

# 伪足引导细胞运动分子机制研究进展

付羽佳<sup>1,2</sup> 丁雪<sup>1</sup> 施利民<sup>1</sup> 陈晓波<sup>1</sup> 高润池<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>云南师范大学生命科学学院, 昆明 651000; <sup>2</sup>西南联合研究生院, 昆明 650092)

**摘要** 细胞运动是生命体维持正常生理功能、应对外界环境变化以及参与组织发育和免疫反应等复杂过程的基础。而伪足作为细胞运动的关键结构, 发挥着不可替代的核心作用。伪足是由细胞膜和细胞骨架动态重组形成的临时性突起, 广泛存在于多种细胞类型中。它们通过延伸、感知和适应环境, 从而参与细胞与基质的相互作用、信号转导以及吞噬等生物学过程。近年来, 随着细胞生物学和分子生物学技术的进步, 伪足的形成机制及其在细胞运动中的调控网络逐渐被揭示。该文将综述伪足的主要类型及功能、探讨细胞运动时伪足的复杂的分子调控网络, 以及关于伪足数学模型构建的研究进展, 为深入理解伪足的生物学功能及其在细胞运动研究中的应用提供重要参考。

**关键词** 伪足类型; 伪足功能; 分子调控网络; 数学模型

## Research Progress on the Molecular Mechanism of Cell Movement Guided by Pseudopodia

FU Yujia<sup>1,2</sup>, DING Xue<sup>1</sup>, SHI Limin<sup>1</sup>, CHEN Xiaobo<sup>1</sup>, GAO Runchi<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>College of Life Sciences, Yunnan Normal University, Kunming 651000, China;

<sup>2</sup>Southwest United Graduate School, Kunming 650092, China)

**Abstract** Cell motility is fundamental for organisms to maintain normal physiological functions, adapt to environmental changes, and participate in complex processes such as tissue development and immune responses. As a key structure in cell movement, pseudopodia plays an indispensable and central role. Pseudopodia are temporary protrusions formed by the dynamic reorganization of the cell membrane and cytoskeleton, and they are widely present in various cell types. By extending, sensing, and adapting to the environment, they participate in biological processes such as cell-matrix interactions, signal transduction, and phagocytosis. In recent years, with advances in cell biology and molecular biology techniques, the mechanisms underlying pseudopodia formation and their regulatory networks in cell motility have been gradually uncovered. This article reviews the major types and functions of pseudopodia, explores the complex molecular regulatory networks governing pseudopodia during cell movement, and discusses recent progress in mathematical modeling of pseudopodia. It provides important insights for a deeper understanding of the biological functions of pseudopodia and their applications in cell motility research.

**Keywords** types of pseudopodia; pseudopodia function; molecular regulatory networks; mathematical models

收稿日期: 2025-05-12

接受日期: 2025-08-19

国家自然科学基金(批准号: 32260224)和云南省科技厅科技计划(批准号: 202401AT070098)资助的课题

\*通信作者。Tel: 0871-65940143, E-mail: runchigao@163.com

Received: May 12, 2025

Accepted: August 19, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32260224), and the Science and Technology Plan of Yunnan Provincial Department of Science and Technology (Grant No.202401AT070098)

\*Corresponding author. Tel: +86-871-65940143, E-mail: runchigao@163.com

伪足 (pseudopodia) 作为细胞的临时运动结构, 其形成和动态的变化调控着细胞迁移能力, 具有独特的生物学特征。关于伪足引导细胞运动的研究最初以真核生物——阿米巴原虫的随机迁移现象为对象, 现已扩展到对其在趋化性和趋电性环境中定向迁移现象的研究。研究伪足对于深刻阐明细胞迁移机制, 调控细胞迁移能力有重要意义<sup>[1]</sup>; 同时, 也为如癌症转移、炎症反应、伤口愈合障碍等多种疾病的组织修复提供了新的治疗途径<sup>[2-3]</sup>。

1 伪足的类型

伪足是细胞表面的临时性突起, 类型多样, 可适应不同的运动和摄食需求。根据其形态、结构、分子组成及功能, 前人研究对伪足进行了系统分类。通过显微镜观察伪足的形态和内部细胞骨架排列将伪足分成片状伪足 (lamellipodia)、丝状伪足 (filopodia)、叶状伪足 (lobopodial)、轴状伪足 (axopodia) 四大类型<sup>[4]</sup> (图1)。片状伪足又称板状伪足, 是最常见的一种, 呈扁平状, 由肌动蛋白纤维网络支撑, 边缘呈波浪形<sup>[5]</sup>; 丝状伪足较为细长, 分支少, 主要由平行排列的肌动蛋白束构成, 直径约0.1~0.3 μm, 长度可达数微米<sup>[6]</sup>; 叶状伪足是一种较粗大、钝圆的伪

足类型, 常见于某些原生动物和白细胞中, 含有大量的细胞质和细胞器<sup>[7]</sup>; 轴状伪足内具有细长的轴丝, 呈放射状彼此分离, 内部有微管支撑, 常见于太阳虫中<sup>[8]</sup>。

2 伪足的生理功能及病理功能

丝状伪足和片状伪足是常见的主要伪足类型, 它们的结构特征和功能不同, 常见于成纤维细胞、转移性癌细胞中, 其类型多样, 可适应不同的运动和摄食需求, 反映了细胞在不同生理状态下的适应性变化。在细胞迁移中, 丝状伪足通过尖端富含的肌动蛋白成核因子持续聚合延伸, 探索周围微环境, 引导细胞定向迁移<sup>[9]</sup>。丝状伪足能感受胞外环境因子, 控制自身运动方向, 迅速地伸出和收缩, 还能通过与细胞外基质及其他分子相互作用, 促进细胞间的连接和信号传递<sup>[10]</sup>。由此可见丝状伪足广泛参与细胞迁移、胞间通讯及环境感知等关键生物学过程。不仅如此, 丝状伪足在病理过程中也具有关键性作用。在免疫系统中, 树突状细胞通过丝状伪足捕获抗原并提呈给T细胞, 而中性粒细胞则依赖丝状伪足穿越炎症部位的內皮屏障<sup>[11]</sup>; 不仅如此, 免疫细胞在追逐病原体的过程中, 丝状伪足能够帮助其快速定位并

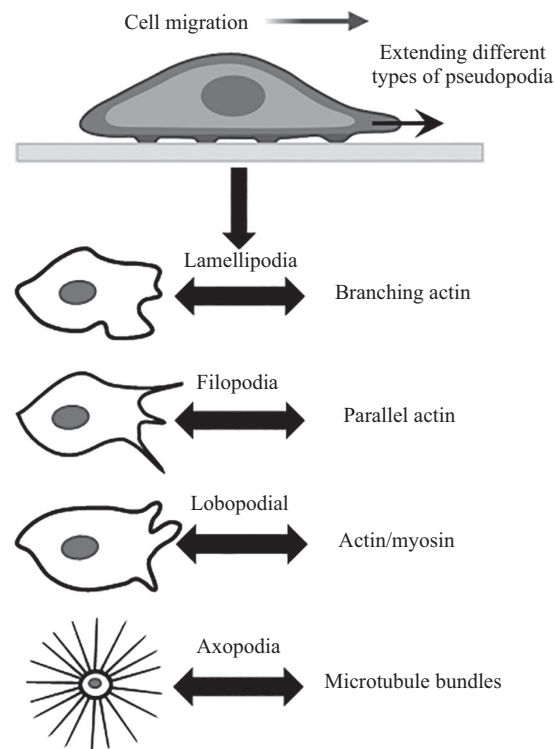


图1 不同类型的伪足及特征(根据参考文献[4]修改)

Fig.1 Different types of pseudopodia and features (modified from reference [4])

包围目标,从而方便清除病毒<sup>[12]</sup>。不仅是免疫系统,研究者们了解到癌细胞通过伸出丝状伪足,穿透基底膜和细胞外基质,进入血液循环,最终在其他组织中形成转移灶,可见丝状伪足在肿瘤疾病关联治疗中也扮演重要角色<sup>[13]</sup>。

片状伪足在细胞迁移过程中主要参与细胞铺展和长距离迁移<sup>[14]</sup>。片状伪足在细胞的前缘扩展并推动细胞前进,由小GTP酶通过激活下游效应蛋白,调节肌动蛋白的聚合和解聚得以控制<sup>[15]</sup>。在病理过程中,片状伪足可包裹病原体或凋亡细胞,形成吞噬体<sup>[16]</sup>。片状伪足不仅具有吞噬作用,还有防御作用。片状伪足通过影响细胞迁移速度和方向,在细胞侵袭和伤口愈合中发挥防御作用<sup>[17]</sup>;研究发现通过阻断细胞运动消除片状伪足的释放,能够在一定程度上促进组织重塑<sup>[18]</sup>。可见伪足对于免疫反应、稳态调节和组织修复至关重要。在癌症治疗中,研究发现片状伪足的形成是癌细胞迁移能力强弱的关键所在,抑制片状伪足的形成和功能能够阻断肿瘤细胞的迁移途径<sup>[19]</sup>。

叶状伪足和轴状伪足常见于巨噬细胞、阿米巴原虫中,它们均是细胞表面高度动态的膜突起结构,是细胞迁移的主要驱动力,通过不断延伸、附着和收缩,引导细胞向特定方向运动;同时表面分布着多种受体蛋白,可以感知外界信号并传递到细胞内,调控细胞行为<sup>[20]</sup>。在病理过程方面,肿瘤细胞促进伪足的形成以及细胞外基质的降解,伪足的增多会提高肿瘤细胞的迁移和侵袭能力<sup>[21]</sup>,可见有效地抑制伪足的形成可能阻止癌细胞增殖;不仅如此,叶状伪足和轴状伪足在神经元的发育和突触可塑性中发挥着重要作用,其功能异常对阿尔茨海默病等神经系统疾病的发生发展起关键作用<sup>[22]</sup>。李斯特菌可以诱导宿主细胞形成伪足,从而促进其在细胞间的传播,可见一些病原体也能利用宿主细胞的伪足进行入侵和传播<sup>[23]</sup>。

### 3 伪足的分子调控网络

#### 3.1 细胞骨架相关蛋白决定伪足的延伸和稳定

细胞在自发运动过程中形成各种类型的伪足,而这些伪足想要向前延伸,其内部均需要通过细胞骨架的动态调控。在此期间驱动伪足延伸的关键是肌动蛋白纤维,肌动蛋白细胞骨架的动态重组在伪足形成和功能中的作用机制逐渐被揭示,细胞骨架相关蛋白

主要由Arp2/3复合物、Cofilin、Profilin、Formin等组成。Arp2/3复合物能够促进肌动蛋白分支,推动伪足形成<sup>[24]</sup>,并且使支化肌动蛋白丝成核,驱动内吞作用等过程<sup>[25]</sup>;Cofilin能够切断肌动蛋白丝,促进其重组,这对于形成伪足以及细胞骨架的稳定极为重要<sup>[26]</sup>;Profilin能够结合肌动蛋白单体,促进其聚合<sup>[27]</sup>;Formin能稳定丝状伪足更有效黏附和迁移<sup>[28]</sup>。这几类肌动蛋白相互协调联系,共同决定了伪足的延伸和稳定。除此之外其他细胞骨架相关蛋白与肌动蛋白也相互联系,如Arp2/3介导的细胞骨架重排是由肌动蛋白成核促进因子WASP家族的成员协调的,Formin家族通过稳定Caveolin-1在机械刺激条件下的稳态及敏感性保护细胞<sup>[29]</sup>;Cortactin与WASP家族成核促进因子协同激活Arp2/3复合物,并通过将Arp2/3复合物与肌动蛋白聚合来稳定分支网络<sup>[30-31]</sup>,由此可见其他细胞骨架相关蛋白与肌动蛋白共同协调也影响了伪足延伸及稳定。

#### 3.2 Rho GTPases家族负责微丝组装间接影响伪足形成

Rho GTPases家族成员的信号调控涉及多种信号通路和蛋白质的协同作用,这些信号通路的相互作用决定了伪足的类型和功能。Rho GTPases家族主要由Rac1、Cdc42和RhoA组成。Rac1被溶血磷脂酸激活,激活WAVE/Arp2/3复合物通路,诱导肌动蛋白分支化,为膜突起提供骨架支撑,从而引起膜皱褶和片状伪足形成<sup>[32]</sup>;Cdc42促进细胞丝状伪足的形成<sup>[33]</sup>;RhoA能够调控应力纤维和收缩性,在牵引伪足的形成中发挥重要作用<sup>[34]</sup>。Rho GTPases家族相互协调联系,与上下游信号通路相互作用,从而调控肌动蛋白影响伪足的形成。目前已有学者研究发现Rac1/Cdc42在伪足形成中发挥着重要作用,它们通过调控细胞骨架的动态变化,参与细胞迁移方向的调控<sup>[14]</sup>;Rac1/Cdc42依赖于上游的G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)信号,从而调控伪足形态和功能<sup>[35]</sup>。此外,RhoA通过调节肌球蛋白收缩,影响伪足的稳定性和细胞迁移效率<sup>[36]</sup>。

#### 3.3 磷酸肌醇信号及相关通路调控伪足的形态和功能

当前磷酸肌醇信号通路已被大量学者研究,证实其通路内部形成的PIP2/PIP3能够有效地调控细胞迁移<sup>[37-40]</sup>。磷酸肌醇信号主要由PI3K和PTEN组成<sup>[41-42]</sup>。PI3K催化产生的PIP3在细胞膜上形成局部

浓度梯度, 招募含有PH结构域的蛋白质, 如AKT, 又称PKB(protein kinase B, PKB), 从而调控伪足的形成和稳定性<sup>[14]</sup>; PTEN能够降解PIP3, 特异性定位于细胞膜, 通过结合并去磷酸化伪足, 负调控细胞表面伪足的结构形成, 进而抑制肿瘤侵袭与转移<sup>[43]</sup>。随之还有相关的信号通路, 如PI3K/AKT信号通路、MAPK信号通路(mitogen-activated protein kinases)等, PI3K/AKT信号通路能够调控细胞存活和伪足形成, 在内外因素作用下被激活诱导细胞迁移, 在致癌Ras激活时PI3K起到重要的调节作用。在趋电性运动中PI3K通过增加蛋白激酶B(AKT)的活性发挥作用, 而AKT通过磷酸化抑制GTP酶激活蛋白, 从而激活肌动蛋白结合蛋白, 随后PTEN通过拮抗PI3K/AKT通路, 抑制肿瘤细胞的生长和增殖<sup>[44]</sup>。除此之外MAPK通路的突变(BRAF V600E)会导致ERK(extracellular regulated protein kinases)持续活化, 进而引发细胞恶性增殖, 改变细胞迁移状态<sup>[45]</sup>; 在伤口愈合模型中, MAPK通路的激活显著增强成纤维细胞的迁移能力, 这说明了MAPK信号通路能够调控细胞增殖和迁移发挥关键功能。活化的ERK可磷酸化肌动蛋白结合蛋白(如paxillin)影响伪足形成和细胞-基质黏附, 从而改变细胞迁移的方向<sup>[46-47]</sup>; 同时激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达, 促进细胞外基质降解, 为迁移创造微环境<sup>[48]</sup>, 由此表明了MAPK通路通过调控细胞骨架重排和黏着斑动态变化发挥作用。

### 3.4 磷钙离子信号及其相关通路间接调节伪足的延伸和收缩

钙离子信号与相关蛋白共同协调作用, 从而改变伪足的形态和功能。钙离子浓度的升高可激活钙依赖性蛋白激酶, 促进肌动蛋白的聚合, 增强伪足的延伸能力; 反之, 钙离子浓度降低则抑制伪足的形成和运动, 影响细胞的迁移和侵袭能力。内质网Ca<sup>2+</sup>释放介导细胞的迁移, 且参与G蛋白和细胞外信号调节激酶2(ERK2)对细胞趋电性迁移的调控过程。通过激活钙调蛋白, 钙离子内流影响肌动蛋白聚合, 促进伪足延伸<sup>[49]</sup>。大量的研究发现, 当局部Ca<sup>2+</sup>浓度升高时, CaM通过其EF-hand结构域结合Ca<sup>2+</sup>发生构象变化<sup>[50]</sup>, 进而激活下游靶蛋白——肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK), 促使肌球蛋白II磷酸化, 驱动肌动-肌球蛋白收缩网络在伪足基部产生收缩力, 同时促进前端肌动蛋白聚合提供推

进力<sup>[51-55]</sup>。反之Ca<sup>2+</sup>/CaM还能抑制钙依赖性蛋白酶的活性, 保护伪足中的黏着斑蛋白不被降解, 维持伪足与基质的稳定黏附<sup>[56-59]</sup>。这种多层次的调控网络使钙调蛋白能精确协调细胞骨架重组与膜动力学, 最终促进伪足的定向延伸和细胞迁移(图2)。

### 3.5 细胞力学传导机制

值得关注的是, 以上这些生化信号通路与力学刺激存在显著耦合效应, 这也是当前学者们非常关注的最新领域。当伪足前端遭遇基质刚度梯度时, 整合素介导的黏着斑与之密切相关<sup>[60-62]</sup>, FAN等<sup>[63]</sup>发现机械敏感性的Piezo1离子通道介导心脏的机械运动, 导致钙内流并反向激活RhoA-ROCK通路; QIAN等<sup>[64]</sup>研究发现当外界机械应力作用于伪足尖端时, talin蛋白的构象变化会暴露其隐藏的vinculin结合位点, 进而招募FAK激酶形成力学感受簇(mechanosensing cluster), 这一过程充分地表明了外界机械应力对细胞迁移的影响, 从而引导伪足性状改变; 且Talin作为一种力敏感蛋白, 能够调控Talin-F0/Rap1b蛋白相互作用, 从而引发细胞产生动力<sup>[65]</sup>。SUN等<sup>[66]</sup>最新发现非对称肌球蛋白II组织和活性应激之间的反馈实现应力纤维重组, 控制着细胞骨架中的关键性和能量定位, 最终引导伪足向高刚度方向延伸——即经典的“趋硬性(durotaxis)”现象<sup>[67]</sup>。

## 4 伪足生成模型和动力学模型

研究伪足模型在细胞生物学和生物医学领域具有重要意义。伪足是细胞迁移和侵袭过程中的关键结构, 尤其在癌细胞转移<sup>[68-70]</sup>、免疫细胞趋化<sup>[71-72]</sup>及伤口修复<sup>[73-74]</sup>等生理和病理过程中发挥核心作用。通过构建伪足模型(如基于肌动蛋白动态组装的计算模型<sup>[75-77]</sup>或体外仿生系统<sup>[78]</sup>), 模拟细胞前端肌动蛋白聚合驱动的膜突起过程, 帮助理解细胞极性建立、细胞骨架重组及力学信号转导的分子机制, 为解释细胞定向迁移(如伤口愈合、免疫追踪)提供理论基础。此外, 伪足模型有助于开发靶向肿瘤转移的抑制剂<sup>[79]</sup>, 或优化基于免疫细胞迁移的疗法<sup>[80]</sup>。因此, 该研究不仅推动基础科学的突破, 更具潜在的临床转化价值。目前关于伪足主要有两方面的模型, 分别是伪足生成模型和伪足动力学模型。

### 4.1 伪足生成模型

伪足生成模型是一种用于模拟细胞运动中伪足动态形成过程的计算或理论模型, 目前, 大量研究

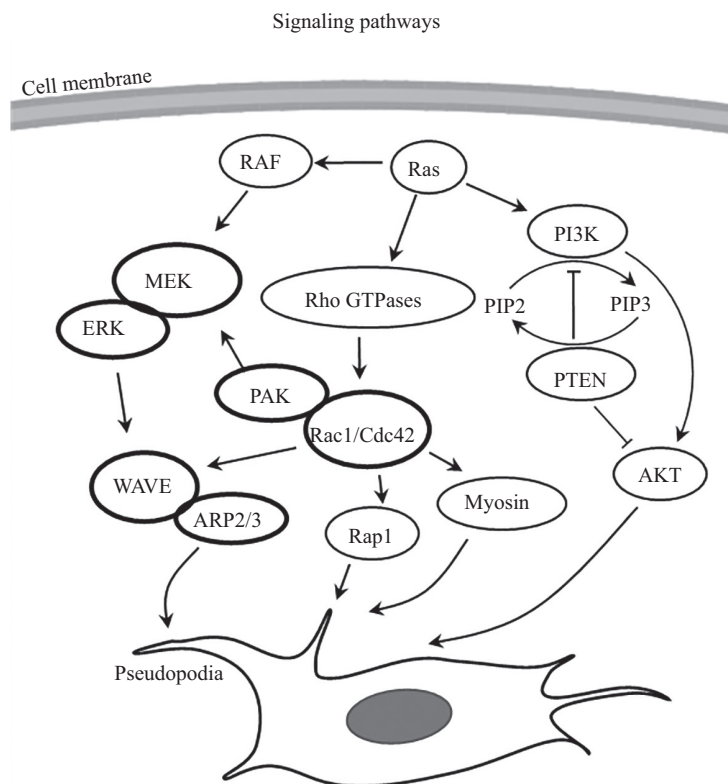


图2 伪足主要相关的分子调控网络

Fig.2 Molecular regulatory networks mainly associated with pseudopodia

均结合生物物理学、细胞动力学和数学建模方法,研究细胞前端片状伪足或丝状伪足的伸展机制及其与环境的相互作用。在细胞力学实验研究中发现,无论是间充质细胞还是阿米巴细胞的迁移能力,都与其主动变形和被动变形能力密切相关。细胞的迁移是一个高度动态且力学敏感的过程,涉及细胞骨架的重组和黏连复合体的力学耦合,在迁移中,肌动蛋白的动力学和肌球蛋白II驱动的收缩是应变产生的核心。因此构建以细胞骨架为基础的黏连性固体模型,将肌动蛋白-肌球蛋白网络视为连续活性介质,聚焦于黏连复合体的思路来展开一系列研究。例如,针对悬浮细胞(如红细胞、白细胞或肿瘤细胞)构建固相,液相同步的模型,将细胞视为固体骨架浸润在黏性流体中,通过动量和质量守恒等公式来解释细胞的流变性质<sup>[81]</sup>;基于反应—扩散方程的模型可以模拟Rho GTPases家族成员在细胞内的动态分布,极化现象中,Rac1/Cdc42在细胞前端聚集,驱动伪足突起,而RhoA在尾部富集,前沿-后沿极化维持中,前端Rac抑制尾部RhoA,反之亦然,形成稳定极性<sup>[82-83]</sup>,因此生成模型的研究揭示了伪足的伸展机制以及与环境间的作

用。

## 4.2 伪足动力学模型

伪足动力学模型是用于描述细胞运动过程中伪足形成、延伸与收缩机制的生物物理模型,通常涉及肌动蛋白细胞骨架的动态重组、膜变形及其与外界环境的相互作用。已有研究者重点探讨过相关定量模型,并证实了模型对生物学发现进程产生了深远影响<sup>[84]</sup>;并且动力学模型已被前人详细梳理,评估其整合关键实验数据的能力,为我们了解该领域的发展提供参考<sup>[85]</sup>。

4.2.1 模型在细胞动态及其伪足中的研究进展从伪足生成模型发展成解释贴壁细胞的动态行为的指数定律结构阻尼(structural damping)模型<sup>[86]</sup>,该类模型的基础理论是将细胞简化为弹簧-阻尼系统,解释细胞迁移的持续性和方向性,这为转向研究全局力学特性奠定基础,但其中也存在一定的局限性:无法捕捉幂律响应(power-law rheology)。后续研究将模型进行改进,引入自相似分层模型<sup>[87]</sup>等方法来描述细胞复杂的频率依赖响应,该类模型将伪足局部动力学与细胞全局力学响应统一,成为解释贴壁细胞

胞动态行为的核心框架。基于力学模型的模拟可以揭示细胞骨架重组和细胞内力的传递过程。例如, 构建盘基网柄菌细胞的伪足模型来了解趋化环境下细胞的迁移方向, 在化学引诱物存在的情况下, 细胞会形成指向信号源的伪足以进行定向生长和移动, 同时该模型明确指出不涉及黏着斑的形成与水解过程, 从而合理解释了阿米巴细胞迁移的核心特征<sup>[88]</sup>; 力传导机制模拟伪足3D空间进行迁移, 估测伪足性状变化<sup>[89-91]</sup>, ALLENA等<sup>[92]</sup>整合外部源信号强度的影响, 构建了一个三维细胞及伪足仿真模型, 该模型涵盖了细胞内肌动蛋白纤维的黏弹性效应、悬浮于胞质内的细胞器产生的黏滞阻力以及细胞质的流体动力学特性, 同时模拟了肌动蛋白聚合驱动的片状伪足或丝状伪足的形成动态、数量分布及力学状态等特征<sup>[92]</sup>; 在细胞迁移研究过程中, 研究者设计运动因子的新参数, 得出运动因子以双相方式依赖于基质刚度, 细胞形状通过调节细胞前后的牵引力, 角质细胞样形状比成纤维细胞样形状具有更大的运动因子, 这解释了为什么角化细胞具有更高的迁移速度<sup>[93]</sup>; 除了以上列举的经典模型外, 也有研究者以建模驱动的癌症治疗为目标, 构建随机微分方程及模拟算法来解释细胞迁移过程中细胞骨架自组装、力的产生等原理的形成<sup>[94]</sup>。

**4.2.2 模型在疾病治疗中的应用** 研究细胞迁移运动机制以及细胞与细胞外环境作用, 对进一步开发出新型模型来预测疾病发展和治疗具有重要的作用。在肿瘤转移研究方面, 细胞通过调整前缘改善异质性细胞微环境 (extracellular matrix, ECM), 研究者们建立时空“阻力适应推进”理论, 定量计算出肌动蛋白丝——Arp2/3复合物相互结合形成的协同作用相互反馈, 形成伪足从而赋予细胞应对复杂ECM的迁移能力, 实现了细胞对胞内蛋白质资源的高效利用<sup>[95]</sup>。由此可见构建高仿真的伪足模型可模拟肿瘤微环境中ECM相互作用, 揭示转移关键靶点 (如Rho GTPase信号通路), 助力抗转移药物开发。在免疫调控方面, 动态模型可解析伪足如何整合趋化因子信号 (如CXCL12梯度), 为免疫缺陷疾病或炎症过度激活提供干预策略。如巨噬细胞、中性粒细胞等通过伪足实现病原体识别和趋化迁移<sup>[96-97]</sup>。当前关于外界源信号对细胞迁移影响的研究局限在集中于化学物质, 而针对电场、温度场等模型研究较少<sup>[98]</sup>, 后期可开发多物理场耦合 (如外源性电场、温度场)

的细胞迁移模型, 该项研究对细胞迁移可能具有一定的潜在方向, 值得深入探索。

## 5 总结与展望

目前, 伪足的研究在类型鉴定、分子调控网络和数学模型构建等方面取得了显著进展。不同类型的伪足被证实具有独特的结构和动力学特征, 在细胞迁移、胞吞作用、免疫响应及胚胎发育等过程中发挥特异性功能; 复杂的分子调控网络确保了伪足形成的运动和精确迁移, 解释了伪足形成的时空精确性及其与细胞极化的关联; 数学模型的构建能够定量模拟伪足动力学, 为细胞运动预测提供了新工具。

然而不同类型伪足之间的转换机制、信号通路之间的精确调控网络以及伪足在三维环境中的行为特征等, 仍有许多问题存在显著空白, 有待进一步探索。未来的研究者们可以针对以下进行分析: 例如伪足亚区室——不同伪足类型间的动态转换 (如板状伪足向丝状伪足的过渡) 两者间是否具有差异化的力学信号解码机制, 以及如何受微环境或信号通路调控尚不明确; 整合先进的成像技术、分子生物学工具和计算模型, 研究细胞外基质拓扑结构如何通过细胞骨架网络影响力学信号的长程传导。这些问题的解答不仅有助于我们理解伪足的运动机制, 还可能为组织再生与肿瘤转移提供新的干预靶点和见解, 在生物医学研究和应用领域具有潜在的重要价值。

## 参考文献 (References)

- [1] HU F, ZHU D, DONG H, et al. Super-resolution microscopy reveals nanoscale architecture and regulation of podosome clusters in primary macrophages [J]. *iScience*, 2022, 25(12): 105514.
- [2] YAMAGUCHI H, WYCKOFF J, CONDEELIS J. Cell migration in tumors [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17(5): 559-64.
- [3] NASTALY P, PURUSHOTHAMAN D, MARCHESI S, et al. Role of the nuclear membrane protein Emerin in front-rear polarity of the nucleus [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2122.
- [4] SEETHARAMAN S, ETIENNE-MANNEVILLE S. Cytoskeletal crosstalk in cell migration [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(9): 720-35.
- [5] POLLARD T D, BORISY G G. Cellular motility driven by assembly and disassembly of actin filaments [J]. *Cell*, 2003, 112(4): 453-65.
- [6] GONG Z, WISDOM K M, MCEVOY E, et al. Recursive feedback between matrix dissipation and chemo-mechanical signaling drives oscillatory growth of cancer cell invadopodia [J]. *Cell*

- Rep, 2021, 35(4): 109047.
- [7] PETRIE R J, GAVARA N, CHADWICK R S, et al. Nonpolarized signaling reveals two distinct modes of 3D cell migration [J]. *J Cell Biol*, 2012, 197(3): 439-55.
  - [8] 于天飞. 海蜇养殖池塘中太阳虫病的防治[J]. 病害防治(YU T F. Prevention and treatment of solpoda sun animal disease in jellyfish aquaculture ponds [J]. *Dis Control*), 2020, doi: 10.14184/j.cnki.issn1004-843x.2020.04.028.
  - [9] SUAREZ C, WINKELMAN J D, HARKER A J, et al. Reconstitution of the transition from a lamellipodia- to filopodia-like actin network with purified proteins [J]. *Eur J Cell Biol*, 2023, 102(4): 151367.
  - [10] 张希, 邢晓侠, 崔杰峰. 侵袭性伪足形成-基质硬度调控肿瘤侵袭转移的关键一环[J]. 世界华人消化杂志(ZHANG X, XING X X, CUI J F. Formation of invasive pseudopodia-matrix hardness regulates tumor invasion and metastasis: a key link [J]. *World J Chin Dig*), 2019, 27(9): 589-97.
  - [11] PITTET M J, DI PILATO M, GARRIS C, et al. Dendritic cells as shepherds of T cell immunity in cancer [J]. *Immunity*, 2023, 56(10): 2218-30.
  - [12] PREITNER N, QUAN J, FLANAGAN J G. This message will self-destruct: NMD regulates axon guidance [J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1185-7.
  - [13] 尹讯, 张涛, 李瑶, 等. A549细胞中DBNL232磷酸化调控丝状伪足形成及细胞迁移运动[J]. 陆军军医大学学报(YIN X, ZHANG T, LI Y, et al. DBNL S232 phosphorylation regulates filopodia formation and cell migration in A549 cells [J]. *J Army Med Univ*), 2023, 45(17): 1797-805.
  - [14] CAMPELLONE K G, LEBEK N M, KING V L. Branching out in different directions: emerging cellular functions for the Arp2/3 complex and WASP-family actin nucleation factors [J]. *Eur J Cell Biol*, 2023, 102(2): 151301.
  - [15] LIN Y, ZHENG Y. Approaches of targeting Rho GTPases in cancer drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2015, 10(9): 991-1010.
  - [16] WANG S, MA S, LI H, et al. Two-component macrophage model for active phagocytosis with pseudopod formation [J]. *Biophys J*, 2024, 123(9): 1069-84.
  - [17] SADHU R K, IGLIĆ A, GOV N S. A minimal cell model for lamellipodia-based cellular dynamics and migration [J]. *J Cell Sci*, 2023, doi: 10.1242/jcs.260744.
  - [18] SMALL J V, STRADAL T, VIGNAL E, et al. The lamellipodium: where motility begins [J]. *Trends Cell Biol*, 2002, 12(3): 112-20.
  - [19] LEIJNSE N, BAROOJI Y F, ARASTOO M R, et al. Filopodia rotate and coil by actively generating twist in their actin shaft [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1636.
  - [20] BERGERT M, ERZBERGER A, DESAI R A, et al. Force transmission during adhesion-independent migration [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(4): 524-9.
  - [21] WANG K, YUEN S T, XU J, et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(6): 573-82.
  - [22] WIT C B, HIESINGER P R. Neuronal filopodia: from stochastic dynamics to robustness of brain morphogenesis [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, 133: 10-9.
  - [23] CZUCZMAN M A, FATTOUH R, VAN RIJN J M, et al. *Listeria monocytogenes* exploits efferocytosis to promote cell-to-cell spread [J]. *Nature*, 2014, 509(7499): 230-4.
  - [24] ABELLA J V, GALLONI C, PERNIER J, et al. Isoform diversity in the Arp2/3 complex determines actin filament dynamics [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(1): 76-86.
  - [25] LIU S L, NARVAEZ-ORTIZ H Y, MINER M, et al. Analysis of functional surfaces on the actin nucleation promoting factor Dip1 required for Arp2/3 complex activation and endocytic actin network assembly [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(6): 102019.
  - [26] NOUR-ELDINE W, GHANTOUS C M, ZIBARA K, et al. Adiponectin attenuates angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell remodeling through nitric oxide and the RhoA/ROCK pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2016, doi: 10.3389/fphar.2016.00086.
  - [27] WANG Z, SHI Z, ZHANG L, et al. Profilin 1, negatively regulated by microRNA-19a-3p, serves as a tumor suppressor in human hepatocellular carcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(3): 499-505.
  - [28] 果春青, 任海云. 成蛋白:一种新的细胞微丝骨架组装的调控因子[J]. 科学通报(GUO C Q, REN H Y. Formin: a novel regulatory factor for actin cytoskeleton rearrangement [J]. *Chin Sci Bull*), 2006, (19): 2217-22.
  - [29] SHI X, TANG D, XING Y, et al. Actin nucleator formins regulate the tension-buffering function of caveolin-1 [J]. *J Mol Cell Biol*, 2022, 13(12): 876-88.
  - [30] FREGOSO F E, BOCZKOWSKA M, REBOWSKI G, et al. Mechanism of synergistic activation of Arp2/3 complex by cortactin and WASP-family proteins [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6894.
  - [31] VARTIAINEN M K, MACHESKY L M. The WASP-Arp2/3 pathway: genetic insights [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16(2): 174-81.
  - [32] 孙思敬, 张俊华. Rac亚家族主要生物功能及其与肿瘤的关系[J]. 临床误诊误治(SUN S J, ZHANG J H. Main biological functions of Rac subfamily and their relationship with tumors [J]. *Clin Misdiagn Misther*), 2007, 20(1): 82-3.
  - [33] 张勇, 江隆昌, 胡青钢, 等. Cdc42基因在表皮生长因子促进HepG2细胞丝状伪足形成中的作用[J]. 世界华人消化杂志(ZHANG Y, JIANG L C, HU Q G, et al. Role of Cdc42 gene in epidermal growth factor-promoted filopodia formation of HepG2 cells [J]. *World Chin J Dig*), 2010, 18(5): 443-6.
  - [34] 王雪, 王维莉, 任雨, 等. RhoA介导的细胞骨架在肿瘤发生发展中的作用[J]. 中国细胞生物学学报(WANG X, WANG W L, REN Y, et al. Role of RhoA-mediated cytoskeleton in tumorigenesis and development [J]. *Chin J Cell Biol*), 2014, doi: 10.11844/cjcb.2014.02.0184.
  - [35] BERGHOLZ J S, ROBERTS T M, ZHAO J J. Isoform-selective phosphatidylinositol 3-kinase inhibition in cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(13): 1339-42.
  - [36] XIONG W, YIN A, MAO X, et al. Resveratrol suppresses human glioblastoma cell migration and invasion via activation of RhoA/ROCK signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 484-90.
  - [37] HOELLER O, KAY R R. Chemotaxis in the absence of PIP3 gradients [J]. *Curr Biol*, 2007, 17(9): 813-7.
  - [38] ZHOU K, PANDOL S, BOKOCH G, et al. Disruption of dictyostelium PI3K genes reduces [32P]phosphatidylinositol 3,4 bisphosphate and [32P]phosphatidylinositol trisphosphate levels,

- alters F-actin distribution and impairs pinocytosis [J]. *J Cell Sci*, 1998, 111 (2): 283-94.
- [39] LOOVERS H M, POSTMA M, KEIZER-GUNNINK I, et al. Distinct roles of PI(3,4,5)P3 during chemoattractant signaling in Dictyostelium: a quantitative *in vivo* analysis by inhibition of PI3-kinase [J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(4): 1503-13.
- [40] HAMMOND G R. Does PtdIns(4,5)P2 concentrate so it can multi-task [J]? *Biochem Soc Trans*, 2016, 44(1): 228-33.
- [41] CANTLEY L C. The phosphoinositide 3-kinase pathway [J]. *Science*, 2002, 296(5573): 1655-7.
- [42] FRUMAN D A, CHIU H, HOPKINS B D, et al. The PI3K pathway in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-35.
- [43] SONG B, GU Y, JIANG W, et al. Electric signals counterbalanced posterior vs anterior PTEN signaling in directed migration of Dictyostelium [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 111.
- [44] VAN HAASTERT P J, KEIZER-GUNNINK I, KORTHOLT A. Coupled excitable Ras and F-actin activation mediates spontaneous pseudopod formation and directed cell movement [J]. *Mol Biol Cell*, 2017, 28(7): 922-34.
- [45] SHAN K S, REHMAN T U, IVANOV S, et al. Molecular targeting of the BRAF proto-oncogene/mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway across cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, doi: 10.3390/ijms25010624.
- [46] 孙运良, 马建霞, 满晓华, 等. p38MAPK信号通路在TLR4促进胰腺癌血管生成中的作用[J]. 重庆医学(SUN Y L, MA J X, MAN X H, et al. Role of p38MAPK signaling pathway in TLR4-promoted angiogenesis of pancreatic cancer [J]. *Chongqing Med*), 2017, 46(2): 161-4.
- [47] 韩超, 许利剑. 整合素在上皮间质转化中的作用机制[J]. 医学研究生学报(HAN C, XU L J. Mechanism of integrins in epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Med Postgrad*), 2015, 28(7): 780-4.
- [48] TEIXEIRA A I, ABRAMS G A, BERTICS P J, et al. Epithelial contact guidance on well-defined micro- and nanostructured substrates [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(10): 1881-92.
- [49] DOSS B L, PAN M, GUPTA M, et al. Cell response to substrate rigidity is regulated by active and passive cytoskeletal stress [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(23): 12817-25.
- [50] 邱晓雪, 陈红霞, 李世文, 等. 卒中后认知障碍的危险因素分析[J]. 中国卒中杂志(QIU X X, CHEN H X, LI S W, et al. Risk factors for post-stroke cognitive impairment [J]. *Chin J Stroke*), 2021, 16(3): 272-7.
- [51] WANG H, ZHAO B, HUANG L, et al. Conditional deletion of IP(3)R1 by Islet1-Cre in mice reveals a critical role of IP(3)R1 in interstitial cells of Cajal in regulating GI motility [J]. *J Gastroenterol*, 2025, 60(2): 152-65.
- [52] WANG Y, JIANG Z H, ZHOU Y W, et al. Gallbladder dysfunction caused by MYPT1 ablation triggers cholestasis-induced hepatic fibrosis in mice [J]. *Hepatol Commun*, 2024, doi: 10.1097/HC9.00000000000000473.
- [53] TANG H, ZHOU H, ZHANG L, et al. Molecular mechanism of MLCK1 inducing 5-Fu resistance in colorectal cancer cells through activation of TNFR2/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Discov Oncol*, 2024, doi: 10.1007/s12672-024-01019-8.
- [54] HE W Q, PENG Y J, ZHANG W C, et al. Myosin light chain kinase is central to smooth muscle contraction and required for gastrointestinal motility in mice [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(2): 610-20, e2.
- [55] THAWORNKUNO C, SRISUKSAI K, SIMANON N, et al. A reanalysis and integration of transcriptomics and proteomics datasets unveil novel drug targets for *Mekong schistosomiasis* [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 12969.
- [56] GLADING A, LAUFFENBURGER D A, WELLS A. Cutting to the chase: calpain proteases in cell motility [J]. *Trends Cell Biol*, 2002, 12(1): 46-54.
- [57] FRANCO S J, HUTTENLOCHER A. Regulating cell migration: calpains make the cut [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(17): 3829-38.
- [58] HUTTENLOCHER A, PALECEK S P, LU Q, et al. Regulation of cell migration by the calcium-dependent protease calpain [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(52): 32719-22.
- [59] BHATT A, KAVERINA I, OTEY C, et al. Regulation of focal complex composition and disassembly by the calcium-dependent protease calpain [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(17): 3415-25.
- [60] REVACH O Y, GROSHEVA I, GEIGER B. Biomechanical regulation of focal adhesion and invadopodia formation [J]. *J Cell Sci*, 2020, doi: 10.1242/jcs.244848.
- [61] ZHANG X, ZHAO Y, LI M, et al. A synergistic regulation works in matrix stiffness-driven invadopodia formation in HCC [J]. *Cancer Lett*, 2024, doi: 10.1016/j.canlet.2023.216597.
- [62] 黄梦汶, 林昶东, 陈剑峰. 整合素活化及其介导的黏着斑成熟与肿瘤转移[J]. 生理学报(HUANG M W, LIN C D, CHEN J F. Integrin activation and its mediated focal adhesion maturation in tumor metastasis [J]. *Acta Physiol Sin*), 2021, 73(2): 149-59.
- [63] JIANG F, YIN K, WU K, et al. The mechanosensitive Piezo1 channel mediates heart mechano-chemo transduction [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 869.
- [64] SUN Q, HOU Y, CHU Z, et al. Soft overcomes the hard: flexible materials adapt to cell adhesion to promote cell mechanotransduction [J]. *Bioactive Materials*, 2022, doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.08.026.
- [65] 余哲, 姬彦儒, 黄文华, 等. 力调控Talin与Rap1b相互作用的分子动力学模拟[J]. 生物医学工程学杂志(YU Z, JI Y R, HUANG W H, et al. Molecular dynamics simulations of force-regulated Talin-Rap1b interaction [J]. *J Biomed Eng*), 2023, 40(4): 645-53.
- [66] SUN Z G, ZIMMERBERG N, KELLY P, et al. Feedback between F-actin organization and active stress governs criticality and energy localization in the cell cytoskeleton [J]. *Nat Phys*, 2025, doi: 10.1038/s41567-025-02919-4.
- [67] GARRIDO-CASADO M, ASENSIO-JUÁREZ G, TALAYERO V C, et al. Engines of change: nonmuscle myosin II in mechanobiology [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2024, doi: 10.1016/j.ceb.2024.102344.
- [68] MURPHY D A, COURTNEIDGE S A. The 'ins' and 'outs' of podosomes and invadopodia: characteristics, formation and function [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(7): 413-26.
- [69] LEONG H S, ROBERTSON A E, STOLETOV K, et al. Invadopodia are required for cancer cell extravasation and are a therapeutic target for metastasis [J]. *Cell reports*, 2014, 8(5): 1558-70.
- [70] YAMAGUCHI H, LORENZ M, KEMPIAK S, et al. Molecular mechanisms of invadopodium formation: the role of the N-WASP-Arp2/3 complex pathway and cofilin [J]. *J Cell Biol*, 2005, 168(3): 441-52.
- [71] MUELLER M M, HEROLD-MENDE C C, RIEDE D, et al. Autocrine growth regulation by granulocyte colony-stimulating

- factor and granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human gliomas with tumor progression [J]. *Am J Pathol*, 1999, 155(5): 1557-67.
- [72] FRIEDL P, WEIGELIN B. Interstitial leukocyte migration and immune function [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(9): 960-9.
- [73] JULIER Z, PARK A J, BRIQUEZ P S, et al. Promoting tissue regeneration by modulating the immune system [J]. *Acta Biomater*, 2017, doi: 10.1016/j.actbio.2017.01.056.
- [74] PETRIE R J, DOYLE A D, YAMADA K M. Random versus directionally persistent cell migration [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(8): 538-49.
- [75] CARLSSON A E. Actin dynamics: from nanoscale to microscale [J]. *Annu Rev Biophys*, 2010, 39: 91-110.
- [76] MOGILNER A, OSTER G. Polymer motors: pushing out the front and pulling up the back [J]. *Curr Biol*, 2003, 13(18): 721-33.
- [77] MOGILNER A, EDELSTEIN-KESHET L. Regulation of actin dynamics in rapidly moving cells: a quantitative analysis [J]. *Biophys J*, 2002, 83(3): 1237-58.
- [78] BIELING P, LI T D, WEICHSEL J, et al. Force feedback controls motor activity and mechanical properties of self-assembling branched actin networks [J]. *Cell*, 2016, 164(1/2): 115-27.
- [79] CROSAS-MOLIST E, SAMAIN R, KOHLHAMMER L, et al. Rho GTPase signaling in cancer progression and dissemination [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(1): 455-510.
- [80] LIU J, ZHANG X, CHENG Y, et al. Dendritic cell migration in inflammation and immunity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(11): 2461-71.
- [81] BAO G, SURESH S. Cell and molecular mechanics of biological materials [J]. *Nat Mater*, 2003, 2(11): 715-25.
- [82] VAN HAASTERT P J. Chemotaxis: insights from the extending pseudopod [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 18): 3031-7.
- [83] YANG H, GOU X, WANG Y, et al. A dynamic model of chemoattractant-induced cell migration [J]. *Biophys J*, 2015, 108(7): 1645-51.
- [84] MOGILNER A. Mathematics of cell motility: have we got its number [J]? *J Math Biol*, 2009, 58(1/2): 105-34.
- [85] DANUSER G, ALLARD J, MOGILNER A. Mathematical modeling of eukaryotic cell migration: insights beyond experiments [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2013, doi: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122308.
- [86] LIM C T, ZHOU E H, QUEK S T. Mechanical models for living cells: a review [J]. *J Biomech*, 2006, 39(2): 195-216.
- [87] HANG J T, XU G K, GAO H. Frequency-dependent transition in power-law rheological behavior of living cells [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(18): eabn6093.
- [88] YAMADA K M, SIXT M. Mechanisms of 3D cell migration [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(12): 738-52.
- [89] ZHANG Q, LIANG H, ZHAO X, et al. PTEN $\epsilon$  suppresses tumor metastasis through regulation of filopodia formation [J]. *EMBO J*, 2021, 40(10): e105806.
- [90] JIANG N, DAI Q, SU X, et al. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(6): 4587-629.
- [91] LI H, PREVER L, HIRSCH E, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer [J]. *Cancers*, 2021, doi: 10.3390/cancers13143517.
- [92] ALLENA R, AUBRY D. 'Run-and-tumble' or 'look-and-run'? A mechanical model to explore the behavior of a migrating amoeboid cell [J]. *J Theor Biol*, 2012, doi: 10.1016/j.jtbi.2012.03.041.
- [93] ZHONG Y, JI B. Impact of cell shape on cell migration behavior on elastic substrate [J]. *Biofabrication*, 2013, 5(1): 015011.
- [94] PRAHL L S, ODDE D J. Modeling cell migration mechanics [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1092: 159-87.
- [95] CHEN X, LI Y, GUO M, et al. Polymerization force-regulated actin filament-Arp2/3 complex interaction dominates self-adaptive cell migrations [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(36): e2306512120.
- [96] MONTEITH A J, MILLER J M, MAXWELL C N, et al. Neutrophil extracellular traps enhance macrophage killing of bacterial pathogens [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(37): 2101.
- [97] GREEN J N, KETTLE A J, WINTERBOURN C C. Protein chlorination in neutrophil phagosomes and correlation with bacterial killing [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 77: 49-56.
- [98] ANNESLEY S J, FISHER P R. Dictyostelium discoideum: a model for many reasons [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 329(1/2): 73-91.