

DOI: 10.13376/j.cblls/2015170

文章编号: 1004-0374(2015)10-1225-07



徐亮, 同济大学附属东方医院转化医学研究中心、心律失常教育部重点实验室助理研究员。致力于研究心脏重大疾病的发病机制和治理措施。研究兴趣为核孔蛋白与心脏疾病, 揭示了核孔蛋白特异调节离子通道的机制, 阐明了作为物质进出细胞核“闸门”的核孔蛋白对于维持细胞酸碱平衡稳态的作用, 明确了组织稳态失衡与疾病发生的因果关系, 为人类相关疾病的转化医学研究提供了新的理论基础。在 *J Mol Cell Biol*、*Cell Res* 和 *Curr Mol Med* 等 SCI 杂志上发表研究论文和综述, 获得国内专利 3 项, 主持国家自然科学基金青年基金等项目, 参与“973”、国家自然科学基金重点项目等重大研究项目。

核孔复合物与心肌分化、增殖及心脏疾病的研究进展

冯京^{1,2}, 徐亮^{1,2,3,4*}

(1 同济大学医学院病理生理学系, 上海 200092; 2 心律失常教育部重点实验室(同济大学), 上海 200092;
3 同济大学附属东方医院心内科, 上海 200120; 4 同济大学医学遗传研究所, 上海 200092)

摘要: 核孔复合物 (nuclear pore complexes, NPCs) 是由约 30 种核孔蛋白 (nucleoporins, Nups) 组成的细胞内最大的复合体。作为细胞核的“阀门”, NPCs 的主要作用是调节细胞核与细胞质间的分子转运, 可参与基因表达调控等各种生理过程。心脏是维持机体新陈代谢最为重要的器官, 越来越多的研究表明, NPCs 不仅参与了心脏正常生理过程如心肌分化、增殖等, 也参与了许多病理过程如先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD)、房颤 (atrial fibrillation, AF)、心衰 (heart failure) 等。现将对 NPCs 在心肌分化、增殖及心脏疾病等方面的进展作一综述。

关键词: 核孔复合物; 心肌分化; 心肌增殖; 心脏疾病

中图分类号: R541 **文献标志码:** A

Relationship between nuclear pore complexes and myocardial differentiation, proliferation and heart disease

FENG Jing^{1,2}, XU Liang^{1,2,3,4*}

(1 Department of Pathophysiology, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2 Key Laboratory of Arrhythmias Ministry of Education of China, Tongji University, Shanghai 200092, China; 3 Department of Cardiology, East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China; 4 Institute of Medical Genetics, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200065, China)

Abstract: Nuclear pore complexes (NPCs), composed of multiple copies of around 30 different nucleoporins (Nups), are among the biggest proteinaceous assemblies in the cell. Residing at the nuclear envelope, they function as gatekeepers of the nucleus, performing the essential cellular role of mediating the exchange of molecules between the nucleoplasm and the cytoplasm. The heart is the most important organ for metabolism. There are compelling evidences indicating that NPCs participate in numerous physiological processes such as regulation of gene

收稿日期: 2013-11-18

基金项目: 国家自然科学基金项目青年基金项目(81100124)

*通信作者: E-mail: chips100@sina.com

expression and are involved in multiple diseases such as congenital heart disease, atrial fibrillation and heart failure.

Here we review advances of NPCs in myocardium differentiation, proliferation and heart disease.

Key words: NPCs; cardiomyocyte differentiation; cardiomyocyte proliferation; heart disease

真核细胞最显著的特征就是存在内膜系统 (endomembrane system) 将细胞的亚结构分隔, 各细胞器的物质交流需要有转运“媒介”的参与。最近有学者提出了细胞内“物流系统” (intracellular logistics system) 的概念, 即将细胞内的各种转运介质视为一个系统, 精确地、有序地调节着细胞内各种物质的转运。这包括细胞核与细胞质、细胞质之间及细胞质与细胞外等各种转运过程^[1-2]。处于整个“物流系统”核心的无疑就是细胞核与细胞质的物质转运 (简称核质转运), 而核孔复合物 (nuclear pore complexes, NPCs) 是细胞核与细胞质之间唯一通道, 对细胞内物质的转运起着十分重要的调控作用^[3]。NPCs 横跨核膜 (nuclear envelope, NE), 由约 30 种核孔蛋白 (nucleoporins, Nups) 组成, 调控所有大分子物质的核质转运, 使得核内外的各类 RNA、蛋白质等物质不断精确地、有选择地进出核, 参与或直接调控着诸如转录、复制、DNA 损伤及修复、细胞有丝分裂、基因组稳定性、细胞衰老及死亡等各种重要的细胞进程^[3-5], 对细胞生长、存活及疾病的发生都是十分重要的。

心脏是人体最重要、最特殊的器官, 它的能量需耗大, 细胞内不断进行着各种物质转运及能量代谢, 以满足身体的正常活动需求。成熟的心肌细胞是终末分化的细胞^[6], 为了满足心脏的特殊需求, 它们分化成了具有独特特征的一类细胞。而在心肌分化过程及之后所行使的功能中, 作为细胞内许多进程的参与者及调控者的 NPCs, 在这当中所起的作用如何? 它们是积极的参与者, 还是被动的接受者? 本文将对 NPCs 的结构功能, 及它们在心肌分化、增殖及心脏疾病等方面的研究进展作一综述。

1 核孔复合物NPCs的结构及功能

组成 NPCs 的约 30 种核孔蛋白 (表 1) 可至少细分为两类。第一类是结构支架 (structural scaffold) 核孔蛋白, 如 Nup107/160 复合物及 Nup205/188/93 复合物, 它们牢固地镶入 NE 内; 第二类是外围元件 (peripheral components) 核孔蛋白, 如苯丙氨酸-甘氨酸重复序列 (FG) 核孔蛋白, 共约 15 种^[7-8]。

NPCs 由八倍轴对称的结构 (eight fold-symmetrical structure) 组成, 结构支架蛋白镶入 NE 中, 形

成中央通道 (central channel), 在细胞质侧有细胞质环 (cytoplasmic rings) 与 8 个细丝 (filaments) 结构相连并延伸到胞质内, 在核侧有核环 (nuclear rings) 与核篮 (nuclear basket) 结构相连 (图 1)。这些环状结构是 NPC 基本结构单位, 包含 8 个同轴的轮辐环 (spoke), 即膜环 (membrane rings)、内环 (inner rings)、外环 (outer rings) 各两个, 内外环间还有连接核孔蛋白 (linker nucleoporins) 组成的环状结构, 这些环状轮辐的中心即为中央通道^[8]。NPCs 结构支架可与 FG 核孔蛋白结合, 而 FG 核孔蛋白包含 FG 重复的结构域, 可形成滤网样结构, 选择性地与转运受体 (transport receptors) 结合, 参与选择性转运的调节。外围的细丝结构也存在 FG 重复的结构域, 提示也起着选择性转运的作用^[4]。

作为细胞内“物流系统”的重要组成部分, NPCs 最主要的功能就是参与细胞核与细胞质之间的物质转运, 小分子物质 (<60 kDa) 以被动扩散为主, 大分子则以主动转运为主^[9]。几乎所有 NPC 的转运底物都有转运信号 (transport signals): 核定位序列 (nuclear localization sequences, NLS) 用于底物转入核内, 核输出序列 (nuclear export sequences, NES) 则用于底物转出细胞核, 这些信号由含有特异信号序列的转运因子识别。许多转运因子都属于核转运蛋白家族 (karyopherin families), 包括输入蛋白 (importin) 和输出蛋白 (exportin), 它们都有一个 α -超螺旋的结构^[9]。另一类重要的转运辅助因子是 GTP 结合蛋白 Ran, 这是调节大分子转运的关键。核转运蛋白可与底物的 NLS 或 NES 序列结合, 也能与 FG 核孔蛋白及 Ran-GTP 酶结合。底物入核循环始于 NLS 底物-核转运蛋白复合体的形成, 随后复合体穿过 NPC 到核内, 核转运蛋白与 Ran-GTP 结合, 使复合体解体。底物出核始于核转运蛋白-Ran-GTP 二聚体与 NES 底物结合, 穿过 NPC 进入胞质, 胞质中的 Ran-GTP 酶降解 Ran-GTP, 使复合体分离。核内外 Ran-GTP 浓度梯度差调控着核转运的进行^[3, 9-11]。这样, NPCs 通过严格调控核质转运, 进而维持细胞稳态及调控细胞各种生理功能。

表1 哺乳动物、秀丽隐杆线虫及酿酒酵母中所含核孔蛋白及其同源性

哺乳动物	秀丽隐杆线虫	酿酒酵母
Nup35	Npp-19	Nup53p
Nup37	—	—
Nup43	C09G 9.2	—
Nup50	Npp-16	Nup2p
Nup54	Npp-1	Nup57p
Nup58/ 45	Npp-4	Nup49p
Nup62	Npp-11	Nsp1p
Nup75	Npp-2	Nup85p
Nup88	—	Nup82p
Nup93	Npp-13	Nic96p
Nup96	Npp-10	Nup145Cp
Nup98	Npp-10	Nup145Np Nup100p Nup116p
Nup107	Npp-5	Nup84p
Nup133	Npp-15	Nup133p
Nup153	Npp-7	Nup1p Nup2p Nup60p
Nup155	Npp-8	Nup157p Nup170p
Nup160	Npp-6	Nup120p
Nup188	—	Nup188p
Nup205	Npp-3	Nup192p
Nup214	Npp-14	Nup159p
Nup358 (Ran BP2)	Npp-9	—
Sec13R	Npp-20	Sec13p
Seh 1	Npp-18	Sehp
Pom121	—	—
Gp210	Npp-12	—
Ndc1	Npp-22	Ndc1p
Tpr	Npp-21	Mlp1p Mlp2p
RAE1	Npp-17	Gle2p
ALADIN	—	—
NLP1 (hCG1)	—	Nup42p
	—	Nup59p
	—	Nup116p
	—	Nup100p
	—	Pom134p
	—	Pom152p

2 NPCs与心肌分化

心肌细胞是从中胚层细胞分化而来^[12], 分化成熟的心肌细胞能量代谢旺盛、收缩功能良好, 但却极少增殖^[6]。这些特性的产生是如何被调控的, 干细胞是如何分化为心肌细胞的, 目前还不是很清楚。但最近的一些研究表明, NPCs 在心肌的分化过程中可能起着十分关键的作用。

Perez-Terzic 等^[12]在诱导鼠胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC) 分化为心肌细胞的过程中, 发现 NPCs

经历了许多显著的变化。他们将胚胎干细胞 CGR8 分化为成熟的心肌细胞, 利用场发射扫描电子显微镜 (FESEM) 及原子力显微镜 (AFM) 去观察剥离肌膜的细胞核, 发现成熟的心肌细胞与 ESC 相比, 前者在核上的分布密度更大, 深度更深; 后者 80% 以上核孔的中央通道有致密物质 (dense material), 但在成熟心肌细胞中这一比例仅为 25% 左右。而这种致密物质被认为是“中央转运蛋白 (central transporter)”, 参与物质进出核孔的转运。这些发现提示, 成熟心肌细胞的核孔较多, 但物质的核质转

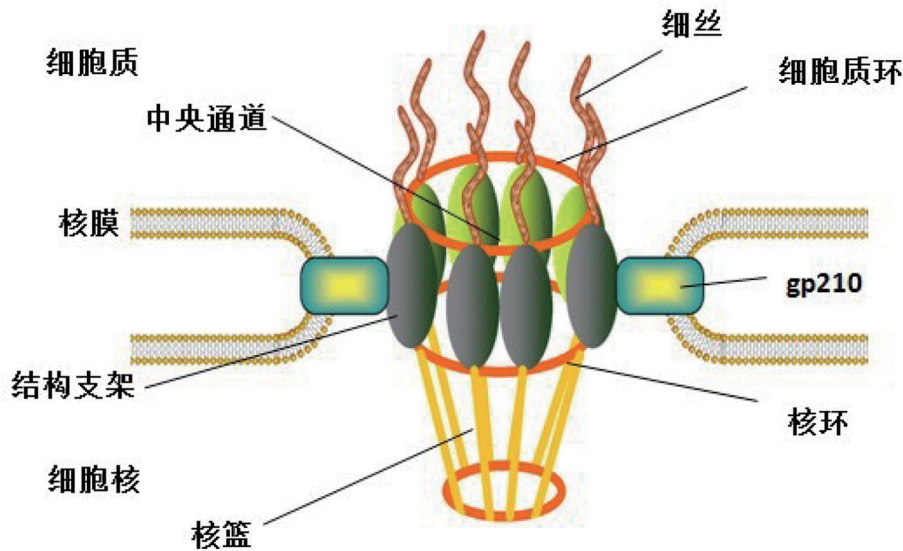


图1 核孔复合体(NPC)的结构示意图

运却更少；干细胞活跃的核孔数目有限，却能满足旺盛的核质转运需求^[12]。在心肌肥大时，胚胎基因重新表达，心肌细胞可能通过调整中央转运蛋白的位置，以应对心肌肥大后核质转运需求的增加^[13]。因此，NPCs结构的可塑性提供了一种机械学的基础，使细胞能够适应正常状态下核转运的增加，也能适应病理状态下核转运的增加。

在干细胞分化为心肌细胞时，NPCs的各成员表达及分布有显著改变。在干细胞中几乎不含环孔板(annulate lamellae)，而成熟心肌细胞则恰恰相反，环孔板含量明显增多。环孔板被认为是收集备用的(spare)核孔蛋白^[14]，其在干细胞中含量低，提示干细胞内处于备用状态的核孔蛋白更少，使得核膜上的核转运功能达到最大。在NPCs的各成员中，变化最大的是Nup98，它在成熟心肌细胞中明显增多^[12]。

在干细胞分化为心肌细胞时，参与转运的调节因子及各种底物的转运也发生了显著改变。核转运因子Ran在细胞内弥散分布是细胞核质转运需求有限的特征^[13]。在心肌细胞中用Ran抗体免疫染色，显示Ran主要分布在细胞质中而细胞核上则较少；相反，在干细胞中Ran则主要局限于核上，这与核转运旺盛是一致的。另外，在干细胞中，组蛋白H1、NLS、心脏转录调节因子MEF2C及p53等的核转运增多，而这些因子对于心肌细胞的增殖、基因表达的调节、基本蛋白和DNA调控蛋白的核运输等过程有重要的意义^[12]。

但是究竟是何种机制调控着干细胞分化为心肌

细胞，目前还不清楚。在这一过程中，NPCs经历了结构变化及核内调控因子分布的改变，为了解心肌细胞分化机制提供了基础。事实上，在肌肉及神经的分化过程中，NPCs是参与其中的。

D'Angelo等^[15]的研究表明，NPCs组分发生特异性改变，尤其是Nup210，对肌肉及神经分化是必需的。在增殖的成肌细胞及胚胎干细胞中Nup210缺失，但在这些细胞分化时，Nup210则表达增加并参与到NPCs结构中。在C2C12细胞分化为肌细胞的模型中，利用RNAi技术抑制Nup210，可阻断肌细胞生成，在干细胞分化为神经祖细胞的模型中也得到相同结果。通过分析Nup210敲低后的全基因组基因表达谱及随后的细胞实验证实，两个直接参与肌细胞生成及骨骼肌发育的基因——Neu2和GDF5，是Nup210的下游靶点^[15-16]。Lupu等^[17]研究了Nup133等位基因功能失活的突变小鼠，发现它们的神经祖细胞及胚胎干细胞在空间形态上无明显异常，但却异常地保留了全能潜力，且不能产生终末分化的神经元。另一项研究显示，在处于分化时的胚胎干细胞中，过表达importin $\alpha 1$ 并敲低exportin $\alpha 5$ 也可产生与Nup133突变相类似的表型^[18]，提示Nup133致神经元分化障碍的机制可能与转运因子的改变有关。

这些证据提示，NPCs极有可能通过调节心肌细胞分化及发育相关基因的表达，或改变与转运相关的各类因子的水平，来调节心肌细胞的分化及发育。

3 NPCs与心肌增殖

以前的观点认为,心肌细胞是永久细胞,是不增殖的。心肌损伤后,刺激炎症反应和产生纤维细胞,最终在损伤部位形成疤痕组织;但疤痕组织不能收缩,却可致动脉瘤、再发心肌梗死、器官衰竭等^[6]。因此,损伤的心肌细胞若能由新增生的心肌细胞所取代,对患者来说获益最大。现在的很多研究都主要集中于如何刺激内源的或移植的心肌祖细胞再生为心肌细胞,但效果不佳^[19-20]。最近多项研究表明,哺乳动物及硬骨鱼类的胚胎时期及出生后很短时间内,心肌细胞仍有增殖能力^[6]。尽管尚不知晓这种增殖是来源于心肌祖细胞还是心肌细胞本身,但这仍说明在特定情况下,心脏可自我调控心肌细胞的增殖能力,因此,研究这种调控的具体机制就显得十分必要。目前已有证据表明,NPCs应该起着关键的作用。

Drenckhahn等^[21]通过对小鼠的X染色体连锁基因突变,可选择性地致心肌细胞死亡。用这种方法能使12.5 d的胚胎心肌细胞减少约一半。该小鼠胚胎心可通过未灭活的野生型等位基因补偿心肌细胞的损失,恢复心脏的正常功能,提示小鼠胚胎心具有增殖潜能。Porrello等^[22]最近研究了新生小鼠心脏切除损伤的模型,他们切除了1 d幼鼠约15%的左室心肌,3周后心室痊愈,未留疤痕,但对7 d的小鼠手术则会形成疤痕,这提示小鼠心脏的增殖能力仅短暂地存在于新生鼠中,在出生后7 d即丧失这种能力。出生后心肌增殖能力的转变与细胞周期调控基因表达的转变是一致的^[23]。2011年, Porrello等^[24]报道miRNAs也参与其中,如miRNA195负调控心肌细胞的有丝分裂。

Kikuchi等^[25]对斑马鱼心脏增殖模型的研究表明,在损伤周围再生的心肌细胞,降低了收缩基因(contractile gene)的表达,并增加了转录调控因子基因gata4等的表达,后者是在胚胎心发育时所必需的。透射电子显微镜及肌节染色提示,再生心肌的肌节结构更加紊乱。

对这些结果较为合理的解释是,在心肌细胞分化成熟的早期,它们还是具有潜在的增殖能力的,而完全成熟后则丧失这一潜能;心肌若要恢复这种增殖能力,需有外在刺激如损伤,或内在调控因子表达改变等因素,这时心肌细胞发生“去分化(dedifferentiation)”,如降低收缩蛋白的表达、增加胚胎时心脏发育相关基因表达等,使心肌细胞获得

类似于胚胎心的形式,从而进行增殖^[12]。因此,心肌分化成熟的早期可能是其分化及增殖能力调控的关键阶段。研究心肌细胞去分化的分子机制,对以后调控心肌去分化及增殖是十分必要的。而心肌细胞增殖时,细胞周期调控基因如gata4及miRNAs等的表达增加是需要NPCs参与转运的^[9,26];且在干细胞分化为心肌细胞时,NPCs也经历许多适应性的变化。所以,在心肌细胞去分化及增殖等过程中,NPCs可能起着重要的调控作用。

事实上,NPCs也参与细胞周期调控。Chakraborty等^[27]和Murray^[28]研究了多种细胞的周期调控实验,发现在有丝分裂早期,Nup96的量不但没有倍增,反而是下降的。过表达Nup96,可延长G₁或阻止G₁/S转换。在Nup96^{+/-}的杂合子小鼠中,多种细胞增殖加强,可使加快G₁进程的细胞周期蛋白D3(cyclin D3)和细胞周期蛋白依赖性激酶6(cyclin-dependent kinase 6, CDK6)表达增加,并且Nup96可调控某些细胞周期依赖的mRNAs在核内外的分布,如Cyclin D3、L32和ICAM-1,这些都是细胞周期的关键调控因子。这说明Nup96可通过调节细胞周期关键蛋白及mRNAs的核内外转运,从而参与细胞周期的调控。

2009年,Bergmann等^[29]研究表明,人一生中50%的心肌细胞发生更新,而心肌细胞数量却无明显变化,因此,在心脏中,凋亡途径可能起着关键性作用。Singer等^[30]研究肝癌细胞时,发现Nup98可与p21 mRNA结合,使后者降解减少;而p21是p53的靶基因,参与凋亡的调控^[31]。因此,Nup98可通过p53/p21途径正向调控细胞凋亡^[30]。在许多血液系统恶性疾病中,如急性髓性白血病、骨髓增生异常综合征、急性淋巴细胞白血病等,Nup98融合基因编码的融合蛋白保留了Nup98的N末端,这种融合蛋白可抑制造血前体细胞的分化,增加造血干细胞及祖细胞的自我更新,为恶性转化提供潜在的机制^[32],提示Nup98可能是细胞周期调控的关键因素。在成熟心肌细胞中,Nup98的含量较干细胞明显增多^[12],因此,Nup98可能在心肌细胞中通过调控细胞周期,从而影响心肌细胞的增殖及凋亡。

综上所述,在心脏发育成熟过程中,NPCs可能是通过改变自身成分的表达或结构组成,或调控细胞周期关键因子及RNAs在核内外的分布,来影响心肌细胞的增殖能力。

4 NPCs与心脏疾病

上述研究表明, NPCs 参与心肌细胞的诸多生理过程, 如核质转运、心肌分化、发育及增殖等, 因此, NPCs 的组成成分异常或结构变化可能会导致许多诸如心肌细胞转运状态、心肌功能、心脏发育等心脏生理进程的改变, 从而产生各类心脏疾病。这点在最近的多项研究中也得到证实。

Zhang 等^[33]通过研究一个大的常染色体隐性遗传房颤 (AF) 伴幼年猝死的家系发现, *Nup155* 突变可致 AF。 *Nup155*^{-/-} 纯合子突变小鼠在胚胎时期即死亡, 提示 *Nup155* 对胚胎的发育至关重要; *Nup155*^{+/-} 杂合子突变的小鼠表现出 AF 表型, 但 *Nup155* 突变致 AF 的具体机制还不是很清楚, 推测与热休克蛋白 70 (heat shock protein, Hsp70) 有关。在 *Nup155*^{+/-} 杂合子突变的小鼠中, Hsp70 mRNA 出核及 Hsp70 蛋白入核存在障碍^[33]。Hsp70 敲除的小鼠心肌细胞表现出钙瞬态下降的延迟及肌浆网钙含量降低, 从而使得动作电位时程减少^[34]。因此, *Nup155* 可能是通过调节 Hsp70 mRNA 及其蛋白, 或心房其他重要蛋白的运输, 间接调控钙处理蛋白和离子通道的成熟及运输, 从而导致 AF^[33]。还有研究表明, 缺少 *Nup155* 可影响 NE 的形成, 延长或阻断有丝分裂, 长期将致心肌细胞凋亡及心脏纤维化, 从而可引起并维持 AF^[35]。

内脏异位 (heterotaxy, Htx) 是一种严重的先天性心脏病, 表现为心脏和腹腔脏器的异位畸形^[36]。Fakhro 等^[37]通过对 262 名 Htx 患者及 991 名对照人群的基因型分析发现, 有 7 个基因拷贝数变异 (CNVs) 显著, 其中包括 *Nup188*。他们在非洲爪蟾胚胎时期敲低 *Nup188* 的表达, 可得到类似于 Htx 的表型, 这说明 *Nup188* 对胚胎, 尤其是心脏等的发育起关键作用。

Tarazon 等^[38]研究了心衰时核质转运功能及 NPCs 各成分的表达变化情况。他们分析了缺血性心衰 (ICM, $n = 52$) 及扩张性心衰 (DCM, $n = 36$) 这两种病因心衰患者标本共 88 份, 以及正常对照标本 9 份。对比正常组, ICM 组的 NPCs 各成分中, NDC1、*Nup160* 和 *Nup153* 显著增高; DCM 组的 NDC1、*Nup160*、*Nup153* 及 *Nup93* 也显著增高。他们通过超声心动图还发现, 在心衰患者中, 高表达水平的 *Nup160* 与心室功能改善是相关的, 提示高表达 *Nup160* 可能是心衰患者代偿的一种机制^[38]。而 Cortes 等^[39]的研究也表明, 在 ICM 及 DCM 患

者中, 他们的心肌细胞核及核仁显著增大, *Nup62* 表达水平也显著增高。参与转运的 *exportin*、*importin*、*RanGAP1* 及 *RaGAP1u* 等因子也发生了显著的变化^[16]。

作为核质转运的核心, NPCs 可通过改变自身成分或结构, 调节物质进出细胞核, 从而调控基因表达等过程。以这种方式, NPCs 可参与或直接导致各种心脏疾病, 如房颤、先天性心脏病、心衰等, 这为心脏疾病发病机制的研究提供了新的思路。

5 小结

NPCs 是物质进出细胞核的“阀门”, 作为细胞内“物流系统”的核心, 可通过调控核质转运, 从而调控细胞许多重要进程, 对心肌的分化、增殖及心脏疾病发生都有重要意义。相信随着研究的深入, 会发现更多的心脏生理及病理过程与 NPCs 相关, 若能揭示 NPCs 在这些过程中所起的作用及具体的分子机制, 将可能对心脏疾病的诊断及治疗提供新的手段。

[参 考 文 献]

- [1] Arnold I, Brown K. The five 'W's of transport. *EMBO J*, 2011, 30(17): 3455-6
- [2] Olkkonen VM, Ikonen E. When intracellular logistics fails-genetic defects in membrane trafficking. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 24): 5031-45
- [3] Nakano H, Wang W, Hashizume C, et al. Unexpected role of nucleoporins in coordination of cell cycle progression. *Cell Cycle*, 2011, 10(3): 425-33
- [4] D'Angelo MA, Hetzer MW. Structure, dynamics and function of nuclear pore complexes. *Trends Cell Biol*, 2008, 18(10): 456-66
- [5] Walde S, Kehlenbach RH. The part and the whole: functions of nucleoporins in nucleocytoplasmic transport. *Trends Cell Biol*, 2010, 20(8): 461-9
- [6] Kikuchi K, Poss KD. Cardiac regenerative capacity and mechanisms. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, 28(1): 719-41
- [7] Gomez-Cavazos JS, Hetzer MW. Outfits for different occasions: tissue-specific roles of nuclear envelope proteins. *Curr Opin Cell Biol*, 2012, 24(6): 775-83
- [8] Alber F, Dokudovskaya S, Veenhoff LM, et al. The molecular architecture of the nuclear pore complex. *Nature*, 2007, 450(7170): 695-701
- [9] Grunwald D, Singer RH, Rout M. Nuclear export dynamics of RNA-protein complexes. *Nature*, 2011, 475(7356): 333-41
- [10] Corbett AH, Silver PA. Nucleocytoplasmic transport of macromolecules. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1997, 61(2): 193-211
- [11] Hieda M, Tachibana T, Yokoya F, et al. A monoclonal antibody to the COOH-terminal acidic portion of Ran inhibits

- both the recycling of Ran and nuclear protein import in living cells. *J Cell Biol*, 1999, 144(4): 645-55
- [12] Perez-Terzic C, Behfar A, Mery A, et al. Structural adaptation of the nuclear pore complex in stem cell-derived cardiomyocytes. *Circ Res*, 2003, 92(4): 444-52
- [13] Perez-Terzic C, Gacy AM, Bortolon R, et al. Directed inhibition of nuclear import in cellular hypertrophy. *J Biol Chem*, 2001, 276(23): 20566-71
- [14] Wu X, Kasper LH, Mantcheva RT, et al. Disruption of the FG nucleoporin NUP98 causes selective changes in nuclear pore complex stoichiometry and function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(6): 3191-6
- [15] D'Angelo MA, Gomez-Cavazos JS, Mei A, et al. A change in nuclear pore complex composition regulates cell differentiation. *Dev Cell*, 2012, 22(2): 446-58
- [16] Cortes R, Rosello-Lleti E, Rivera M, et al. Influence of heart failure on nucleocytoplasmic transport in human cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(3): 464-72
- [17] Lupu F, Alves A, Anderson K, et al. Nuclear pore composition regulates neural stem/progenitor cell differentiation in the mouse embryo. *Dev Cell*, 2008, 14(6): 831-42
- [18] Yasuhara N, Shibasaki N, Tanaka S, et al. Triggering neural differentiation of ES cells by subtype switching of importin- α . *Nat Cell Biol*, 2007, 9(4): 479
- [19] Makkar RR, Smith RR, Cheng K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet*, 2012, 379(9819): 895-904
- [20] Bolli R, Chugh AR, D'Amario D, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet*, 2011, 378(9806): 1847-57
- [21] Drenckhahn JD, Schwarz QP, Gray S, et al. Compensatory growth of healthy cardiac cells in the presence of diseased cells restores tissue homeostasis during heart development. *Dev Cell*, 2008, 15(4): 521-33
- [22] Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science*, 2011, 331(6020): 1078-80
- [23] Walsh S, Ponten A, Fleischmann BK, et al. Cardiomyocyte cell cycle control and growth estimation *in vivo*--an analysis based on cardiomyocyte nuclei. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(3): 365-73
- [24] Porrello ER, Johnson BA, Aurora AB, et al. MiR-15 family regulates postnatal mitotic arrest of cardiomyocytes. *Circ Res*, 2011, 109(6): 670-9
- [25] Kikuchi K, Holdway JE, Werdich AA, et al. Primary contribution to zebrafish heart regeneration by *gata4^f* cardiomyocytes. *Nature*, 2010, 464(7288): 601-5
- [26] Philips AS, Kwok JC, Chong BH. Analysis of the signals and mechanisms mediating nuclear trafficking of GATA-4. Loss of DNA binding is associated with localization in intranuclear speckles. *J Biol Chem*, 2007, 282(34): 24915-27
- [27] Chakraborty P, Wang Y, Wei JH, et al. Nucleoporin levels regulate cell cycle progression and phase-specific gene expression. *Dev Cell*, 2008, 15(5): 657-67
- [28] Murray AW. Recycling the cell cycle: cyclins revisited. *Cell*, 2004, 116(2): 221-34
- [29] Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*, 2009, 324(5923): 98-102
- [30] Singer S, Zhao R, Barsotti AM, et al. Nuclear pore component Nup98 is a potential tumor suppressor and regulates posttranscriptional expression of select p53 target genes. *Mol Cell*, 2012, 48(5): 799-810
- [31] Vousden KH, Prives C. Blinded by the light: The growing complexity of p53. *Cell*, 2009, 137(3): 413-31
- [32] Gough SM, Slape CI, Aplan PD. NUP98 gene fusions and hematopoietic malignancies: common themes and new biologic insights. *Blood*, 2011, 118(24): 6247-57
- [33] Zhang X, Chen S, Yoo S, et al. Mutation in nuclear pore component NUP155 leads to atrial fibrillation and early sudden cardiac death. *Cell*, 2008, 135(6): 1017-27
- [34] Kim YK, Suarez J, Hu Y, et al. Deletion of the inducible 70-kDa heat shock protein genes in mice impairs cardiac contractile function and calcium handling associated with hypertrophy. *Circulation*, 2006, 113(22): 2589-97
- [35] Ehrlich JR, Coutu P, Yeh YH, et al. Cellular electrophysiology and the substrate for atrial fibrillation [M]//Natale A, Jalife J. Atrial Fibrillation: From Bench to Bedside. Califton: Humana Press, 2008: 37-56
- [36] Cohen MS, Anderson RH, Cohen MI, et al. Controversies genetics, diagnostic assessment, and outcomes relating to the heterotaxy syndrome. *Cardiol Young*, 2007, 17: 29-43
- [37] Fakhro KA, Choi M, Ware SM, et al. Rare copy number variations in congenital heart disease patients identify unique genes in left-right patterning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(7): 2915-20
- [38] Tarazon E, Rivera M, Rosello-Lleti E, et al. Heart failure induces significant changes in nuclear pore complex of human cardiomyocytes. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48957
- [39] Cortes R, Portoles M, Rosello-Lleti E, et al. Nuclear changes and p62 expression in ischemic and dilated cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol*, 2007, 60(12): 1319-23