 1099–1105.
115. Jayo A., Malboubi M., Antoku S., Chang W., Ortiz-Zapater E., Groen C., Pfisterer K., Tootle T., Charras G., Gundersen G.G., Parsons M. (2016) Fascin regulates nuclear movement and deformation in migrating cells. *Dev. Cell*. **38**(4), 371–383.
116. Saunders C.A., Harris N.J., Willey P.T., Woolums B.M., Wang Y., McQuown A.J., Schoenhofen A., Worman H.J., Dauer W.T., Gundersen G.G., Luxton G.W.G. (2017) Tor-1A controls TAN line assembly and the retrograde flow of dorsal perinuclear actin cables during rearward nuclear movement. *J. Cell Biol.* **216**(3), 657–674.
117. Chang W., Folker E.S., Worman H.J., Gundersen G.G. (2013) Emerin organizes actin flow for nuclear movement and centrosome orientation in migrating fibroblasts. *Mol. Biol. Cell*. **24**(24), 3869–3880.
118. Kutscheidt S., Zhu R., Antoku S., Luxton G.W.G., Stajlar I., Fackler O.T., Gundersen G.G. (2014) FHOD1 interaction with nesprin-2G mediates TAN line formation and nuclear movement. *Nat. Cell Biol.* **16**(7), 708–715.
119. Maninová M., Vomastek T. (2016) Dorsal stress fibers, transverse actin arcs, and perinuclear actin fibers form an interconnected network that induces nuclear movement in polarizing fibroblasts. *FEBS J.* **283**(20), 3676–3693.
120. Khatau S.B., Hale C.M., Stewart-Hutchinson P.J., Patel M.S., Stewart C.L., Searson P.C., Hodzic D., Wirtz D. (2009) A perinuclear actin cap regulates nuclear shape. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **106**(45), 19017–19022.
121. Kim J.K., Louhghalam A., Lee G., Schafer B.W., Wirtz D., Kim D.H. (2017) Nuclear lamin A/C harnesses the perinuclear apical actin cables to protect nuclear morphology. *Nat. Commun.* **8**(1), 2123.
122. Jorgens D.M., Inman J.L., Wojcik M., Robertson C., Palsdottir H., Tsai W.T., Huang H., Bruni-Cardoso A., López C.S., Bissell M.J., Xu K., Auer M. (2016) Deep nuclear invaginations linked to cytoskeletal filaments: integrated bioimaging of epithelial cells in 3D culture. *J. Cell Sci.* **130**(1), 177–189.
123. Gay O., Nakamura F., Baudier J. (2011) Refilin holds the cap. *Commun. Integr. Biol.* **4**(6), 791–795.
124. Baudier J., Jenkins Z.A., Robertson S.P. (2018) The filamin-B–refilin axis – spatiotemporal regulators of the actin-cytoskeleton in development and disease. *J. Cell Sci.* **131**(8), jcs213959.
125. Wu J., Kent I.A., Shekhar N., Chancellor T.J., Mendonca A., Dickinson R.B., Lele T.P. (2014) Actomyosin pulls to advance the nucleus in a migrating tissue cell. *Biophys. J.* **106**(1), 7–15.
126. Thiam H.R., Vargas P., Carpi N., Crespo C.L., Raab M., Terriac E., King M.C., Jacobelli J., Alberts A.S., Stradal T., Lennon-Dumenil A.M., Piel M. (2016) Perinuclear Arp2/3-driven actin polymerization enables nuclear deformation to facilitate cell migration through complex environments. *Nat. Commun.* **7**(1), 10997.
127. Shao X., Li Q., Mogilner A., Bershadsky A.D. Shivashankar G.V. (2015) Mechanical stimulation induces formin-dependent assembly of a perinuclear actin rim. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **112**(20), E2595–E2601.
128. Wales P., Schuberth C.E., Aufschnaiter R., Fels J., García-Aguilar I., Janning A., Dlugos C.P., Schäfer-Herte M., Klingner C., Wälte M., Kuhlmann J., Menis E., Hockaday Kang L., Maier K.C., Hou W., Russo A., Higgs H.N., Pavenstädt H., Vogl T., Wedlich-Söldner R. (2016) Calcium-mediated actin reset (CaAR) mediates acute cell adaptations. *Elife*. **5**, e19850.
129. Le H.Q., Ghatak S., Yeung C.Y.C., Tellkamp F., Gün- schmann C., Dieterich C., Yeroslaviz A., Habermann B., Pombo A., Niessen C.M., Wickström S.A. (2016) Mechanical regulation of transcription controls Polycomb-mediated gene silencing during lineage commitment. *Nat. Cell Biol.* **18**(8), 864–875.
130. Gilbert H.T.J., Mallikarjun V., Dobre O., Jackson M.R., Pedley R., Gilmore A.P., Richardson S.M., Swift J. (2019) Nuclear decoupling is part of a rapid protein-level cellular

- response to high-intensity mechanical loading. *Nat. Commun.* **10**(1), 4149.
131. Norden C., Young S., Link B.A., Harris W.A. (2009) Actomyosin is the main driver of interkinetic nuclear migration in the retina. *Cell.* **138**(6), 1195–1208.
 132. Strzyz P.J., Lee H.O., Sidhaye J., Weber I.P., Leung L.C., Norden C. (2015) Interkinetic nuclear migration is centrosome independent and ensures apical cell division to maintain tissue integrity. *Dev. Cell.* **32**(2), 203–219.
 133. Yanakieva I., Erzberger A., Matejčić M., Modes C.D., Norden C. (2019) Cell and tissue morphology determine actin-dependent nuclear migration mechanisms in neuroepithelia. *J. Cell Biol.* **218**(10), 3272–3289.
 134. Lahne M., Li J., Marton R.M., Hyde D.R. (2015) Actin-cytoskeleton- and rock-mediated INM are required for photoreceptor regeneration in the adult zebrafish retina. *J. Neurosci.* **35**(47), 15612–15634.
 135. Kirkland N.J., Yuen A.C., Tozluoglu M., Hui N., Paluch E.K., Mao Y. (2020) Tissue mechanics regulate mitotic nuclear dynamics during epithelial development. *Curr. Biol.* **30**(13), 2419–2432.e4.
 136. Yu J., Lei K., Zhou M., Craft C.M., Xu G., Xu T., Zhuang Y., Xu R., Han M. (2011) KASH protein Syne-2/Nesprin-2 and SUN proteins SUN1/2 mediate nuclear migration during mammalian retinal development. *Hum. Mol. Genet.* **20**(6), 1061–1073.
 137. Roman W., Martins J.P., Carvalho F.A., Voituriez R., Abella J.V.G., Santos N.C., Cadot B., Way M., Gomes E.R. (2017) Myofibril contraction and crosslinking drive nuclear movement to the periphery of skeletal muscle. *Nat. Cell Biol.* **19**(10), 1189–1201.
 138. Huelsmann S., Yläñne J., Brown, N.H. (2013) Filopodia-like actin cables position nuclei in association with perinuclear actin in *Drosophila* nurse cells. *Dev. Cell.* **26**(6), 604–615.
 139. Burke B. (2019) Chain reaction: LINC complexes and nuclear positioning. *F1000Res.* **8**, 136.
 140. Luxton G.W.G., Gomes E.R., Folker E.S., Vintinner E., Gundersen G.G. (2010) Linear arrays of nuclear envelope proteins harness retrograde actin flow for nuclear movement. *Science.* **329**(5994), 956–959.
 141. Zhu R., Antoku S., Gundersen G.G. (2017) Centrifugal displacement of nuclei reveals multiple LINC complex mechanisms for homeostatic nuclear positioning. *Curr. Biol.* **27**(20), 3097–3110.e5.
 142. Stenzel W., Preusse C., Allenbach Y., Pehl D., Junckerstorff R., Heppner F.L., Nolte K., Aronica E., Kana V., Rushing E., Schneider U., Claeys K.G., Benveniste O., Weis J., Goebel H.H. (2015) Nuclear actin aggregation is a hallmark of anti-synthetase syndrome-induced dysimmune myopathy. *Neurology.* **84**, 1346–1354.
 143. Munsie L., Caron N., Atwal R.S., Marsden I., Wild E.J., Bamberg J.R., Tabrizi S.J., Truant R. (2011) Mutant huntingtin causes defective actin remodeling during stress: defining a new role for transglutaminase 2 in neurodegenerative disease. *Hum. Mol. Genet.* **20**, 1937–1951.
 144. Bamberg J.R., Wiggan O.P. (2002) ADF/cofilin and actin dynamics in disease. *Trends Cell. Biol.* **12**, 598–605.

WHAT ACTIN AND MYOSIN DO IN THE NUCLEUS: NEW FUNCTIONS OF THE WELL-KNOWN PROTEINS

A. A. Saidova^{1, *}, I. A. Vorobjev²

¹*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

²*Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

*e-mail: saidova@mail.bio.msu.ru

The functions of actin and its motor proteins myosins in the cytoplasm have been the subject of research for more than 100 years, but the existence and function of these proteins in the nucleus has been a matter of debate until recently. Recent data has clarified the role of actin and myosin molecules in controlling the dynamics of processes in the cell nucleus, chromatin organization and genome integrity. New microscopy techniques and the use of modified actin-binding probes have made it possible for the first time to directly visualize the polymerization of actin filaments in the nucleus of living cells. Here we discuss the processes that control the dynamic balance of actin and myosins between the nucleus and the cytoplasm, as well as the role of these proteins in the regulation of transcription, DNA repair, chromatin reorganization, tumor transformation and cell differentiation.

Keywords: actin, myosin 1C, myosin VI, transcription, DNA repair