

综述

果蝇合胞体胚胎中微丝和微管的动态调控

王国庆^{1,2,3} 尹传淏⁴ 吕志一^{1,2,3*}

(¹中国海洋大学, 海洋生物多样性与进化研究所, 青岛 266000; ²中国海洋大学, 海洋生物多样性与进化教育部重点实验室, 青岛 266000; ³中国海洋大学, 海洋生命学院, 青岛 266000; ⁴康复大学青岛医院(青岛市市立医院), 青岛 266000)

摘要 果蝇胚胎的卵裂为不完全卵裂, 经过十三次细胞核分裂, 形成合胞体囊胚。从受精到形成合胞体囊胚, 经历了雌雄原核融合、细胞核轴向延伸、皮质迁移、皮质有丝分裂等过程。微丝和微管广泛参与果蝇合胞体胚胎的发育过程。该文梳理了果蝇合胞体胚胎形态发生的细胞学基础以及细胞骨架动态特征, 并探讨了果蝇合胞体胚胎的特殊属性对细胞骨架研究的潜在价值。

关键词 果蝇胚胎; 合胞体; 微丝; 微管

Regulation of the Microtubules and F-actin Dynamics in *Drosophila* Syncytial Embryos

WANG Guoqing^{1,2,3}, YIN Chuanhao⁴, LÜ Zhiyi^{1,2,3*}

(¹Institute of Evolution & Marine Biodiversity, Ocean University of China, Qingdao 266000, China;

²MoE Key Laboratory of Evolution & Marine Biodiversity, Ocean University of China, Qingdao 266000, China;

³College of Marine Life Science, Ocean University of China, Qingdao 266000, China; ⁴Qingdao Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences (Qingdao Municipal Hospital), Qingdao 266000, China)

Abstract *Drosophila* embryo has an incomplete cleavage pattern, and the nucleus of the embryo undergoes thirteen divisions without cytokinesis forming the syncytial blastoderm. This process includes the male and female pronuclei fusion, nuclear axial expansion, cortical migration, and cortical mitosis. Microtubules and F-actin are actively involved in a syncytial embryogenesis. This review will survey the cell biology and the cytoskeletal dynamics of the syncytial embryonic morphogenesis, and discuss the potential value of cytoskeletal research using *Drosophila* syncytial embryo due to its special properties.

Keywords *Drosophila* embryo; syncytium; F-actin; microtubules

细胞骨架是由微丝、微管、中间纤维及其附属蛋白构成的网络结构, 广泛参与多种细胞生物学过程, 如维持细胞形态、赋予细胞刚性和柔韧性、参与细胞迁移、维持胞内蛋白与细胞器的空间分布等。其中微丝与微管具有正端和负端的区别, 使其附属

的马达蛋白可以向特定方向进行运动, 实现胞内物质的定向运输^[1-2]。另外, 马达蛋白在微丝或微管上进行运动, 可以产生可观的机械力, 驱动肌肉收缩和细胞变形。微丝和微管随着细胞状态的变化会进行重构, 对微丝、微管的动态调控机制的探索, 是在分

收稿日期: 2023-06-29

接受日期: 2023-08-21

国家自然科学基金面上项目(批准号: 32070786)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0532-82031732, E-mail: lvzhiyi@ouc.edu.cn

Received: June 29, 2023

Accepted: August 21, 2023

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32070786)

*Corresponding author. Tel: +86-532-82031732, E-mail: lvzhiyi@ouc.edu.cn

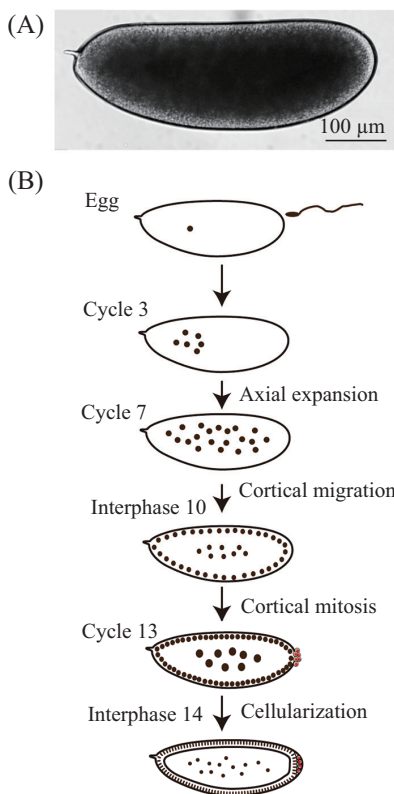
子与细胞层次上理解生命活动所必需的。

果蝇作为模式生物, 饲养简单, 生活周期短, 且与人类有大量高度保守的同源基因, 被广泛应用于遗传学、发育生物学、神经科学等领域的研究^[3]。上世纪70年代, 科学家们开始以果蝇卵巢、胚胎、翅成虫盘、肌肉细胞融合等为模型, 研究微丝、微管的生物学功能, 并通过遗传筛选、生物化学等手段, 积累了大量的相关知识^[4]。随着显微成像工具的日益精进^[5]和以CRISPR/Cas9^[6]为代表的分子遗传学技术的蓬勃发展, 以果蝇为模型的细胞骨架研究方兴未艾。本文将综述在果蝇早期合胞体胚胎发育过程中微丝和微管的生物学功能及调控机制。

1 果蝇早期胚胎的形态发生

果蝇胚胎为长约0.5 mm, 宽和高均约为0.2 mm的椭球形(图1A)。在受精后, 雌雄原核的融合开启了快速的卵裂。果蝇卵裂为不完全卵裂, 只有细胞核分裂, 没有胞质分裂^[7]。前三次卵裂发生在胚胎内部的前1/3区域, 细胞核分布在胚胎的前端。伴

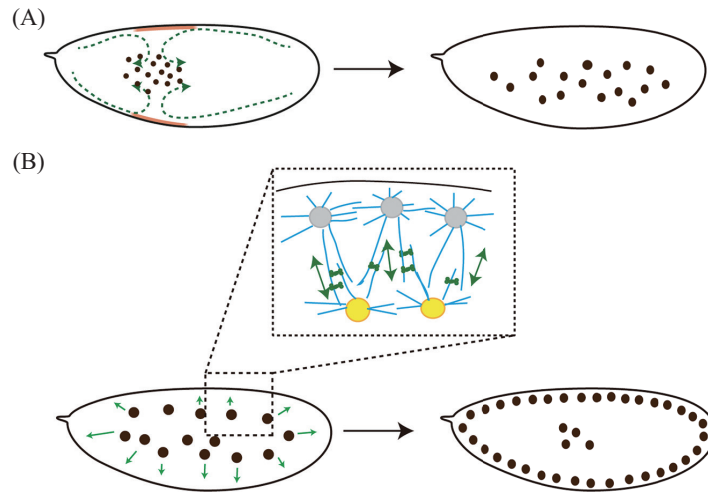
随着第4~6次核分裂, 细胞核沿前后轴(AP axis)扩散, 均匀分布在胚胎的内部, 这一过程被称为轴性扩张(axial expansion)^[8-10]。在第7次核分裂时, 细胞核开始向胚胎皮质区迁移。第9次核分裂时期, 最先迁移到皮质区的细胞核位于胚胎的后端, 形成生殖细胞的前体细胞——极细胞(pole cells)^[11]。在第10次分裂间期, 大多数细胞核完成迁移, 以单层的形式均匀分布在胚胎的皮质区, 此过程被称为皮质迁移(cortical migration)^[12]。这一时期, 有少部分细胞核遗留在胚胎内部, 这些细胞核被称为卵黄细胞核(yolk nuclei)^[7], 它们会进行若干次DNA复制, 形成多倍体, 其功能目前还有待研究。随着胚胎的发育, 卵黄细胞核最终会消失。那些处于皮质区的细胞核经历4次分裂, 其纺锤体方向平行于胚胎的表面, 最终形成六千个细胞核^[13-14]。在第14次细胞核分裂的间期, 相邻细胞核的细胞膜以一种类似胞质分裂的方式开始内陷, 并包裹细胞核, 形成完整的细胞结构, 此过程被称为细胞化(cellularization)^[15-16](图1B)。在细胞化之前, 果蝇胚胎发育是不依赖于基因组转录



A: 微分干涉相衬显微镜下的果蝇胚胎。果蝇胚胎长约0.5 mm, 宽约0.2 mm。B: 果蝇胚胎发育示意图。

A: the DIC image of a *Drosophila* embryo. The length of the embryo is 0.5 mm and the width is 0.2 mm. B: schematic representation of the process of early embryogenesis.

图1 果蝇早期胚胎发育过程总览
Fig.1 The overview of *Drosophila* embryogenesis



A: 果蝇前部的微丝-肌球蛋白网络驱动胞质流动, 使细胞核在胚胎内部均匀分布, 完成轴向扩张。胚胎表面红色区域表示微丝-肌球蛋白网络, 绿色箭头虚线表示胞质流动。B: 细胞核依赖于微管的相互滑动进行皮质迁移。黄色表示卵黄颗粒, 灰色表示细胞核, 蓝色表示微管, 绿色表示微管结合的马达蛋白及其产生的推力。

A: contraction of the actomyosin at the anterior domain drives cytoplasmic flow, pushing the nuclei axial expansion, and the nuclei are evenly distributed in the interior of the embryo. The red area on the embryonic surface represents actomyosin network. The green dash line with arrow indicates the cytoplasmic flow. B: the sliding of microtubules drives nuclear cortical migration. Yellow particles represent yolk granules. Gray particles represent nuclei. Blue lines indicate the microtubules and the green dots and arrows indicate the motor proteins and the generated pushing force.

图2 细胞核的轴向扩张和皮质迁移的示意图

Fig.2 The schematic representation of nuclear axial expansion and cortical migration

的。母源提供的mRNA和蛋白质即可驱动胚胎发育到细胞化。在细胞化时期, 细胞膜的内陷则需要合子基因的转录^[17]。

2 细胞骨架在轴性扩张中的作用

受精后, 雄性原核向雌性原核迁移, 二者融合形成合子, 这一过程依赖于微管^[18]。前三次有丝分裂发生在胚胎的前部。在接下来的三个分裂周期中, 细胞核沿着前后轴逐渐均匀分布在胚胎内部, 即轴性扩张(图2A)。细胞松弛素(cytochalasin)处理果蝇胚胎, 导致细胞核无法沿着胚胎前后轴扩散; 用秋水仙素(colchicine)处理胚胎, 轴性扩张的过程并未受到影响, 证明在轴性扩张过程中起到重要作用的是微丝, 而不是微管^[19]。

微丝与非肌肉的肌动蛋白II(non-muscle myosin II, 以下简称肌动蛋白)形成肌球蛋白-肌动蛋白网络(actomyosin network), 分布在细胞膜下方, 并呈现出胚胎前端多、后端少的分布模式。这种不对称分布导致了收缩力的不对称性, 引起细胞质的流动, 从而推动细胞核沿着胚胎前后轴均匀分布^[9](图2A)。通过光遗传学操作异位激活Rho信号, 导致细胞核以可预测的方式重新分布, 充分表明皮质微丝收缩提供了轴向扩张的驱动力^[9]。

3 细胞骨架在皮质迁移中的作用

细胞核均匀分布在胚胎内部之后, 便开始向胚胎皮质迁移, 此过程发生在7~10细胞核分裂周期(图2B)。与轴性扩张相反, 细胞核的皮质迁移依赖于微管, 而不是微丝。用低剂量秋水仙素(尽可能不影响细胞分裂)处理胚胎, 导致细胞核停留在胚胎内部, 无法向皮质迁移^[19-20]。

由于缺乏微管相关的突变株系, 微管如何驱动细胞核皮质迁移还不甚了解。在卵裂4~6周期通过药物阻断DNA复制, 导致染色体无法复制, 但中心体则不受影响。多余的中心体会正常进行分裂, 并以微管依赖的方式迁移到胚胎皮质^[21]。一些影响早期胚胎细胞核分裂周期的基因比如*giant nuclei*^[22]、*plutonium*^[23]和*pan gu*^[24]发生突变, 这会导致类似的现象, 即正常分裂的中心体脱离细胞核, 迁移到胚胎皮质区。该现象暗示了在发育的胚胎中, 中心体拖拽着细胞核, 利用微管进行皮质迁移。

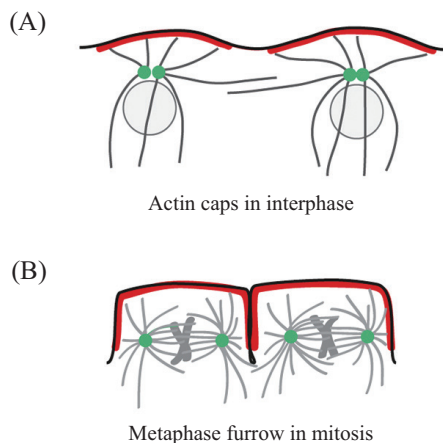
利用胚胎裂解液进行的体外实验, 人们发现了从附着在细胞核的中心体散发的星状微管, 可以通过其自身的聚合能力, 利用卵黄颗粒作为锚点, 推动细胞核进行远距离迁移^[25](图2B)。但驱动微管聚合的信号来源现在还未知。

4 细胞骨架在果蝇囊胚期细胞核有丝分裂过程中的动态变化

在第10次细胞核分裂间期, 细胞核完成了皮质迁移。细胞核将在胚胎的皮质区进行四次水平方向的分裂, 最终会形成含有大约六千个细胞核的合胞体囊胚(syncytial blastoderm)。当细胞核迁移到皮质区时, 细胞核附着的中心体诱导胚胎皮质区形成圆顶状的突起(buds)^[26], 而且每一个细胞核上方都对应一个突起。电镜下可以看到突起上分布众多的微绒毛^[27]。通过鬼笔环肽标记, 可以看到突起中富集了大量的微丝并形成帽状结构(actin cap), 覆盖着细胞核及其上附着的中心体^[26,28](图3A)。微丝的功能之一是锚定细胞核。在胚胎里注射微丝装配的抑制物拉春库林(latrunculin)会导致细胞核从胚胎皮质区“掉落”到充满卵黄的胚胎内部^[29-31]。微丝锚定细胞核的机制可能是通过Kinesin-1和Dynein介导的^[32]。中心体发出的微管, 一部分向下以笼子的样式包裹细胞核, 另一部分向上通过Kinesin-1和Dynein连接微丝帽状结构^[32-33]。微丝帽状结构随着细胞核的分裂, 会发生剧烈的重构。当细胞核进入分裂前期, 伴随着已完成复制的两个中心体反向向细胞核赤道迁移, 微丝帽状结构相应地向外扩张生长^[34]。相邻帽状结构的“帽沿”相互接触并融合, 持续的扩张生长驱动相邻微丝帽状结构之间的细胞膜内陷。在有丝分裂中期, 细胞膜内陷约10 μm, 形成“分裂中期沟”(metaphase furrow)^[7](图3B)。此过程中快速生长的细胞膜可能

来自于分裂间期微丝帽状结构上的微绒毛^[35]。分裂中期沟的功能是把相邻的纺锤体隔开, 防止纺锤体融合。在一些影响分裂中期沟的突变体胚胎(比如 *diaphanous*)中, 会经常出现多核细胞^[36-38]。在细胞核进入分裂后期, 分裂中期沟逐渐退缩, 并在下一个细胞分裂的间期再次形成微丝帽状结构。这样的循环会持续到第14次分裂间期。

越来越多的证据显示, 作为微管组织中心(microtubule organizing center, MTOC)的中心体是微丝结构形成的重要信号来源。首先, 中心体和微丝之间存在着紧密的时空相关性^[39]。细胞核分裂间期, 中心体对位于微丝帽的正下方。随着细胞核进入有丝分裂, 中心体对向两个方向移动, 同时, 微丝帽也随之扩大。到有丝分裂中期, 中心体位于纺锤体两端, 微丝帽扩大到最大, 与其附着的细胞膜形成内陷, 构成有丝分裂中期沟。有丝分裂沟的微丝在空间上与中心体非常接近。其次, 中心体是微丝聚合的必要条件。在 *cnn* 突变胚胎里, 中心体无法装配, 与此同时, 微丝帽也不能形成^[40]。再次, 中心体是微丝聚合的充分条件。过表达 *SAS6*, 胚胎中会形成多余的中心体, 这些中心体上方会诱导出新的微丝帽^[29]。据报道, 在培养的哺乳动物细胞中, 中心体可以诱导微丝聚合, 进一步研究表明, 微丝成核因子 Arp2/3 复合体定位在中心体内, 发挥了诱导微丝聚合的功能^[41]。然而在果蝇胚胎里, Arp2/3 复合体定位于微丝帽状结构的边缘, 并不在中心体上^[42], 暗示



A: 在细胞核分裂间期, 在中心体的诱导下, 微丝形成微丝帽状结构。B: 在有丝分裂中期, 微丝帽状结构扩张, 形成有丝分裂中期沟。红色表示微丝, 绿色圆点表示中心体。灰色线条表示微管。

A: Actin caps induced by centrosomes in interphase. B: Actin caps expansion leads to the formation of metaphase furrow during mitosis. Red lines indicate F-actin. Green dots are centrosomes. Gray lines indicate microtubules.

图3 细胞核皮质有丝分裂示意图

Fig.3 The schematic representation of nuclear cortical mitosis

着中心体通过其他的生化机理来诱导微丝聚合。

通过遗传筛选,目前已经鉴定出多个影响果蝇囊胚微丝动态变化的基因,包括Formin家族的*diaphanous*^[37], F-BAR家族的*cip4*^[36], Arp2/3及其激活因子*scar*^[43]、*cortactin*^[28], RhoGEF家族的ELMO/Sponge复合体^[30,44]等。其中ELMO/Sponge是连接中心体和细胞皮质微丝可能性最大的分子。因为上述其他突变均会影响细胞皮质微丝结构的完整性,然而这不完整的细胞皮质仍然随着细胞周期在进行重构;相比之下,ELMO或Sponge蛋白的缺失,导致微丝无法形成微丝帽结构,也失去了和中心体在时空上的耦联^[30,45]。

ELMO蛋白和Sponge蛋白形成复合物,具有正向调控Rho蛋白的功能。Rho蛋白是一类小G蛋白,参与众多生物化学调节过程。Rho蛋白可以和鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)结合,并具有GTP酶活性,进而将GTP催化成GDP。Rho蛋白的鸟苷酸是GTP时,可以与靶蛋白结合,通过改变靶蛋白的构象来激活其活性。当GTP被水解成GDP时,Rho蛋白则失去了与靶蛋白结合的能力。结合了GDP的Rho蛋白,想要变成结合GTP的活性形式,必须要释放GDP。这一过程受到鸟苷酸交换因子(Rho protein guanine nucleotide exchange factors, RhoGEFs)的催化^[46]。在果蝇基因组里,有26个编码RhoGEF的基因^[47],不同的RhoGEF有不同的底物,以及不同的时空表达与亚细胞定位模式,确保对Rho信号的精确调控。*sponge*在进化上是保守的,从线虫到人类均有其同源基因,被称为DOCK180。DOCK180蛋白与另一个进化保守的蛋白ELMO结合,使其从自动抑制状态释放。果蝇ELMO的突变体与*Sponge*突变体的表型相同^[32]。根据其他系统的研究,发现ELMO/Sponge参与了Rac-WASp-Arp2/3途径来调控微丝聚合^[48]。然而,ELMO/Sponge如何接收来自中心体的信号仍不清楚。

5 果蝇合胞体胚胎的特殊性

如上所述,果蝇合胞体胚胎的细胞骨架广泛参与到胚胎发育的各个过程。加之果蝇作为历史悠久的模式生物,具备相对容易的遗传操作手段,不难看出果蝇合胞体胚胎是研究微丝和微管的分子调控机理的理想模型。除此之外,由于细胞核及其附属的细胞骨架结构在一个共同的胞质内直接互作,导致涌现出典型的集群行为(collective behavior)^[45]。

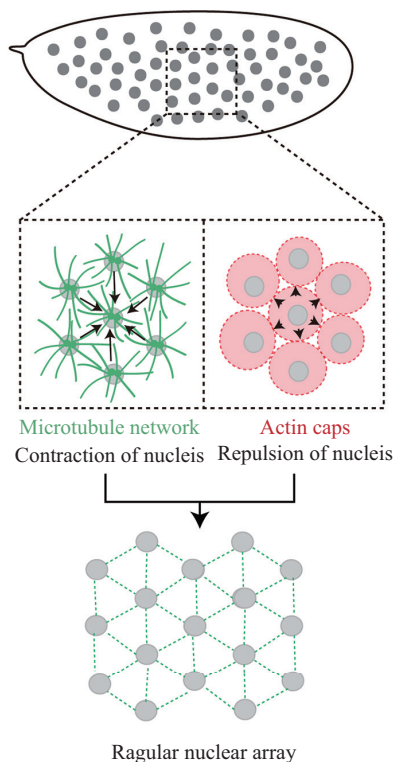
集群行为是一种普遍存在的自然现象^[49],从大尺度的鸟的集体飞翔、鱼的群游,到小尺度的细菌、细胞迁移等,再到分子尺度的微丝和微管蛋白的集体运动,都是典型的集群行为^[50]。集群行为是个体之间相对简单的局部自组织交互产生的涌现行为(emergent behavior),这种涌现行为,被认为发挥着基本的生物学功能。然而在生物体内,由于细胞之间众多且复杂的相互作用,在组织层面上理解涌现特征十分困难。在果蝇的合胞体胚胎中,由于缺乏细胞核之间的膜边界,细胞骨架相互交联,在整个胚胎的皮质区形成一个巨大且高度动态的网络结构。相比起具有细胞结构的生物体组织,合胞体胚胎内部各元素的互作相对简单和直接,是理解集群行为的理想模型。

当细胞核到达胚胎的皮质时,细胞核在分裂间期形成六边形的阵列,即每个细胞核周围有6个相邻的细胞核。在每次皮质有丝分裂结束之后,这种特定的斑图(pattern)快速形成^[29,51]。研究表明,该斑图是微丝和微管相互作用的结果^[29]。相邻细胞核上方的中心体发散出的星体微管(astral microtubules)相互吸引,使得细胞核靠近;细胞核上方的微丝帽状结构(actin caps)限定了每个细胞核的区域,使得细胞核之间无法靠得太近,保持了细胞核之间的距离。微管和微丝的互作使得细胞核形成规整的六边形阵列^[29](图4)。

在更小的尺度上观察果蝇合胞体胚胎的微管网络,可以发现整个网络呈现有规律的涨落(fluctuation)^[32]。在果蝇胚胎中注射阻碍ATP生成的药物,导致涨落停止,说明该涨落并不是简单的布朗运动^[32]。据此推测涨落是受到精密调控的,其主要驱动力来自于微管的马达蛋白,涨落可能是微管网络的内在特质(intrinsic properties)。微丝帽状结构起到了稳定微管网络的功能,微丝缺失导致微管涨落幅度大规模增加^[32]。进一步研究表明,Kinesin-1是连接微丝帽状结构和微管网络的重要分子之一^[32]。星体微管通过不同的微管交联蛋白交联成网络,有马达活性的交联蛋白有Kinesin-5和Kinesin-14^[52],分别以相反的方向推动微管之间的滑动^[53-54]。对这两个马达蛋白以及其他交联蛋白的系统研究,有望揭示微管涨落的动力来源。

6 展望

微丝和微管对细胞的形态和行为有重要的作



在果蝇合胞体胚胎中, 微丝和微管的相互作用导致细胞核以一种规则的方式排列, 形成六边形。

The interactions between F-actin and microtubules leads to the formation of hexagonal pattern of nuclear array.

图4 细胞核的规则列阵

Fig.4 The regular nuclear array

用。因此对细胞骨架的调控机理进行深入研究, 有助于理解细胞在生理或者病理状态的动态特征, 为更好地理解相关疾病提供理论基础。

通过生物化学方法, 在体外研究细胞骨架装配、动力学等, 为我们提供了大量且丰富的知识, 极大地拓展了对细胞骨架调控机制的认识。然而对细胞骨架的深入研究无法脱离体内实验。

相比于其他模式生物, 果蝇合胞体胚胎结构简单, 易于注射各种细胞骨架的激活剂和抑制剂, 并且具有良好的光学成像能力, 加之最近开发的控制 Rho 信号的光遗传学^[55]和光化学^[56]工具, 是研究细胞骨架及其调控机制的理想模型。除此之外, 果蝇的另一个优势在于可以对其展开大规模的遗传筛选。上世纪八十年代和九十年代研究人员做了大量的遗传筛选, 有相当数量的母系不育突变株系显示出合胞体胚胎细胞骨架缺陷的表型, 比如 *gs(1)N26*^[57]、*gs(1)N441*^[58]、*paralog*^[59] 等等, 目前仍然未被仔细研究。另外, 通过基于显性雌性不育 (DFS) 突变与 Flipase/FRT 相结合的生殖系克隆技术来实现对母源基因产物的去除^[60], 为研究致死基因的母源效应铺

平了道路。目前本实验室利用生殖系克隆技术对果蝇进行正向遗传筛选, 有望得到影响合胞体胚胎细胞骨架的新等位基因。除了正向遗传学筛选外, 利用母源表达的 Gal4 株系 (比如 MTD-Gal4, nanos-Gal4 等), 与 UAS 驱动的 RNAi 果蝇品系进行杂交, 通过观察 F1 代产下的胚胎, 也可以快速筛选到影响果蝇合胞体胚胎细胞骨架动态的基因。

果蝇的胚胎收集相对容易, 可以进行生物化学分析。已有实验室通过微丝蛋白^[61]或者微管蛋白^[62-63]进行亲和纯化, 并结合蛋白质谱分析, 在样品准备过程中, 通过改变蛋白之间的交联程度, 有望筛选到新的细胞骨架结合蛋白。通过遗传操作, 可以进一步验证其是否在体内有重要的细胞骨架调控功能。

果蝇合胞体胚胎可以看作是一个巨大的单细胞, 微丝、微管及其附属的蛋白相互作用, 会涌现出一些在小细胞中难以观察到的群集现象。这种自组织发生的群集现象在生物中非常常见, 可能是生命进程的重要推动力之一。通过定量成像技术与生物物理学模型相结合的手段, 研究果蝇合胞体胚胎的细胞骨架相互作用, 将有助于进一步理解生物体集群行为。

参考文献 (References)

- [1] DOMINGUEZ R, HOLMES K C. Actin structure and function [J]. *Annu Rev Biophys*, 2011, 40: 169-86.
- [2] BROUHARD G J, RICE L M. Microtubule dynamics: an interplay of biochemistry and mechanics [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(7): 451-63.
- [3] 陈怡, 薛雷. 果蝇——小昆虫的大成就[J]. *自然杂志*(CHEN Y, XUE L. *Drosophila melanogaster*: small insect, great achievements [J]. *Chinese Journal of Nature*), 2013, 35(6): 431-5.
- [4] RODAL A A, DEL SIGNORE S J, MARTIN A C. *Drosophila* comes of age as a model system for understanding the function of cytoskeletal proteins in cells, tissues, and organisms [J]. *Cytoskeleton*, 2015, 72(5): 207-24.
- [5] MAVRAKIS M, RIKHY R, LILLY M, et al. Fluorescence imaging techniques for studying *Drosophila* embryo development [J]. *Curr Protoc Cell Biol*, 2008, doi: 10.1002/0471143030.cb0418s39.
- [6] GRATZ S J, RUBINSTEIN C D, HARRISON M M, et al. CRISPR-Cas9 genome editing in *Drosophila* [J]. *Curr Protoc Mol Biol*, 2015, doi: 10.1002/0471142727.mb3102s111.
- [7] SULLIVAN W, THEURKAUF W E. The cytoskeleton and morphogenesis of the early *Drosophila* embryo [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1995, 7(1): 18-22.
- [8] BAKER J, THEURKAUF W E, SCHUBIGER G. Dynamic changes in microtubule configuration correlate with nuclear migration in the preblastoderm *Drosophila* embryo [J]. *J Cell Biol*, 1993, 122(1): 113-21.
- [9] DENEKE V E, PULIAFITO A, KRUEGER D, et al. Self-organized nuclear positioning synchronizes the cell cycle in *Drosophila* embryos [J]. *Cell*, 2019, 177(4): 925-41, e17.
- [10] BATE M, MARTINEZ ARIAS A. The development of *Drosophila melanogaster* [M]. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1993: 149-300.
- [11] SWANSON M M, POODRY C A. Pole cell formation in *Drosophila melanogaster* [J]. *Dev Biol*, 1980, 75(2): 419-30.
- [12] VON DASSOW G, SCHUBIGER G. How an actin network might cause fountain streaming and nuclear migration in the syncytial *Drosophila* embryo [J]. *J Cell Biol*, 1994, 127(6 Pt 1): 1637-53.
- [13] SCHEJTER E D, WIESCHAUS E. Functional elements of the cytoskeleton in the early *Drosophila* embryo [J]. *Annu Rev Cell Biol*, 1993, 9: 67-99.
- [14] LÜ Z, DE-CARVALHO J, TELLEY I A, et al. Cytoskeletal mechanics and dynamics in the *Drosophila* syncytial embryo [J]. *J Cell Sci*, 2021, doi: 10.1242/jcs.246496.
- [15] SCHMIDT A, GROSSHANS J. Dynamics of cortical domains in early *Drosophila* development [J]. *J Cell Sci*, 2018, doi: 10.1242/jcs.212795.
- [16] SOKAC A M, BIEL N, DE RENZIS S. Membrane-actin interactions in morphogenesis: lessons learned from *Drosophila* cellularization [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, 133: 107-22.
- [17] FARRELL J A, O'FARRELL P H. From egg to gastrula: how the cell cycle is remodeled during the *Drosophila* mid-blastula transition [J]. *Annu Rev Genet*, 2014, 48: 269-94.
- [18] WILLIAMS B C, DERNBURG A F, PURO J, et al. The *Drosophila* kinesin-like protein KLP3A is required for proper behavior of male and female pronuclei at fertilization [J]. *Development*, 1997, 124(12): 2365-76.
- [19] HATANAKA K, OKADA M. Retarded nuclear migration in *Drosophila* embryos with aberrant F-actin reorganization caused by maternal mutations and by cytochalasin treatment [J]. *Development*, 1991, 111(4): 909-20.
- [20] ZALOKAR M. Division and migration of nuclei during early embryogenesis of *Drosophila melanogaster* [J]. *J Microsc Biol Cell*, 1976, 25: 97-106.
- [21] RAFF J W, GLOVER D M. Centrosomes, and not nuclei, initiate pole cell formation in *Drosophila* embryos [J]. *Cell*, 1989, 57(4): 611-9.
- [22] RENAULT A D, ZHANG X H, ALPHEY L S, et al. giant nuclei is essential in the cell cycle transition from meiosis to mitosis [J]. *Development*, 2003, 130(13): 2997-3005.
- [23] AXTON J M, SHAMANSKI F L, YOUNG L M, et al. The inhibitor of DNA replication encoded by the *Drosophila* gene plutonium is a small, ankyrin repeat protein [J]. *EMBO J*, 1994, 13(2): 462-70.
- [24] FENGER D D, CARMINATI J L, BURNEY-SIGMAN D L, et al. PAN GU: a protein kinase that inhibits S phase and promotes mitosis in early *Drosophila* development [J]. *Development*, 2000, 127(22): 4763-74.
- [25] TELLEY I A, GÁSPÁR I, EPHRUSSI A, et al. Aster migration determines the length scale of nuclear separation in the *Drosophila* syncytial embryo [J]. *J Cell Biol*, 2012, 197(7): 887-95.
- [26] FOE V E, FIELD C M, ODELL G M. Microtubules and mitotic cycle phase modulate spatiotemporal distributions of F-actin and myosin II in *Drosophila* syncytial blastoderm embryos [J]. *Development*, 2000, 127(9): 1767-87.
- [27] TURNER F R, MAHOWALD A P. Scanning electron microscopy of *Drosophila* embryogenesis. 1. The structure of the egg envelopes and the formation of the cellular blastoderm [J]. *Dev Biol*, 1976, 50(1): 95-108.
- [28] XIE Y, BUDHATHOKI R, BLANKENSHIP J T. Combinatorial deployment of F-actin regulators to build complex 3D actin structures *in vivo* [J]. *eLife*, 2021, doi: 10.7554/eLife.63046.
- [29] KANESAKI T, EDWARDS C M, SCHWARZ U S, et al. Dynamic ordering of nuclei in syncytial embryos: a quantitative analysis of the role of cytoskeletal networks [J]. *Integr Biol*, 2011, 3(11): 1112-9.
- [30] POSTNER M A, MILLER K G, WIESCHAUS E F. Maternal effect mutations of the sponge locus affect actin cytoskeletal rearrangements in *Drosophila melanogaster* embryos [J]. *J Cell Biol*, 1992, 119(5): 1205-18.
- [31] SULLIVAN W, FOGARTY P, THEURKAUF W. Mutations affecting the cytoskeletal organization of syncytial *Drosophila* embryos [J]. *Development*, 1993, 118(4): 1245-54.
- [32] WINKLER F, GUMMALLA M, KUNNEKE L, et al. Fluctuation analysis of centrosomes reveals a cortical function of kinesin-1 [J]. *Biophys J*, 2015, 109(5): 856-68.
- [33] WESSEL A D, GUMALLA M, GROSSHANS J, et al. The mechanical properties of early *Drosophila* embryos measured by high-speed video microrheology [J]. *Biophys J*, 2015, 108(8): 1899-907.
- [34] CAO J, CREST J, FASULO B, et al. Cortical actin dynamics facilitate early-stage centrosome separation [J]. *Curr Biol*, 2010, 20(8): 770-6.
- [35] ZHANG Y, YU J C, JIANG T, et al. Collision of expanding actin

- caps with actomyosin borders for cortical bending and mitotic rounding in a syncytium [J]. *Dev Cell*, 2018, 45(5): 551-64, e4.
- [36] YAN S, LÜ Z, WINTERHOFF M, et al. The F-BAR protein Cip4/Toca-1 antagonizes the formin Diaphanous in membrane stabilization and compartmentalization [J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 8): 1796-805.
- [37] AFSHAR K, STUART B, WASSERMAN S A. Functional analysis of the *Drosophila* diaphanous FH protein in early embryonic development [J]. *Development*, 2000, 127(9): 1887-97.
- [38] GROSSHANS J, WENZL C, HERZ H M, et al. RhoGEF2 and the formin Dia control the formation of the furrow canal by directed actin assembly during *Drosophila* cellularisation [J]. *Development*, 2005, 132(5): 1009-20.
- [39] ROTHWELL W F, ZHANG C X, ZELANO C, et al. The *Drosophila* centrosomal protein Nuf is required for recruiting Dah, a membrane associated protein, to furrows in the early embryo [J]. *J Cell Sci*, 1999, 112 (Pt 17): 2885-93.
- [40] VAIZEL-OHAYON D, SCHEJTER E D. Mutations in centrosomin reveal requirements for centrosomal function during early *Drosophila* embryogenesis [J]. *Curr Biol*, 1999, 9(16): 889-98.
- [41] FARINA F, GAILLARD J, GUÉRIN C, et al. The centrosome is an actin-organizing centre [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(1): 65-75.
- [42] STEVENSON V, HUDSON A, COOLEY L, et al. Arp2/3-dependent pseudocleavage furrow assembly in syncytial *Drosophila* embryos [J]. *Curr Biol*, 2002, 12(9): 705-11.
- [43] ZALLEN J A, COHEN Y, HUDSON A M, et al. SCAR is a primary regulator of Arp2/3-dependent morphological events in *Drosophila* [J]. *J Cell Biol*, 2002, 156(4): 689-701.
- [44] SCHMIDT A, LÜ Z, GROSSHANS J. ELMO and Sponge specify subapical restriction of Canoe and formation of the subapical domain in early *Drosophila* embryos [J]. *Development*, 2018, 145(2): dev157909.
- [45] LÜ Z, ROSENBAUM J, MOHR S, et al. The emergent yo-yo movement of nuclei driven by cytoskeletal remodeling in pseudosynchronous mitotic cycles [J]. *Curr Biol*, 2020, 30(13): 2564-73, e5.
- [46] BASANT A, GLOTZER M. Spatiotemporal regulation of RhoA during cytokinesis [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(9): R570-R80.
- [47] DI PIETRO F, OSSWALD M, DE LAS HERAS J M, et al. Systematic analysis of RhoGEF/GAP localizations uncovers regulators of mechanosensing and junction formation during epithelial cell division [J]. *Curr Biol*, 2023, 33(5): 858-74, e7.
- [48] KATO H, NEGISHI M. RhoG activates Rac1 by direct interaction with the Dock180-binding protein Elmo [J]. *Nature*, 2003, 424(6947): 461-4.
- [49] 刘明雍, 雷小康, 杨盼盼, 等. 群集运动的理论建模与实证分析 [J]. *科学通报* (LIU M Y, LEI X K, YANG P P, et al. Progress of theoretical modelling and empirical studies on collective motion [J]. *Chin Sci Bull*), 2014, 59(25): 2464-83.
- [50] MOUSSAID M, GARNIER S, THERAULAZ G, et al. Collective information processing and pattern formation in swarms, flocks, and crowds [J]. *Top Cogn Sci*, 2009, 1(3): 469-97.
- [51] KOKE C, KANESAKI T, GROSSHANS J, et al. A computational model of nuclear self-organisation in syncytial embryos [J]. *J Theor Biol*, 2014, 359: 92-100.
- [52] LÜ Z, ROSENBAUM J, ASPELMEIER T, et al. A 'molecular guillotine' reveals the interphase function of Kinesin-5 [J]. *J Cell Sci*, 2018, doi: 10.1242/jcs.210583.
- [53] FERENZ N P, GABLE A, WADSWORTH P. Mitotic functions of kinesin-5 [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21(3): 255-9.
- [54] OGREN A, PARMAR S, MUKHERJEE S, et al. Kinesin-14 motors participate in a force balance at microtubule plus-ends to regulate dynamic instability [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, doi: 10.1073/pnas.2108046119.
- [55] KRUEGER D, IZQUIERDO E, VISWANATHAN R, et al. Principles and applications of optogenetics in developmental biology [J]. *Development*, 2019, doi: 10.1242/dev.175067.
- [56] KONG D, LÜ Z, HARING M, et al. *In vivo* optochemical control of cell contractility at single-cell resolution [J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(12): e47755.
- [57] NIKI Y. Developmental analysis of the grandchildless (gs(1)N26) mutation in *Drosophila melanogaster*: abnormal cleavage patterns and defects in pole cell formation [J]. *Dev Biol*, 1984, 103(1): 182-9.
- [58] NIKI Y, OKADA M. Isolation and characterization of grandchildless-like mutants in *Drosophila melanogaster* [J]. *Wilehm Roux Arch Dev Biol*, 1981, 190(1): 1-10.
- [59] THIERRY-MIEG D. Paralog, a control mutant in *Drosophila melanogaster* [J]. *Genetics*, 1982, 100(2): 209-37.
- [60] CHOU T B, PERRIMON N. The autosomal FLP-DFS technique for generating germline mosaics in *Drosophila melanogaster* [J]. *Genetics*, 1996, 144(4): 1673-9.
- [61] MILLER K G, ALBERTS B M. F-actin affinity chromatography: technique for isolating previously unidentified actin-binding proteins [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(13): 4808-12.
- [62] CHEN J W C, CHEN Z A, ROGALA K B, et al. Cross-linking mass spectrometry identifies new interfaces of Augmin required to localise the gamma-tubulin ring complex to the mitotic spindle [J]. *Biol Open*, 2017, 6(5): 654-63.
- [63] MICHALIK L, VANIER M T, LAUNAY J F. Microtubule affinity chromatography: a new technique for isolating microtubule-binding proteins from rat pancreas [J]. *Cell Mol Biol*, 1991, 37(8): 805-11.