

驱动蛋白KIF4A染色体定位的调控机制

程蓓蓓 闫鲁霞 黄百海 王秋宇 朱长军*

(天津师范大学生命科学学院, 天津市动植物抗性重点实验室, 天津 300387)

摘要 KIF4A是一类可以利用自身马达结构域水解ATP获取能量, 并沿着微管向其正极末端方向移动的分子马达。因其在细胞分裂过程中与染色体结合, 又称染色体驱动蛋白。KIF4A在细胞周期的不同时期都发挥重要作用。在有丝分裂间期, KIF4A与染色质结合, 稳定染色质结构。在有丝分裂早期细胞中, KIF4A参与染色体的凝缩、中板集合及整列。至有丝分裂晚期, KIF4A参与中央纺锤体的形成, 调控染色体的分离和胞质分裂的完成。KIF4A的细胞学作用决定于该分子马达在各个细胞结构的正确定位, 因此KIF4A调控染色体的各种功能依赖于该分子马达在染色体的定位。目前研究显示, 众多因素影响KIF4A在染色体的定位, 该文通过综述已发表的控制KIF4A染色体定位的因素, 阐述调控KIF4A在染色体定位的分子机制, 为深入研究KIF4A调控染色体功能的机制提供新的思路。

关键词 染色体驱动蛋白; KIF4A; 有丝分裂; 染色体定位; 磷酸化

Molecular Regulation of Chromosomal Localization of Kinesin KIF4A

CHENG Beibei, YAN Luxia, HUANG Baihai, WANG Qiuyu, ZHU Changjun*

(Tianjin Key Laboratory of Animal and Plant Resistance, College of Life Sciences, Tianjin Normal University, Tianjin 300387, China)

Abstract KIF4A is a kind of molecular motor that can hydrolyze ATP for energy using its own motor domain and move along microtubules towards its plus-end. KIF4A is also called chromokinesin because of its binding to chromosomes during cell division. KIF4A plays an important role in different phases of the cell cycle. During the interphase, KIF4A binds to chromatin and stabilizes chromatin structure. In early mitotic cells, KIF4A is involved in chromosome condensation, congression and alignment. By late mitosis, KIF4A is involved in the formation of central spindle, which regulates chromosome segregation and cytokinesis. The cytological function of KIF4A is determined by the correct localization of this molecular motor in each cell structure. Therefore, the various functions of KIF4A in regulating chromosomes rely on the localization of the molecular motor in the chromosome. Current studies have shown that many factors affect the localization of KIF4A on chromosomes. This article reviews the published factors controlling the localization of KIF4A on chromosomes and expounds the molecular mechanism regulating the localization of KIF4A on chromosomes, so as to provide new ideas for further research on the functional mechanism of KIF4A regulating chromosome.

Keywords chromokinesin; KIF4A; mitosis; chromosomal localization; phosphorylation

收稿日期: 2022-10-11 接受日期: 2022-12-07

国家自然科学基金(批准号: 31271485)、教育部新世纪优秀人才支持计划(批准号: NCET-11-1066)和天津市自然科学基金(批准号: 21JCZDJC00960)资助的课题

*通讯作者: Tel: 18622833491, E-mail: skyzcyj@tjnu.edu.cn

Received: October 11, 2022 Accepted: December 7, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31271485), the New Century Excellent Talents Support Program of the Ministry of Education (Grant No.NCET-11-1066), and the Tianjin Natural Science Foundation (Grant No.21JCZDJC00960)

*Corresponding author. Tel: +86-18622833491, E-mail: skyzcyj@tjnu.edu.cn

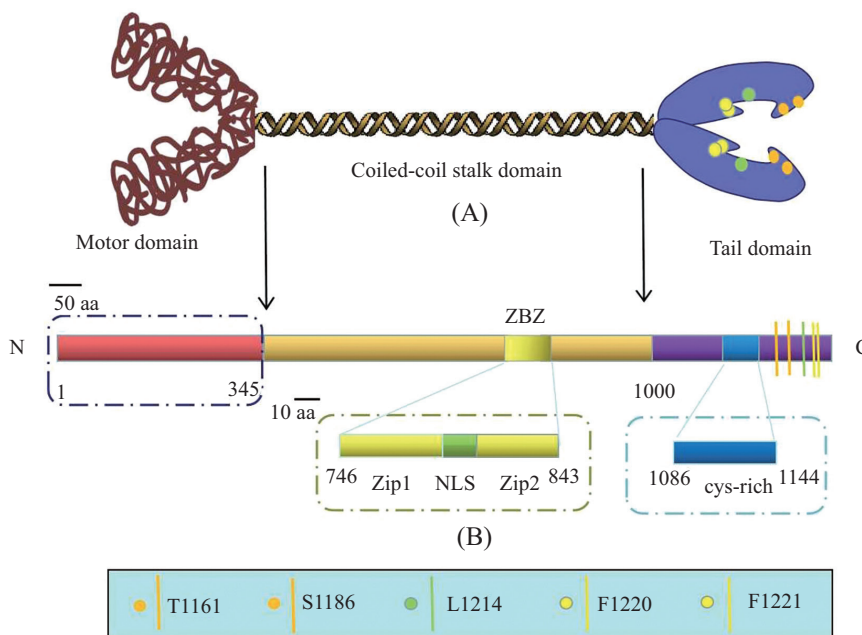
细胞增殖是生命的基本特征,在个体发育、机体修复以及种族繁衍过程中均发挥着重要作用。细胞增殖需要通过细胞周期来完成,细胞周期是指细胞从一次分裂完成开始到下一次分裂结束所经历的全过程,包括有丝分裂间期和有丝分裂期。若细胞周期失控将导致一系列疾病尤其是肿瘤的发生。有丝分裂过程非常复杂,需要多种结构蛋白和调控蛋白的参与。例如有丝分裂蛋白激酶通过磷酸化各种不同的蛋白,使其活化或失活来保证有丝分裂进程的正常进行。驱动蛋白分子是以微管为轨道的分子马达蛋白^[1],参与众多基本的细胞功能,包括有丝分裂、减数分裂和大分子的运输等^[2]。染色体驱动蛋白(chromokinesin) KIF4A是驱动蛋白家族4(Kinesin-4)的一个成员^[3],在细胞有丝分裂的各个时期包括调控染色体凝缩、染色体分离、纺锤体微管动态不稳定性以及纺锤体的长度、胞质分裂等中都发挥重要作用^[4-7]。KIF4A通过在染色体上的定位,调控染色体在细胞分裂中的运动,影响细胞有丝分裂的进程。本文详细综述KIF4A的分子结构、KIF4A与凝缩蛋白I(Condensin I)的关系及KIF4A在有丝分裂

进程中染色体定位的调控因素,以此阐述KIF4A定位在染色体的分子机制,为深入研究KIF4A调控染色体的功能以及细胞有丝分裂提供新的思路。

1 KIF4A结构和功能

1.1 KIF4A的分子结构

KIF4A基因定位于人类染色体Xq13.1^[8],cDNA共有3 699 bp,编码一个1 232个氨基酸残基的相对分子量约为140 kDa的蛋白^[9],也是一种基于微管运动的有丝分裂马达蛋白^[10],主要以二聚体的形式存在^[11]。KIF4A蛋白由三个功能域(图1),N-端马达结构域(motor domain)、中央卷曲螺旋杆状结构域(coiled-coil stalk domain)和C-端尾部结构域(tail domain)组成^[4]。N-端马达结构域包括氨基酸1—345,具有ATPase活性的ATP结合功能域和微管结合功能域^[4]通过水解ATP获得能量,促使蛋白沿着微管向正极末端定向运动^[12]。中央卷曲螺旋杆状结构域包括氨基酸346—1000,主要由 α 螺旋结构形成,通过两个KIF4A蛋白分子中央卷曲结构域的 α 螺旋结构促使该蛋白分子二聚体化。该结构域后半部分(氨基酸



A: KIF4A蛋白分子的二聚体示意图。B: KIF4A的一级结构模式图。KIF4A分子结构包括N-端马达结构域、中央卷曲螺旋杆状结构域和C-端尾部结构域。中央卷曲螺旋杆状结构域帮助KIF4A蛋白分子形成二聚体,同时内含ZBZ结构域。尾部结构域含有半胱氨酸富集区和多个重要氨基酸位点。

A: diagram of the dimer of KIF4A. B: schematic diagram of KIF4A's primary structure. The molecular structure of KIF4A consists of N-terminal motor domain, central coiled-coil stalk domain and C-terminal tail domain. The central coiled-coil stalk domain helps the KIF4A protein molecule form a dimer and contains the ZBZ domain. The tail domain contains cysteine rich regions and several important amino acid residues.

图1 驱动蛋白KIF4A分子结构示意图

Fig.1 Schematic diagram of the molecular structure of KIF4A

746—843)亮氨酸居多,即亮氨酸拉链区域(leucine Zip/Basic/leucine Zip region, ZBZ),其上含有核定位信号(nuclear localization signal, NLS),这是KIF4A入核的分子结构基础^[13]。KIF4A的C-端尾部结构域,包括氨基酸1001—1232,负责结合相应的“货物”。例如,Fe-S簇结合KIF4A的C-端,调控细胞有丝分裂过程^[14]。同时,还包括Condensin I的结合位点(L1214、F1220、F1221位点)以及多个蛋白激酶的磷酸化位点(T1161和S1186位点等)。

1.2 KIF4A的定位与功能

KIF4A在整个细胞周期进程中都是稳定表达的。KIF4A具有转运作用,在细胞质内通过水解ATP沿着微管运送蛋白质复合物、细胞器等到特定的部位^[15]。当细胞处于间期,KIF4A主要定位在细胞核中,与组蛋白分子伴侣Asf1(Anti-silencing function 1)和染色质重塑因子RbAp48(Retinoblastoma associated protein 48)等染色体相关骨架蛋白相互结合,发挥稳定染色质结构的功能^[16]。在细胞刚进入有丝分裂前期,染色质开始凝集呈高度螺旋化,形成染色体,这时KIF4A仍定位于细胞核中,在染色体定位不明显,呈现比较松散的状态^[17];在有丝分裂前中期和中期,KIF4A主要定位在染色体臂^[17],与Condensin I结合发挥协同作用,促进染色体凝缩,帮助染色体的形成^[18-19]。同时,KIF4A与另一个染色体驱动蛋白KID协同调控染色体臂与纺锤体微管的相互作用,促进染色体整列到赤道板^[18,20],该功能与KIF4A与纺锤体微管的相互作用以及纺锤体微管的动态变化密切相关^[21-22]。当细胞进入有丝分裂后期,姐妹染色体开始分离,KIF4A定位于中央纺锤体(central spindle/midzone),与胞质分裂蛋白调节因子1(protein regulator of cytokinesis 1, PRC1)共同调控中央纺锤体的形成,协助纺锤体延长,促进姐妹染色单体的分离^[23-27]。另外,KIF4A定位在中小体上,受到SUMO化修饰的调节,与促微管解聚蛋白STMN1(stathmin 1)协作,促进细胞质分裂的完成^[5]。总之,KIF4A在有丝分裂进程中,参与纺锤体的组装、染色体的凝集与整列、中央纺锤体和中小体的形成以及胞质分裂^[20,26,28]等多方面的调控。

2 KIF4A与凝缩蛋白(Condensins)

2.1 Condensins简介

真核细胞Condensins包括Condensin I和Conden-

sin II,是在许多真核细胞中广泛存在的染色质凝缩复合物,在细胞有丝分裂染色体组装过程中发挥关键作用,其主要功能是将已完成复制的姐妹染色质组装压缩成高度紧密的染色体^[29]。这些复合物主要由一对染色体结构维持蛋白SMC2和SMC4组成,具有ATPase活性,可以水解ATP释放能量,协助染色体的凝缩^[30]。同时二者还包含其他蛋白亚基,Condensin I复合体包含CAP-D2、CAP-G和CAP-H三个非SMC亚基^[31],其主要作用是侧向凝缩染色体,使染色体由粗变细;而Condensin II复合体包含CAP-D3、CAP-G2和CAP-H2三个非SMC亚基^[32],其主要作用是纵向螺旋凝缩染色体,使染色体由长变短。二者的共同作用有利于染色质凝缩组装成染色体。

2.2 KIF4A与Condensin I的关系

在有丝分裂过程中,染色体凝缩时,KIF4A以特定的间隔位于染色体轴上,与Condensin I和DNA甲基转移酶DNMT3B等蛋白质相互作用,共同促进染色体的凝缩^[18-19,33-34]。在Condensin I到达染色体轴时,Condensin II已经沿着染色体轴产生了饱和数量的染色质连接^[35],因此KIF4A和Condensin I复合体将会导致染色体在横向发生构象变化。研究表明,细胞内KIF4A和Condensin I任意一方缺失,都会影响另一方在染色体上的定位,并且染色体侧向凝缩发生障碍,失去其紧密的凝缩形态,变得较宽^[36]。细胞内还有共同调控染色体结构的拓扑异构酶II α (Topo II α)蛋白^[37],从纵向压缩染色体结构,敲降Topo II α 的表达引起染色体形态变得细而长^[38]。

SAMEJIMA等^[19]研究发现,KIF4A的缺失造成染色体上Condensin I显著减少,影响了Condensin I(而非Condensin II)对染色体的结合能力。同时,POONPERM等^[34]也通过实验证实了KIF4A和Condensin I在染色体上的关系,KIF4A需要借助Condensin I来帮助其定位在染色体臂,同时KIF4A和Condensin I在染色体臂上的定位是相互依赖的关系。总之,KIF4A与Condensin I结合形成复合体,与染色体结合并进一步压缩染色体的过程,依赖于二者在染色体臂上的正确定位,保证其发挥关键的作用。

3 调控KIF4A染色体定位的分子结构

3.1 马达结构域

KIF4A的马达结构域位于蛋白分子N末端区,含345个氨基酸,不仅含有ATPase活性的ATP结合区

域,还可以与微管结合。TAKAHASHI等^[36]构建了无运动活性的KIF4A-KA突变体(马达结构域上第94号赖氨酸位点突变为丙氨酸)稳定表达细胞系,发现该突变体未能组装成染色体的轴向结构,并且Condensin I在染色体的轴向定位不集中或定位不明确。最终得出结论,Condensin I向染色体轴的富集依赖于KIF4A的运动活性,同时马达结构域帮助KIF4A沿着微管定位在染色体臂。因此,KIF4A的ATPase活性在KIF4A和Condensin I正确定位于染色体臂,帮助染色质凝聚为染色体方面发挥着重要的作用。

3.2 中央卷曲螺旋杆状结构域

KIF4A中央卷曲螺旋杆状结构域包含655个氨基酸,帮助KIF4A形成同源二聚体,对驱动蛋白之间的相互作用非常重要。SAMEJIMA等^[19]通过构建一系列带有GFP融合蛋白的KIF4A全长、KIF4A的N-端以及C-端等截短突变体,发现缺失杆状结构域的截短突变体在有丝分裂细胞中不能定位在染色体臂,证明KIF4A在染色体中的定位需要杆状结构域,预示着KIF4A二聚体的形成对其染色体臂的定位具有重要作用。中央卷曲螺旋杆状结构域上存在保守基序ZBZ结构,含有98个氨基酸,由两个亮氨酸Zip基序(Zip1和Zip2)以及NLS组成^[13]。除此之外,KIF4A中央卷曲螺旋杆状结构域中存在以Thr799为中心的单一保守序列RRRTFS,符合蛋白激酶Aurora B的磷酸化底物氨基酸保守基序并能被Aurora B激酶磷酸化^[39]。

3.2.1 Zip1 WU等^[13]通过构建KIF4A ZBZ区域中的Zip1(氨基酸757—778)缺失突变的质粒,在细胞中表达Zip1缺失的KIF4A突变体,发现该KIF4A突变体不能定位在染色体上;但缺失ZBZ区域中的Zip2(氨基酸798—843)以及NLS区域的KIF4A突变体仍可以定位在染色体臂上。由此可证实,KIF4A的ZBZ区域中Zip1对于KIF4A的正确染色体定位是必不可少的。

3.2.2 Thr799和Ser801位点 ZBZ区域中的Thr799和Ser801氨基酸位点在调控KIF4A的染色体定位方面也发挥着关键作用。Thr799和Ser801作为蛋白激酶Aurora B和AMPK的磷酸化位点,被证明在胞质分裂期间控制KIF4A的功能。NUNES等^[39]使用KIF4A pT799(KIF4A T799位点磷酸化)抗体进行免疫荧光染色观察,与对照细胞相比,在使用Aurora B siRNA处理的中期细胞中,在Thr799位点上不能发生磷酸化的KIF4A无法定位在染色体臂上。因此得出结论,Aurora B激酶磷酸化修饰KIF4A的Thr799位点,进而

控制KIF4A定位在染色体臂。另外POONPERM等^[34]通过小分子抑制剂抑制Aurora B激酶活性,发现染色体上的KIF4A水平随之降低,影响KIF4A装载到染色体上。LI等^[6]研究发现,AMPK磷酸化KIF4A的Ser801位点,且有丝分裂细胞内KIF4A的Thr799和Ser801磷酸化修饰相互影响,AMPK和Aurora B竞争性磷酸化修饰Ser801和Thr799。KIF4A这两个位点磷酸化修饰的平衡调控有丝分裂后期中央纺锤体的结构。但POSER等^[40]的研究却表明,KIF4A在染色体的定位与Aurora B激酶的磷酸化修饰无关。因此,Thr799和Ser801磷酸化修饰对KIF4A有丝分裂早期染色体定位的影响及其对KIF4A调控染色体凝缩及整列的作用仍不明确。

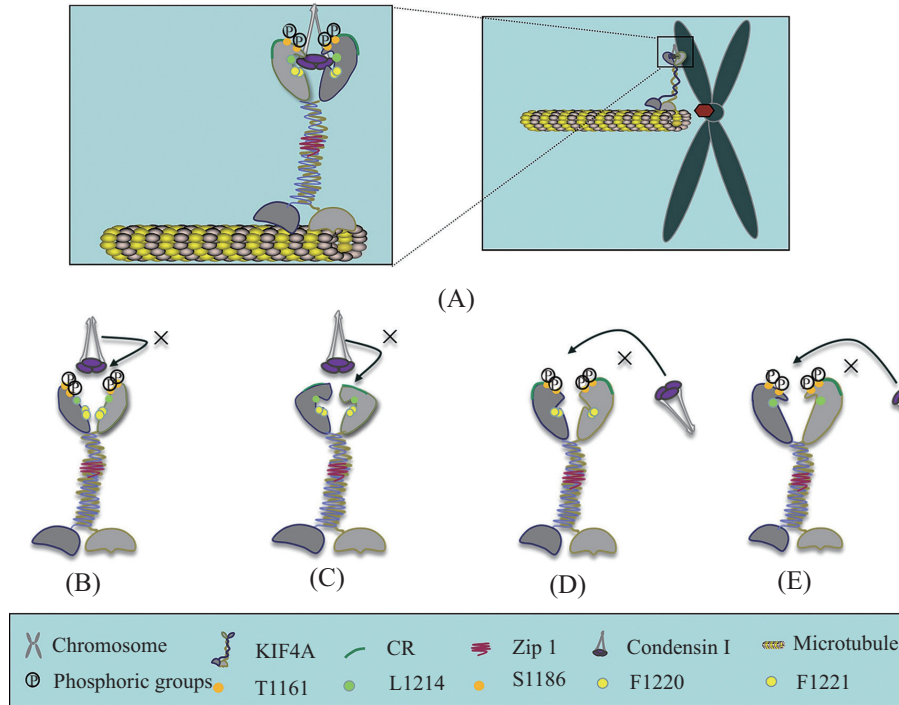
3.3 尾部结构域

SAMEJIMA等^[19]研究发现KIF4A缺失C-端尾部结构域的截短突变体在有丝分裂细胞中不能定位于染色体臂,并最终证明了KIF4A借助杆状结构域和尾部结构域靶向有丝分裂染色体,在N-端马达结构域的帮助下执行其染色体功能。之后人们对于扇形尾部结构域中的半胱氨酸富集区(cysteine-rich region, CR)和调控KIF4A染色体定位的重要位点进行了深入研究,本文进行了详细综述,并绘制出了模式图(图2)。

3.3.1 半胱氨酸富集区(CR结构域) KIF4A羧基端存在半胱氨酸富集区,即CR结构域。由于其半胱氨酸的特性,会形成含有二硫键的锌指结构,能够识别并结合DNA,进而协助KIF4A定位在染色体上。WU等^[13]发现,构建的突变体中若不含CR结构域,则会阻止KIF4A定位在染色体上。另外POSER等^[40]的实验结果显示,对于处于有丝分裂中期的细胞,缺失CR结构域的KIF4A无法定位于染色体臂。最终得出结论,具备完整CR结构域的KIF4A,可以定位在有丝分裂的染色体上;而缺乏CR结构域的突变体,则不能定位染色体。由此可见,CR结构域对于KIF4A的正确染色体定位是必不可少的。

3.3.2 CDK1磷酸化KIF4A的T1161和S1186位点 细胞周期依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK),是调控细胞周期的重要因子,通过对丝氨酸和苏氨酸蛋白的磷酸化修饰作用驱动细胞周期^[41]。

DONG等^[42]发现,KIF4A的T1161位点在体内、外可被Cdk1/细胞周期蛋白B1(Cyclin B1)组成的复合物磷酸化。当T1161位点发生磷酸化后,与Con-



A: 正常情况下, 细胞内KIF4A通过中央卷曲螺旋结构域形成同源二聚体, 其尾部结构域在二聚体中组成特殊结构, 与Condensin I复合物中CAP-G亚基结合, 从而与Condensin I复合物相互依赖共同定位于染色体臂, 发挥侧向凝缩染色体的作用。B: 当KIF4A CR结构域缺失, KIF4A尾部结构域构象发生改变, 无法与Condensin I复合物结合。C: 当KIF4A T1161、S1186位点未经CDK1磷酸化, 没有磷酸基团的相互排斥作用, KIF4A尾部结构域不能展开, 无法与Condensin I复合物结合。D: 当KIF4A L1214位点突变, KIF4A尾部结构域丧失与CAP-G结合的能力, 进而无法与Condensin I复合物结合。E: 当KIF4A F1220位点突变, KIF4A尾部结构域也丧失与CAP-G结合的能力, 进而无法与Condensin I复合物结合。

A: under normal circumstances, intracellular KIF4A forms homologous dimers through the central coiled-coil helical domain. Its tail domain forms special structures in the dimer and binds to the CAP-G subunit of the Condensin I complex. Thus, it colocalizes to the chromosome arm thanks to co-dependence with the Condensin I complex therefore condense chromosome laterally together. B: when the KIF4A CR domain is missing, the conformation of the tail domain of KIF4A changes and it cannot be combined with the Condensin I complex. C: when KIF4A T1161 and S1186 are not phosphorylated by CDK1 and there is no mutual repulsion of phosphoric groups, the tail domain of KIF4A cannot be expanded and it cannot be combined with the Condensin I complex. D: when KIF4A L1214 is mutated, the tail domain of KIF4A loses the ability to bind to CAP-G and thus cannot be combined with the Condensin I complex. E: when the FF1220 site of KIF4A is mutated, the tail domain of KIF4A also loses the ability to bind to CAP-G and thus cannot be combined with the Condensin I complex.

图2 驱动蛋白KIF4A尾部结构域与Condensin I复合物相互作用, 控制其定位于染色体臂的模式图

Fig.2 Pattern diagram of the interaction between the tail domain of KIF4A and the Condensin I complex to control its location on the chromosome arm

densin I相互作用, 使KIF4A正确定位在染色体上, 行使其正常功能; 当T1161位点没有发生磷酸化时, KIF4A不能与CAP-G、SMC2结合, 其染色体定位消失, 弥散地分布在细胞质中。由此得出, CDK1磷酸化KIF4A的T1161位点对KIF4A的染色体正确定位是必不可少的。另外HIDEAKI等^[43]发现CDK1激酶在KIF4A的S1186位点的磷酸化以同样机制调控KIF4A在染色体上的定位。这些研究表明, KIF4A与Condensin I的相互作用及其染色体的定位依赖于CDK1的磷酸化修饰作用。

3.3.3 KIF4A的L1214、F1220、F1221位点
KIF4A通过结合CAP-G亚单位与Condensin I相互作用, 使Condensin I在染色体轴上富集。为了确定

CAP-G中具体的结合位点, TAKAHASHI等^[36]创建了缺失与CAP-G结合能力的KIF4A突变体, 重点研究了三个疏水残基: F1220、F1221与L1214, 将这些残基单独或组合突变为A(丙氨酸)。结果显示, KIF4A L1214A突变体不能与CAP-G结合, 不能定位在染色体臂, F1220A和F1221A双突变体也具有轻微影响。由此可见, L1214位点可以帮助KIF4A与Condensin I的CAP-G亚基相结合, 形成复合物, 共同定位在染色体上, 并侧向压缩染色体。基于前人研究, POSER等^[40]选择以KIF4A保守序列F1220、F1221位点为研究对象, 经过免疫沉淀实验得知, 当KIF4A F1220、F1221位点同时突变为A时不能结合CAP-G, 因此不能结合Condensin I。同时通过免疫荧光

染色观察其细胞内定位的高分辨图像显示, KIF4A F1220A、F1221A双突变体在中期未能靶向染色体, 影响其在染色体臂的正确定位。因此得出结论, F1220、F1221位点可以帮助KIF4A与Condensin I的CAP-G亚基相结合, 形成复合物, 共同定位在染色体臂。

4 结论与展望

KIF4A参与细胞内许多关键的生命活动。作为一种染色体驱动蛋白, 在细胞有丝分裂过程中, KIF4A参与染色体凝集、整列和分离的调控^[18], 而这些功能发挥的重要前提是KIF4A在染色体臂的正确定位。

如上所述, KIF4A在染色体臂的正确定位受到众多因素调节。例如与KIF4A马达结构域在正常状态下进行对比, 当马达结构域上第94位氨基酸发生突变后, 虽仍然可以与微管结合, 但失去了结合ATP的能力, 不能在纺锤体微管上运动, 影响KIF4A与染色体的接触。除此之外, KIF4A杆状区缺少Zip1或者T799未被Aurora B磷酸化时, KIF4A也会丧失染色体臂的正确定位。KIF4A尾部结构域的CR结构域、L1214或FF1220位点以及T1161与S1186位点的磷酸化修饰, 都参与调控其与Condensin I复合体的相互作用(图2), 进而与Condensin I复合体相互依赖, 共同定位于染色体臂, 促进染色体凝缩和整列。

KIF4A依靠其杆状结构域形成自身二聚体结构, KIF4A二聚体尾部结构域的空间构象对其染色体定位产生潜在影响。无论KIF4A的杆状结构域或尾部结构域发生氨基酸突变、缺失或磷酸化修饰等, 均可能影响该蛋白分子二聚体结构的构象, 进而影响其与Condensin I的相互作用, 最终破坏KIF4A在染色体的定位, 抑制KIF4A对有丝分裂细胞染色体的凝缩、整列的作用, 阻止细胞有丝分裂的正常进行。因此深入研究上述影响KIF4A染色体定位的因素与该蛋白二聚体结构的关系, 将有助于人们真正理解KIF4A在细胞有丝分裂过程中调控染色体各种功能的分子机制。

参考文献 (References)

[1] ALI I, YANG W C. The functions of kinesin and kinesin-related proteins in eukaryotes [J]. *Cell Adh Migr*, 2020, 14(1): 139-52.
[2] LIU X, GONG H, HUANG K. Oncogenic role of kinesin pro-

teins and targeting kinesin therapy [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(6): 651-6.
[3] ALMEIDA A C, MAIATO H. Chromokinesins [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(19): R1131-R5.
[4] SHENG L, HAO S L, YANG W X, et al. The multiple functions of kinesin-4 family motor protein KIF4 and its clinical potential [J]. *Gene*, 2018, 678: 90-9.
[5] CUIJPERS S A G, WILLEMSTEIN E, RUPPERT J G, et al. Chromokinesin KIF4A teams up with stathmin 1 to regulate abscission in a SUMO-dependent manner [J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(14): jcs245891.
[6] LI Q R, YAN X M, GUO L, et al. AMPK regulates anaphase central spindle length by phosphorylation of KIF4A [J]. *J Mol Cell Biol*, 2018, 10(1): 2-17.
[7] MANI N, JIANG S, NEARY A E, et al. Differential regulation of single microtubules and bundles by a three-protein module [J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(9): 964-74.
[8] LIU G, LU Y, LI L, et al. The kinesin motor protein KIF4A as a potential therapeutic target in renal cell carcinoma [J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(6): 1730-42.
[9] OH S, HAHN H, TORREY T A, et al. Identification of the human homologue of mouse KIF4, a kinesin superfamily motor protein [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1493(1/2): 219-24.
[10] KALANTARI S, CARLSTON C, ALSALEH N, et al. Expanding the KIF4A-associated phenotype [J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(12): 3728-39.
[11] VALE R D, MILLIGAN R A. The way things move: looking under the hood of molecular motor proteins [J]. *Science*, 2000, 288(5463): 88-95.
[12] SEEGER M A, RICE S E. Intrinsic disorder in the kinesin superfamily [J]. *Biophys Rev*, 2013, 5(3): 233-47.
[13] WU G, CHEN P L. Structural requirements of chromokinesin Kif4A for its proper function in mitosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 372(3): 454-8.
[14] BEN-SHIMON L, PAUL V D, DAVID-KADOCH G, et al. Fe-S cluster coordination of the chromokinesin KIF4A alters its subcellular localization during mitosis [J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(12): 211433.
[15] LI X, HUANG W, HUANG W, et al. Kinesin family members KIF2C/4A/10/11/14/18B/20A/23 predict poor prognosis and promote cell proliferation in hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(5): 1614-39.
[16] MAZUMDAR M, SUNG M H, MISTELI T. Chromatin maintenance by a molecular motor protein [J]. *Nucleus*, 2011, 2(6): 591-600.
[17] LEE Y M, LEE S, LEE E, et al. Human kinesin superfamily member 4 is dominantly localized in the nuclear matrix and is associated with chromosomes during mitosis [J]. *Biochem J*, 2001, 360(Pt 3): 549-56.
[18] MAZUMDAR M, SUNDARESHAN S, MISTELI T. Human chromokinesin KIF4A functions in chromosome condensation and segregation [J]. *J Cell Biol*, 2004, 166(5): 613-20.
[19] SAMEJIMA K, SAMEJIMA I, VAGNARELLI P, et al. Mitotic chromosomes are compacted laterally by KIF4 and condensin and axially by topoisomerase II α [J]. *J Cell Biol*, 2012, 199(5): 755-70.
[20] WANDKE C, BARISIC M, SIGL R, et al. Human chromokine-

- sins promote chromosome congression and spindle microtubule dynamics during mitosis [J]. *J Cell Biol*, 2012, 198(5): 847-63.
- [21] RISTESKI P, BOZAN D, JAGRIC M, et al. Length-dependent poleward flux of sister kinetochore fibers promotes chromosome alignment [J]. *Cell Rep*, 2022, 40(5): 111169.
- [22] WIJERATNE S S, FIORENZA S A, NEARY A E, et al. Motor guidance by long-range communication on the microtubule highway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(28): e2120193119.
- [23] LI X H, JU J Q, PAN Z N, et al. PRC1 is a critical regulator for anaphase spindle midzone assembly and cytokinesis in mouse oocyte meiosis [J]. *FEBS J*, 2021, 288(9): 3055-67.
- [24] VUKUŠIĆ K, PONJAVIĆ I, BUĐA R, et al. Microtubule-sliding modules based on kinesins EG5 and PRC1-dependent KIF4A drive human spindle elongation [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(9): 1253-67.
- [25] ZHU C, JIANG W. Cell cycle-dependent translocation of PRC1 on the spindle by Kif4 is essential for midzone formation and cytokinesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(2): 343-8.
- [26] KURASAWA Y, EARNSHAW W C, MOCHIZUKI Y, et al. Essential roles of KIF4 and its binding partner PRC1 in organized central spindle midzone formation [J]. *EMBO J*, 2004, 23(16): 3237-48.
- [27] SUBRAMANIAN R, TI S C, TAN L, et al. Marking and measuring single microtubules by PRC1 and kinesin-4 [J]. *Cell*, 2013, 154(2): 377-90.
- [28] BASTOS R N, CUNDELL M J, BARR F A. KIF4A and PP2A-B56 form a spatially restricted feedback loop opposing Aurora B at the anaphase central spindle [J]. *J Cell Biol*, 2014, 207(6): 683-93.
- [29] FITZ-JAMES M H, TONG P, PIDOUX A L, et al. Large domains of heterochromatin direct the formation of short mitotic chromosome loops [J]. *eLife*, 2020, 9: e57212.
- [30] CUTTS E E, VANNINI A. Condensin complexes: understanding loop extrusion one conformational change at a time [J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(5): 2089-100.
- [31] HARA K, KINOSHITA K, MIGITA T, et al. Structural basis of HEAT-kleisin interactions in the human condensin I subcomplex [J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(5): e47183.
- [32] VERNIZZI L, LEHNER C F. Bivalent individualization during chromosome territory formation in *Drosophila* spermatocytes by controlled condensin II protein activity and additional force generators [J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(10): e1009870.
- [33] GEIMAN T M, SANKPAL U T, ROBERTSON A K, et al. Isolation and characterization of a novel DNA methyltransferase complex linking DNMT3B with components of the mitotic chromosome condensation machinery [J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(9): 2716-29.
- [34] POONPERM R, TAKATA H, UCHIYAMA S, et al. Interdependency and phosphorylation of KIF4 and condensin I are essential for organization of chromosome scaffold [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183298.
- [35] ONO T, FANG Y, SPECTOR D L, et al. Spatial and temporal regulation of Condensins I and II in mitotic chromosome assembly in human cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(7): 3296-308.
- [36] TAKAHASHI M, WAKAI T, HIROTA T. Condensin I-mediated mitotic chromosome assembly requires association with chromokinesin KIF4A [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(17): 1931-6.
- [37] PAULSON J R, HUDSON D F, CISNEROS-SOBERANIS F, et al. Mitotic chromosomes [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 117: 7-29.
- [38] NIELSEN C F, ZHANG T, BARISIC M, et al. Topoisomerase II α is essential for maintenance of mitotic chromosome structure [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(22): 12131-42.
- [39] NUNES BASTOS R, GANDHI S R, BARON R D, et al. Aurora B suppresses microtubule dynamics and limits central spindle size by locally activating KIF4A [J]. *J Cell Biol*, 2013, 202(4): 605-21.
- [40] POSER E, CAOUS R, GRUNEBERG U, et al. Aurora A promotes chromosome congression by activating the condensin-dependent pool of KIF4A [J]. *J Cell Biol*, 2019, 219(2): e201905194.
- [41] ZHENG C, TANG Y D. The emerging roles of the CDK/cyclin complexes in antiviral innate immunity [J]. *J Med Virol*, 2021, 94(6): 2384-7.
- [42] DONG Z, ZHU C, ZHAN Q, et al. Cdk phosphorylation licenses Kif4A chromosome localization required for early mitotic progression [J]. *J Mol Cell Biol*, 2018, 10(4): 358-70.
- [43] HIDEAKI, TAKATA, MARLIZA, et al. Cdk1-dependent phosphorylation of KIF4A at S1186 triggers lateral chromosome compaction during early mitosis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0209614.