DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210202

# 核孔复合物与干细胞稳态

李兰竹[1,2]，冀喆君[3]，张维绮[2,3,4,5]*，曲静[2,5,6]*，刘光慧[1,2,3]*

（1.中国科学院动物研究所，膜生物学国家重点实验室，北京 100101；
2.中国科学院大学，北京 100049；
3.中国科学院干细胞与再生医学创新研究院，北京 100101；
4.中国科学院北京基因组研究所，精准基因组医学重点实验室，北京 100101；
5.中国科学院国家生物信息中心，北京 100101；
6.中国科学院动物研究所，干细胞与生殖生物学国家重点实验室，北京 100101）

**【摘要】**作为细胞核质之间物质交换的通道，核孔复合物（Nuclear Pore Complex, NPC）是由约30种核孔蛋白构成的复杂大分子复合物。NPC除了介导核质之间的物质运输外，还参与调节染色质结构以及基因表达等过程。干细胞稳态的维持对于组织器官再生修复以及机体的稳态具有重要作用。越来越多的研究表明，NPC以及核孔蛋白可以通过多种机制调节干细胞的增殖与分化，影响干细胞稳态。本文现对NPC及其对干细胞稳态影响的相关研究进行综述，以期为干细胞稳态的调节与维持提供新的思路。

**【关键词】**核孔复合物；核孔蛋白；干细胞

**中图分类号：**Q25　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2021）02-0008-07

# Nuclear pore complex and stem cell homeostasis

Li Lanzhu[1,2], Ji Zhejun[3], Zhang Weiqi[2,3,4,5]*, Qu Jing[2,5,6]*, Liu Guanghui[1,2,3]*

(1.State Key Laboratory of Membrane Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;
2.University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;
3.Institute for Stem Cell and Regeneration, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;
4.CAS Key Laboratory of Genomic and Precision Medicine,
Beijing Institute of Genomics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;
5.China National Center for Bioinformation, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;
6.State Key Laboratory of Stem Cell and Reproductive Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

**【Abstract】**As a channel for mediating exchange between the nucleus and cytoplasm, the nuclear pore complex (NPC) is a macromolecular complex composed of about 30 nucleoporins. In addition to mediating nucleocytoplasmic transport, NPC can also regulate chromatin organization and gene expression. The maintenance of stem cell homeostasis plays an essential role in the regeneration and repair of tissues, organs, and body homeostasis. More and more studies have shown that NPC and nucleoporins can regulate stem cell proliferation and differentia-

**基金项目：**中国科学院战略性先导科技专项（XDA16010100）；国家重点研发计划（2020YFA0804000；2018YFC2000100）；国家自然科学基金（81921006；81625009；81822018；91749202；91949209；92049116）

**通讯作者：**张维绮（1984-），女，江西赣州人，博士生导师，主要从事发育和衰老的表观遗传调控及基于干细胞的疾病模型和药物筛选研究。E-mail：weiqizhang@aliyun.com
曲　静（1980-），女，内蒙古包头人，博士生导师，主要从事干细胞与衰老方向研究。E-mail：qujing@ioz.ac.cn
刘光慧（1979-），男，辽宁辽阳人，博士生导师，主要从事衰老与再生方向研究。E-mail：ghliu@ioz.ac.cn

tion, and affect stem cell homeostasis. This article reviews the related research on NPC and its influence on stem cell homeostasis, hoping to provide new ideas for the regulation and maintenance of stem cell homeostasis.

【**Keywords**】Nuclear pore complex; Nucleoporin; Stem cell

## 1 核孔复合物

核孔复合物（Nuclear Pore Complex, NPC）是镶嵌在内外核膜融合形成的核孔上，作为真核细胞中的大分子蛋白复合物（在人细胞中约90~120 MDa），每个NPC具有八重-轴对称结构，并由三层环结构组成：面向细胞核的核质环（Nuclear Ring），面向细胞质的胞质环（Cytoplasmic Ring），以及位于这两个环之间的中央通道（Central Channel）。此外，胞质环向细胞质延伸形成胞质丝（Cytoplasmic Filament），核质环向细胞核内延伸形成核篮（Nuclear Basket）[1-4]。NPC由约30种核孔蛋白（Nucleoporin, Nup）构成，根据这些蛋白的结构与功能大致可以分为3类。第一类为支架核孔蛋白，主要构成NPC的核心结构；第二类为跨膜蛋白，通过镶嵌在核膜内将NPC与核膜连接起来；第三类为外周核孔蛋白，这类蛋白大多具有苯丙氨酸-甘氨酸（FG）重复序列（FG-Nup），主要构成NPC的胞质丝、核篮、以及中央通道的网状结构，参与维持NPC通透性。其中，部分外周核孔蛋白在NPC与核质之间动态分布，既可以锚定在NPC上也可以游离到细胞核内部。而支架蛋白则稳定存在于NPC内部[5]。

### 1.1 核孔复合物与核质运输

NPC的主要功能之一是调控核质运输过程。离子和小分子化合物以被动扩散的方式通过核孔，而大分子物质（大于60 kDa）则需要在转运受体（Transport Receptors）的参与下以主动运输的过程通过核孔。在转运过程中，输入蛋白（Importin）或输出蛋白（Exportin）分别在胞质或核质与底物结合形成转运复合物，通过与核孔蛋白的FG重复序列相互作用来通过核孔进入细胞核或细胞质。在转运过程中除了转运受体外，GTP结合蛋白Ran通过调节转运复合物的形成与解离来调控转运方向。

作为核质间的唯一通道，RNA和蛋白质，如核糖核蛋白、核蛋白以及转录因子等进出细胞核都要通过NPC，因此NPC对于基因表达、信号转导、细胞增殖与分化等多种细胞过程具有重要作用。有文献报道，不同的分子或者转运受体可能通过不同的运输途径穿过核孔[5]。如在酵母中，mRNA转运以及蛋白质向核内转运过程是由不同的核孔蛋白介导的，表明不同的转运受体可能优先与不同的核孔蛋白相互作用[6, 7]，以及同一细胞中的NPC可能存在异质性[8]。总之，作为连接细胞质与核质的通道，NPC通过调控核质之间的物质运输过程，在调节、维持细胞稳态以及细胞生理功能中发挥重要作用[9-11]。

### 1.2 核孔复合物与染色质结构

细胞核内染色质的三维结构对于维持正确的转录调控以及细胞生理功能具有重要意义[12-14]。有证据表明，NPC以及核孔蛋白与染色质之间存在相互作用[15-18]。电镜结果显示，异染色质与核膜紧密结合，而NPC则与疏松的常染色质结合[19]。这表明NPC可能参与调控染色质结构。此外也有研究发现，核孔蛋白TPR（Translocated Promoter Region）参与维持NPC下方的异染色质禁区，防止异染色质扩散到这些区域来。但也有研究报道，NPC也可以与异染色质结合[20]。在酵母中，Nup107p通过与染色质重塑复合物RSC（Remodeling the Structure of Chromatin）以及沉默因子Sir4p共同作用抑制亚端粒基因的表达。同样在酵母中，Nup50的同源蛋白Nup2通过与基因组直接结合参与维持染色质边界[21]。而在果蝇中，TPR的同源蛋白Megator及其结合蛋白Nup153与富集转录激活标志（结合有RNA聚合酶Ⅱ以及H4K16ac）的基因组结合，并且下调Nup153可以降低位于这些区域的基因的表达[22]。由于上述的几个核孔蛋白均处于核篮结构中，表明核篮结构可能在染色体结构和基因表达调控中具有更广泛的作用[5]。由于对染色质的定位以及可及性具有调节作用，NPC与核孔蛋白也可以通过这一过程影响细胞的功能与状态。如在癌基因诱导的细胞衰老模型中，TPR通过促进衰老相关异染色质簇形成来促进细胞衰老以及衰老相关分泌表型[23]。

### 1.3 核孔复合物与基因表达调控

作为核质运输的重要场所，NPC可以通过调节RNA以及多种基因表达调控因子在核质间的穿梭来间接影响基因表达过程。但NPC以及核孔蛋白也可以直接参与调控基因表达进而影响细胞的功能

与状态。在酵母中，部分基因可以通过位于启动子上的一段特定序列结合到NPC，这段序列被称为基因招募序列[24, 25]。此外Nup93和Nup153可以与超级增强子结合，并调控与这些超级增强子相关的基因表达[26, 27]。这些具有相同基因招募序列的基因以及与核孔蛋白结合的超级增强子都聚集在核周，也进一步证明NPC可以调控基因组的空间结构进而调节基因转录活性[15, 28]。

NPC还可以作为支架参与招募或组装转录过程所需的组分来促进转录过程[29–31]。有文章报道，NPC可以促进THO-TREX复合物、染色质重塑复合物SAGA（Spt-Ada-Gcn5 Acetyltransferase）以及转录因子在核周与基因的结合，从而促进转录以及mRNA向核外输出[32–34]。Nup98可以游离到核质中招募Wdr82-Set1A/COMPASS复合物至转录起始位点，增加H3K4me3水平，以及相应基因的表达[35]。此外，NPC还可以通过调节基因环（Gene Loop）的形成与维持来参与转录记忆过程并调节基因表达[29]。如在人和酵母细胞中，Nup98及其同源蛋白Nup100参与干扰素-γ（Interferon-γ，IFN-γ）诱导基因的快速应答过程[36, 37]。细胞经IFN-γ处理且多次传代后，再次使用IFN-γ刺激可以诱导相应靶基因快速表达，而敲除Nup98后这一转录记忆现象消失。

以上NPC参与调控基因表达的几个途径之间相互协调且互相联系。而核孔蛋白除了可以锚定在NPC上调节位于核外周的基因表达，部分还可以游离到核质中调节基因表达，除上述的Nup98外还包括Sec13、Nup50、Nup153以及Nup88等[38–41]。在果蝇细胞中，Nup98、Nup88以及Sec13可以在核质中结合不同的基因组位点，并且参与调控发育相关基因的表达[41]。综上，NPC以及核孔蛋白通过多种机制和途径调控细胞核内的基因表达，影响细胞命运、免疫应答等过程，调控细胞稳态[42]。

## 2 干细胞稳态与核孔复合物

干细胞是一类具有自我更新能力和分化潜能的细胞，通过自我更新以及分化来参与组织器官损伤修复与再生，以维持机体生理稳态。干细胞稳态的维持需要细胞内外机制的共同调节。在生理或者应激状态下，干细胞通过动态调节细胞内信号通路以及转录机制来对刺激产生应答，从而维持合适的细胞增殖和分化水平[43]。而干细胞稳态的破坏则与多种疾病的发生发展相关，如造血干细胞增殖能力降低、向髓系而非淋巴系细胞分化增多可能导致免疫系统衰老以及恶性肿瘤等疾病，并且干细胞衰老与耗竭也是导致机体衰老以及多种衰老相关疾病的重要因素之一[44–47]。因此维持干细胞稳态对疾病的治疗以及延缓器官甚至个体衰老进程具有重要意义。由于功能的多样性，NPC也可以通过多种机制来发挥对干细胞的调节作用（见图1）。首先核孔可以通过影响特定的转录因子与mRNA分布来调控干细胞稳态（见图1 A）。例如，importin-α和importin-β家族不同亚型的表达可以促进小鼠胚胎干细胞（Embryonic Stem Cell, ESC）向神经分化[5, 48–50]。在肌肉分化过程中，RNA结合蛋白HuR通过与肌源调节因子的mRNA（如MyoD和Myogenin）结合促进肌肉纤维的形成。而transportin 2则可以与HuR形成复合物，进而调控后者在细胞核与胞质之间的分布来参与肌肉早期分化过程[50]。

其次，更多的文献表明NPC以及核孔蛋白可以通过调控基因表达来参与调节干细胞分化或维持细胞干性（见图1 B），如Nup153、Nup210、Nup133以及ELYS等。核孔蛋白Nup153在小鼠ESC以及大鼠神经祖细胞（Neural Progenitor Cell, NeuPC）中高表达，并通过转录调控作用抑制ESC中分化相关基因的表达以及维持NeuPC干性[40, 51]。此外，Nup153过表达也可以恢复阿尔兹海默症小鼠的神经干细胞（Neural Stem Cell，NSC）功能[52]。由于对NSC的重要调节作用，Nup153也被认为是调控NSC稳态维持与命运的新表观调控因子。在ESC中，Nup153通过与发育相关基因的转录起始位点结合并招募复合物PRC1（Polycomb-Repressive Complex 1）调控靶基因表达。敲低Nup153可以引起这些发育相关基因的去抑制并诱导细胞早期分化[40]。在NeuPC中，Nup153与SOX2相互作用共同调控基因表达过程[51]。然而，与在ESC中Nup153发挥抑制基因表达的作用不同，该研究发现Nup153可以分别与基因的启动子区域以及转录终止位点结合，发挥促进或抑制基因表达的作用，展现出对基因表达的双重调控作用。

多个研究发现Nup210表达具有细胞特异性，Nup210在ESC以及成肌细胞中不表达，而在成肌细胞向肌管分化过程中表达升高，参与促进肌管分化与肌肉发育过程[53–56]。Nup210通过发挥支架蛋白作用，招募转录因子Mef2C至核周调控肌肉发育相

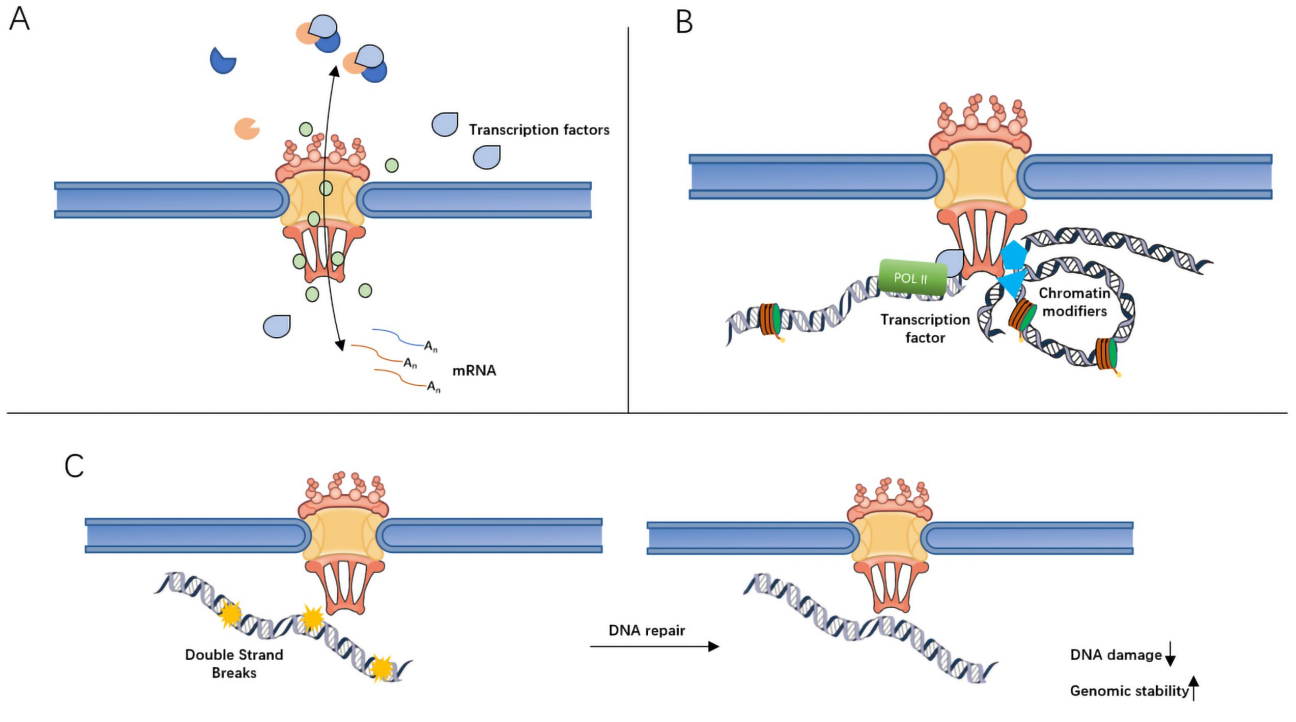
关的基因以及miRNA的表达[56]。而NPC Y复合物上的核孔蛋白Seh1在少突胶质祖细胞（Oligodendrocyte Progenitor Cell, OPC）中通过招募转录因子Olig2以及染色质重塑蛋白Brd7至NPC形成转录复合物，促进细胞向少突胶质细胞分化成熟以及髓鞘形成[57]。敲除Seh1可以破坏脱髓鞘损伤后的髓鞘再生过程，相反在OPC中过表达Seh1可以促进细胞的分化。与Seh1位于同一结构中的Nup133以及Nup45也可以调节ESC的分化和增殖能力，提示Y复合物结构可能对ESC具有重要作用[58, 59]。

核孔蛋白除可以调控干细胞分化过程外，也可以促进细胞基因组稳定性，参与DNA损伤修复过程（见图1 C）。如在小鼠隐窝祖细胞中，敲除ELYS破坏DNA修复过程并引起DNA损伤，进而引起细胞凋亡[60]。综上，NPC以及核孔蛋白可以通过多种机制，包括运输功能依赖以及非依赖的方式，参与调控干细胞稳态和功能。

## 3 总结与展望

作为细胞质与核质之间的沟通媒介，核孔复合物由胞质环、中央通道以及核质环构成。其中，胞质环和核质环分别向胞质和核质延伸出胞质丝与核篮，与中央通道中的FG-Nup共同维持核孔的选择透过性功能，并参与胞质与核质之间物质交换过程。因此，NPC可以通过调节或影响核质运输过程参与众多生理病理过程，如神经退行性疾病、病毒感染等[61-63]。此外，越来越多的报道表明，NPC以及核孔蛋白可以直接与染色质结合，并通过多种机制调控染色质结构以及基因表达，且这些作用不依赖于核质运输过程[64]。每个细胞中存在众多NPC，那么，这些NPC是否执行同等的任务，还是部分NPC更多参与转运过程而其他NPC则更多的参与调控基因表达？以及NPC是否还有其他的功能与作用尚未被发掘。同时部分核孔蛋白可以游离到核质中，这类核孔蛋白是否具有其他额外的调控作用，或是参与哪些生理病理过程也有待进一步研究。尽管有大量研究表明NPC可以与基因组结合，但是不同的核孔蛋白与基因组的结合是否存在普遍规律以及这些结合的具体机制又是什么，而与核孔蛋白结合的基因位点之间又是否存在特性与共性，这些问题仍旧需要进一步探索与研究。

干细胞作为机体生长发育、组织器官修复再生必须的一类细胞，维持其稳态和正常的增殖分化能力具有重要意义。NPC不仅可以通过核质运输过程影响部分蛋白以及mRNA在核质之间的分布，还可以通过调节多种基因的表达过程来参与调节干细胞




A：NPC影响特定的转录因子与mRNA分布来调控干细胞稳态；B：NPC以及核孔蛋白通过调控相关基因表达过程来参与调节细胞稳态；C：NPC以及核孔蛋白参与DNA损伤修复过程，维持基因组稳定性。

图1 核孔复合物对干细胞稳态的调节机制

稳态。这也提示我们核孔组分也可能通过调节干细胞功能、延缓干细胞衰老等途径成为相关疾病的潜在治疗靶标。有研究报道，使用小分子药物靶向核质转运过程或者调节核孔组分的蛋白水平在癌症治疗以及改善神经退行性疾病中表现出积极作用[11, 65-67]。这表明通过靶向核孔组分发挥临床治疗作用的可能性。然而，现有研究更多还是集中于核孔蛋白与干细胞分化过程，对于干细胞的其他过程，如干细胞的衰老与耗竭，研究还相对较少。并且现有的研究大多集中在单个核孔蛋白上，而NPC作为一个复合物由大约30种核孔蛋白构成，对于干细胞中核孔组分调节功能的整体研究相对较少。总之，作为联系核质之间的“桥梁”，NPC承载着重要的生理功能，同时NPC结构或功能紊乱也会影响细胞功能与命运，进一步探究NPC以及核孔组分的功能将为干细胞稳态调控打开一扇新的大门。

## 参考文献


[1] HURT E, BECK M. Towards understanding nuclear pore complex architecture and dynamics in the age of integrative structural analysis[J]. Curr Opin Cell Biol, 2015, 34:31-38.

[2] VON APPEN A, BECK M. Structure determination of the nuclear pore complex with three-dimensional cryo electron microscopy[J]. J Mol Biol, 2016, 428(10 Pt A): 2001-2010.

[3] ZHANG Y Q, LI S, ZENG C, et al. Molecular architecture of the luminal ring of the Xenopus laevis nuclear pore complex[J]. Cell Res, 2020, 30(6): 532-540.

[4] HUANG G, ZHANG Y Q, ZHU X C, et al. Structure of the cytoplasmic ring of the Xenopus laevis nuclear pore complex by cryo-electron microscopy single particle analysis[J]. Cell Res, 2020, 30(6): 520-531.

[5] RAICES M, D'ANGELO M A. Nuclear pore complex composition: a new regulator of tissue-specific and developmental functions[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(11): 687-699.

[6] FISEROVA J, RICHARDS S A, WENTE S R, et al. Facilitated transport and diffusion take distinct spatial routes through the nuclear pore complex[J]. J Cell Sci, 2010, 123(Pt 16): 2773-2780.

[7] TERRY L J, WENTE S R. Nuclear mRNA export requires specific FG nucleoporins for translocation through the nuclear pore complex[J]. J Cell Biol, 2007, 178(7): 1121-1132.

[8] YAMADA J, PHILLIPS J L, PATEL S, et al. A bimodal distribution of two distinct categories of intrinsically disordered structures with separate functions in FG nucleoporins[J]. Mol Cell Proteomics, 2010, 9(10): 2205-2224.

[9] D'ANGELO M A, RAICES M, PANOWSKI S H, et al. Age-dependent deterioration of nuclear pore complexes causes a loss of nuclear integrity in postmitotic cells [J]. Cell, 2009, 136(2): 284-295.

[10] REMPEL I L, CRANE M M, THALLER D J, et al. Age-dependent deterioration of nuclear pore assembly in mitotic cells decreases transport dynamics[J]. Elife, 2019, 8: e48186.

[11] GARCIA-AGUIRRE I, ALAMILLO-INIESTA A, RODRIGUEZ-PEREZ R, et al. Enhanced nuclear protein export in premature aging and rescue of the progeria phenotype by modulation of CRM1 activity [J]. Aging Cell, 2019, 18(5): e13002.

[12] DERNBURG A F, MISTELI T. Nuclear architecture-an island no more[J]. Dev Cell, 2007, 12(3): 329-334.

[13] SCHOENFELDER S, SEXTON T, CHAKALOVA L, et al. Preferential associations between co-regulated genes reveal a transcriptional interactome in erythroid cells[J]. Nat Genet, 2010, 42(1): 53-61.

[14] MEISTER P, MANGO S E, GASSER S M. Locking the genome: nuclear organization and cell fate[J]. Curr Opin Genet Dev, 2011, 21(2): 167-174.

[15] CAPELSON M, DOUCET C, HETZER M W. Nuclear pore complexes: guardians of the nuclear genome[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2010, 75: 585-597.

[16] BROWN C R, KENNEDY C J, DELMAR V A, et al. Global histone acetylation induces functional genomic reorganization at mammalian nuclear pore complexes[J]. Genes Dev, 2008, 22(5): 627-639.

[17] KUHN T M, PASCUAL-GARCIA P, GOZALO A, et al. Chromatin targeting of nuclear pore proteins induces chromatin decondensation[J]. J Cell Biol, 2019, 218(9): 2945-2961.

[18] GOZALO A, DUKE A, LAN Y, et al. Core components of the nuclear pore bind distinct states of chromatin and contribute to polycomb repression[J]. Mol Cell, 2020, 77 (1): 67-81.e67.

[19] KRULL S, DÖRRIES J, BOYSEN B, et al. Protein Tpr is required for establishing nuclear pore-associated zones of heterochromatin exclusion[J]. EMBO J, 2010, 29(10): 1659-1673.

[20] VAN DE VOSSE D W, WAN Y, LAPETINA D L, et al. A role for the nucleoporin Nup170p in chromatin structure and gene silencing[J]. Cell, 2013, 152(5): 969-983.

[21] ISHII K, ARIB G, LIN C, et al. Chromatin boundaries in budding yeast: the nuclear pore connection[J]. Cell, 2002, 109(5): 551-562.

[22] VAQUERIZAS J M, SUYAMA R, KIND J, et al. Nuclear pore proteins nup153 and megator define transcriptionally active regions in the Drosophila genome [J]. PLoS Genet, 2010, 6(2): e1000846.

[23] BOUMENDIL C, HARI P, OLSEN K C F, et al. Nuclear pore density controls heterochromatin reorganization during senescence[J]. Genes Dev, 2019, 33(3-4): 144-149.

[24] AHMED S, BRICKNER D G, LIGHT W H, et al. DNA zip codes control an ancient mechanism for gene targeting to the nuclear periphery[J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(2): 111-118.

[25] RANDISE-HINCHLIFF C, COUKOS R, SOOD V, et al. Strategies to regulate transcription factor-mediated gene positioning and interchromosomal clustering at the nuclear periphery[J]. J Cell Biol, 2016, 212(6): 633-646.

[26] IBARRA A, BENNER C, TYAGI S, et al. Nucleoporin-mediated regulation of cell identity genes[J]. Genes Dev, 2016, 30(20): 2253-2258.

[27] SCHOLZ B A, SUMIDA N, DE LIMA C D M, et al. WNT signaling and AHCTF1 promote oncogenic MYC expression through super-enhancer-mediated gene gating[J]. Nat Genet, 2019, 51(12): 1723-1731.

[28] BRICKNER D G, AHMED S, MELDI L, et al. Transcription factor binding to a DNA zip code controls interchromosomal clustering at the nuclear periphery[J]. Dev Cell, 2012, 22(6): 1234-1246.

[29] PASCUAL-GARCIA P, DEBO B, ALEMAN J R, et al. Metazoan nuclear pores provide a scaffold for poised genes and mediate induced enhancer-promoter contacts [J]. Mol Cell, 2017, 66(1): 63-76, e6.

[30] OKA M, MURA S, OTANI M, et al. Chromatin-bound CRM1 recruits SET-Nup214 and NPM1c onto HOX clusters causing aberrant HOX expression in leukemia cells[J]. Elife, 2019, 8: e46667.

[31] LABADE A S, KARMODIYA K, SENGUPTA K. HOXA repression is mediated by nucleoporin Nup93 assisted by its interactors Nup188 and Nup205[J]. Epigenetics Chromatin, 2016, 9: 54.

[32] BRICKNER J. Genetic and epigenetic control of the spatial organization of the genome[J]. Mol Biol Cell, 2017, 28(3): 364-369.

[33] ELLISDON A M, JANI D, KOHLER A, et al. Structural basis for the interaction between yeast Spt-Ada-Gcn5 acetyltransferase (SAGA) complex components Sgf11 and Sus1[J]. J Biol Chem, 2010, 285(6): 3850-3856.

[34] ROUGEMAILLE M, DIEPPOIS G, KISSELEVA-ROMANOVA E, et al. THO/Sub2p functions to coordinate 3'-end processing with gene-nuclear pore association[J]. Cell, 2008, 135(2): 308-321.

[35] FRANKS T M, MCCLOSKEY A, SHOKIREV M N, et al. Nup98 recruits the Wdr82-Set1A/COMPASS complex to promoters to regulate H3K4 trimethylation in hematopoietic progenitor cells[J]. Genes Dev, 2017, 31(22): 2222-2234.

[36] HAMPSEY M, SINGH B N, ANSARI A, et al. Control of eukaryotic gene expression: gene loops and transcriptional memory[J]. Adv Enzyme Regul, 2011, 51 (1): 118-125.

[37] LIGHT W H, FREANEY J, SOOD V, et al. A conserved role for human Nup98 in altering chromatin structure and promoting epigenetic transcriptional memory[J]. PLoS Biol, 2013, 11(3): e1001524.

[38] KALVERDA B, PICKERSGILL H, SHLOMA V V, et al. Nucleoporins directly stimulate expression of developmental and cell-cycle genes inside the nucleoplasm[J]. Cell, 2010, 140(3): 360-371.

[39] RABUT G, DOYE V, ELLENBERG J. Mapping the dynamic organization of the nuclear pore complex inside single living cells[J]. Nat Cell Biol, 2004, 6(11): 1114-1121.

[40] JACINTO F V, BENNER C, HETZER M W. The nucleoporin Nup153 regulates embryonic stem cell pluripotency through gene silencing[J]. Genes Dev, 2015, 29(12): 1224-1238.

[41] CAPELSON M, LIANG Y, SCHULTE R, et al. Chromatin-bound nuclear pore components regulate gene expression in higher eukaryotes[J]. Cell, 2010, 140(3): 372-383.

[42] BUCHWALTER A, KANESHIRO J M, HETZER M W. Coaching from the sidelines: the nuclear periphery in genome regulation[J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(1): 39-50.

[43] LISOWSKI P, KANNAN P, MLODY B, et al. Mitochondria and the dynamic control of stem cell homeostasis[J]. EMBO Rep, 2018, 19(5): e45432.

[44] LOPEZ-OTIN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging[J]. Cell, 2013, 153(6): 1194-1217.

[45] NAIK S, LARSEN S B, COWLEY C J, et al. Two to Tango: dialog between immunity and stem cells in health

and disease[J]. Cell, 2018, 175(4): 908-920.

[46] SOBHANI A, KHANLARKHANI N, BAAZM M, et al. Multipotent stem cell and current application[J]. Acta Med Iran, 2017, 55(1): 6-23.

[47] MANSELL E, SIGURDSSON V, DELTCHEVA E, et al. Mitochondrial potentiation ameliorates age-related heterogeneity in hematopoietic stem cell function[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(2): 241-256.e6.

[48] LOVELAND K L, HOGARTH C, SZCZEPNY A, et al. Expression of nuclear transport importins beta 1 and beta 3 is regulated during rodent spermatogenesis[J]. Biol Reprod, 2006, 74(1): 67-74.

[49] YASUHARA N, SHIBAZAKI N, TANAKA S, et al. Triggering neural differentiation of ES cells by subtype switching of importin-alpha[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(1): 72-79.

[50] VAN DER GIESSEN K, GALLOUZI I E. Involvement of transportin 2-mediated HuR import in muscle cell differentiation[J]. Mol Biol Cell, 2007, 18(7): 2619-2629.

[51] TODA T, HSU J Y, LINKER S B, et al. Nup153 interacts with Sox2 to enable bimodal gene regulation and maintenance of neural progenitor cells[J]. Cell Stem Cell, 2017, 21(5): 618-634.e7.

[52] LEONE L, COLUSSI C, GIRONI K, et al. Altered Nup153 expression impairs the function of cultured hippocampal neural stem cells isolated from a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56 (8): 5934-5949.

[53] OLSSON M, SCHEELE S, EKBLOM P. Limited expression of nuclear pore membrane glycoprotein 210 in cell lines and tissues suggests cell-type specific nuclear pores in metazoans[J]. Exp Cell Res, 2004, 292(2): 359-370.

[54] D'ANGELO M A, GOMEZ-CAVAZOS J S, MEI A, et al. A change in nuclear pore complex composition regulates cell differentiation[J]. Dev Cell, 2012, 22(2): 446-458.

[55] GOMEZ-CAVAZOS J S, HETZER M W. The nucleoporin gp210/Nup210 controls muscle differentiation by regulating nuclear envelope/ER homeostasis[J]. J Cell Biol, 2015, 208(6): 671-681.

[56] RAICES M, BUKATA L, SAKUMA S, et al. Nuclear pores regulate muscle development and maintenance by assembling a localized Mef2C complex[J]. Dev Cell, 2017, 41(5): 540-554, e7.

[57] LIU Z X, YAN M B, LIANG Y J, et al. Nucleoporin Seh1 interacts with Olig2/Brd7 to promote oligodendrocyte differentiation and myelination[J]. Neuron, 2019, 102(3): 587-601, e7.

[58] LUPU F, ALVES A, ANDERSON K, et al. Nuclear pore composition regulates neural stem/progenitor cell differentiation in the mouse embryo[J]. Dev Cell, 2008, 14(6): 831-842.

[59] GONZALEZ-ESTEVEZ A, VERRICO A, ORNIACKI C, et al. Integrity of the short arm of nuclear pore Y-complex is required for mouse embryonic stem cell growth and differentiation[J]. BioRxiv, 2020, 2020.2010. 2027.357376.

[60] GAO N, DAVULURI G, GONG W L, et al. The nuclear pore complex protein Elys is required for genome stability in mouse intestinal epithelial progenitor cells[J]. Gastroenterology, 2011, 140(5): 1547-1555.e10.

[61] ROMERO-BUENO R, DE LA CRUZ RUIZ P, ARTAL-SANZ M, et al. Nuclear organization in stress and aging[J]. Cells, 2019, 8(7): 664.

[62] ROBIJNS J, HOUTHAEVE G, BRAECKMANS K, et al. Loss of nuclear envelope integrity in aging and disease[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2018, 336: 205-222.

[63] LIN D H, HOELZ A. The structure of the nuclear pore complex (an update) [J]. Annu Rev Biochem, 2019, 88: 725-783.

[64] SUN J, SHI Y, YILDIRIM E. The nuclear pore complex in cell type-specific chromatin structure and gene regulation[J]. Trends Genet, 2019, 35(8): 579-588.

[65] ZHANG K, DONNELLY C J, HAEUSLER A R, et al. The C9orf72 repeat expansion disrupts nucleocytoplasmic transport[J]. Nature, 2015, 525(7567): 56-61.

[66] GRIMA J C, DAIGLE J G, ARBEZ N, et al. Mutant huntingtin disrupts the nuclear pore complex[J]. Neuron, 2017, 94(1): 93-107.e6.

[67] LONDON C A, BERNABE L F, BARNARD S, et al. Preclinical evaluation of the novel, orally bioavailable Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-335 in spontaneous canine cancer: results of a phase I study[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87585.

［收稿日期］2021-02-17