

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.03.040

• 专论与综述 •

核孔复合体的结构及其功能*

王 萍^{1,2} 余自华^{1△}

(1 海军军医大学联勤保障部队第 900 医院儿科 福建 福州 350025; 2 中国人民解放军 92435 部队医院 福建 宁德 352103)

摘要:核孔复合体(Nuclear pore complexes, NPCs)镶嵌在核膜上,是细胞核与细胞质之间的唯一通道。冷冻电子 X 射线断层扫描将环状 NPCs 分为三个环,分别称为胞质环、内环和核质环,胞质环上附有胞质纤丝,核质环上附有核篮。由于物种不同,NPCs 由 30~50 多种不同的核孔蛋白(nucleoporins, Nups)组成,但结构和功能高度保守。根据其结构、氨基酸序列,NPCs 定位和功能,Nups 被分为跨膜 Nups、屏障 Nups、骨架 Nups、胞质纤丝 Nups 和核篮 Nups。相互间作用稳定、紧密连接的数个 Nups 可组成亚复合体。为了应对不同生理需要,NPCs 处于高度动态变化中,间期和有丝分裂期均可通过组装和去组装改变核孔数量和功能。NPCs 的主要功能是调控核质转运,小分子物质可自由扩散,大分子物质则需在核转位信号和转运载体的介导下以主动运输的方式进行转运。除了核质转运这一主要功能外,Nups 还能以一个独立于转运的方式影响基因组功能。通过影响染色质结构和影响转录调控元件对靶基因的访问,Nups 促进或抑制转录。在酵母,Nups 介导的基因调控主要由位于 NPCs 中的 Nups 执行;在多细胞生物,不仅 NPCs 中的 Nups,核质内游离的 Nups 也具有基因调控功能。此外,Nups 还能通过参与形成染色质边界和形成转录记忆对基因进行调控。在增殖细胞,Nups 通过与 DNA 修复机器相互作用,参与 DNA 损伤修复,保护基因组完整性。有丝分裂时,Nups 协助核膜解体和中心体迁移,并通过作用于着丝粒来控制有丝分裂组件的空间定位与活性,稳定它们与微管之间的相互作用,保证纺锤体正常组装和染色体准确分离。总之,NPCs 与生物分子的核质转运、基因表达和细胞周期密切相关,它的结构和功能的稳定是真核细胞生长、增殖、分化等生命活动的基本保证。

关键词:核孔复合体;核孔蛋白;核质转运;基因调控;有丝分裂

中图分类号:Q243;Q28 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)03-566-06

The Structure and Functions of the Nuclear Pore Complexes*

WANG Ping^{1,2}, YU Zi-hua^{1△}

(1 Department of Pediatrics, the 900th Hospital of Joint Logistics Support Force, Naval Military Medical University, Fuzhou, Fujian, 350025, China; 2 The 92435 Military Hospital of PLA, Ningde, Fujian, 352103, China)

ABSTRACT: Nuclear pore complexes (NPCs) embed the nuclear envelope (NE) and are the sole gateway between the nucleus and the cytoplasm. The donut-shaped NPC is split into three ring moieties termed cytoplasmic ring, inner ring and nucleoplasmic ring by cryo electron tomography. The three rings are sandwiched between cytoplasmic filaments and the nuclear basket. NPCs are largely conserved from yeast to human and are composed of multiple copies of approximately 30~50 different proteins termed nucleoporins (Nups). On the basis of their structure, amino acid sequence motifs, location within the NPCs and function, Nups are classified into transmembrane Nups, barrier Nups, scaffold Nups, cytoplasmic filament Nups and nuclear basket-like Nups. Nups are organized in a small set of subcomplexes, which are primarily defined by the stability of protein interactions. NPCs biogenesis occurs either during interphase or at the end of mitosis. Controlling nucleocytoplasmic transport is the main function of NPCs, which allow the free diffusion of small molecules and ions, as well as receptor-mediated transport of large macromolecules. Beyond this vital role, Nups influence genome functions in a transport-independent manner. Nups can associate with specific genes and regulate their expression by controlling the chromatin structure and accessibility of transcription factors, promoting either transcriptional activation or repression. Gene expression regulation by Nups takes place mainly at the NE-embedded Nups in yeast, while in metazoans, a subset of mobile Nups relocating in the nuclear interior perform the same gene regulatory functions. Nup-mediated gene expression regulation is also reflected by the role of Nups in the establishment of chromatin boundaries and in transcriptional memory. Additionally, in proliferative cells, Nups play an important role in genome integrity maintenance and mitotic progression. Nups facilitate the repair of a subset of persistent DNA lesions through interactions with the DNA repair machinery. In mitotic cells, Nups assist NE breakdown and centrosome migration. By ensuring the localization and function of key mitotic components, Nups promote accurate spindle assembly, mitotic progression, and faithful

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81270766);福建省自然科学基金项目(2015J01407)

作者简介:王萍(1974-),博士研究生,主要研究方向:遗传性肾脏疾病,E-mail: wangpingpan@126.com

△ 通讯作者:余自华(1966-),博士生导师,教授,主要研究方向:儿童肾脏病,E-mail: zihuayu@vip.sina.com,电话:0591-22859195

(收稿日期:2018-02-27 接受日期:2018-03-29)

chromosome segregation. In conclusion, NPCs are related to nucleocytoplasmic transport, gene expression and cell cycle, which is essential to the growth, proliferation and differentiation of eukaryotic cells.

Key words: Nuclear pore complexes; Nucleoporin; Nucleocytoplasmic transport; Gene regulation; Mitosis

Chinese Library Classification(CLC): Q243; Q28 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)03-566-06

前言

真核细胞的双层核膜 (nuclear membrane) 将细胞分为细胞核和细胞质两部分, RNA 转录发生在核内, 蛋白质翻译发生在胞质中^[1]。转录和翻译的空间分隔要求在核质之间输送大量的生物大分子, 而实现这一功能的正是位于核膜上的核孔复合体 (nuclear pore complex, NPCs)^[2]。NPCs 由 30~50 种核孔蛋白 (nucleoporin, Nup) 组成, 是一个双功能、双向性的亲水性核质交换通道, 既介导亲核蛋白质的入核转运, 又介导核糖体亚单位、信使核糖核蛋白 (messenger ribonucleoproteins, mRNPs) 的出核转运。除了核质转运这一主要功能外, 新近的研究发现 Nups 能以一个独立于转运的方式影响基因组功能, 在基因转录、染色质重塑、转录记忆、DNA 修复和染色体准确分离等方面都起着重要作用^[3-6]。Nups 结构和功能的稳定是真核细胞生长、增殖、分化等生命活动的基本保证。

1 NPCs 的结构及组成

1.1 NPCs 的结构

NPCs 位于内外核膜的融合处, 是沟通核质和胞质的环状孔道, 结构高度保守。冷冻电子 X 射线断层扫描将 NPCs 分为环绕中央通道的三个环, 分别称为胞质环、内环和核质环, 三环之间松散连接, 胞质环上附有胞质纤丝, 核质环上附有核质纤丝, 底部形成终末环, 构成核篮^[7]。

1.2 NPCs 的组成

NPCs 是巨型蛋白质分子复合体, 酵母 NPCs 分子质量约 66 MDa, 高等生物约 125 MDa。尽管分子量巨大, NPCs 仅由 30~50 多种不同的 Nups 组成, 不同的 Nup 具有不同的分子质量, 从 50 kDa 至 358 kDa 不等^[8]。它们形成 8、16、32 或 48 个不同拷贝, 共同组成巨型蛋白质分子复合体^[9]。NPCs 的数量和密度随生物体、组织、细胞周期和生理状态的不同而变化^[10]。同一生物体 NPCs 的组成成分也随细胞的功能、细胞所处细胞周期和发育阶段的不同而变化^[11]。

在酵母、脊椎动物和植物中, Nups 具有高度保守性^[12]。根据其结构、氨基酸序列和 NPCs 定位, Nups 被分为跨膜 Nups (transmembrane Nups), 屏障 Nups (barrier Nups) 和骨架 Nups (scaffold Nups)^[10]。跨膜 Nups 含有跨膜 α 螺旋, 能将 NPCs 锚定在核膜上。屏障 Nups 含有典型的苯丙氨酸-甘氨酸 (phenylalanine glycine, FG) 重复序列, 能结合转运载体, 便于生物大分子在核孔中选择性运输。骨架 Nups 含有典型骨架结构基序, 如 α 螺旋和 β 折叠, 构成 NPCs 骨架。除这三种 Nups 外, 还有胞质纤丝 Nups 和核篮 Nups。在组成 NPCs 的全部 Nups 中, 约三分之一含有 FG 重复序列 (GLFG, FxFG, PxFG 或 SxFG, F 苯丙氨酸, G 甘氨酸, L 亮氨酸, P 脯氨酸, S 丝氨酸, x 任意氨基酸), 这些 Nups 又称为 FG-Nups, 主要分布于 NPCs 的中央通道及

胞质纤丝、核篮, 它们为转运复合物提供结合位点^[13]。由于功能不同, Nups 在 NPCs 上滞留时间也不同, 骨架 Nups 滞留时间超过 30 h, 中央通道中起连接作用的 Nups 滞留时间约 2~20 h, 核篮 Nups 仅在 NPCs 停留数秒或数分钟, 其它时间则游离在核质中^[14]。

通过对 NPCs 酶解后的成分分析发现, 相互间作用稳定、紧密连接的数个 Nups 可组成亚复合体^[7]。最大的亚复合体是 Y 复合体, 它由骨架 Nups 组成, 是 NPCs 的骨架成分之一, 构成胞质环和核质环。酵母 Y 复合体也称 Nup84 亚复合体, 由 Nup84、Nup85、Nup120、Nup133、Nup145C、Sec13 和 Seh1 组成, 脊椎动物 Y 复合体也称 Nup107 / 160 亚复合体, 由 Nup107、Nup85、Nup160、Nup133、Nup96、Sec13、Nup37、Nup43、ELYS 和 Seh1 组成^[15]。NPCs 第二个主要骨架成分是内环复合体, 构成内环。酵母内环复合体也称 Nic96 亚复合体, 由 Nup53/59、Nup157/170、Nic96、Nup188 或 Nup192 组成, 脊椎动物内环复合体也称 Nup93 亚复合体, 由 Nup35、Nup93、Nup188、Nup205 和 Nup155 组成^[16]。Nsp1-Nup57-Nup49 复合体 (酵母) 和 Nup62-Nup54-Nup58 复合体 (脊椎动物) 分别通过 Nic96、Nup93 固定在内环复合体上^[17,18]。胞质侧, 酵母 Nsp1、Nup82、Nup159、Nup42、Gle1 和 Gle2 组成胞质纤丝, 募集 Nup116、Nup100 或 Nup145N^[19]。脊椎动物的胞质纤丝由 Nup62、Nup88、Nup214、Nup358、Nup12、Gle1、Aladin 和 Rae1 组成, 募集 Nup98^[20]。核质侧, 酵母 Nup1、Nup2、Nup60 和 Mlp1/2 组成核篮, 脊椎动物核篮由 Nup50、Nup153、Tpr 组成。上述各亚复合体组装成的 NPCs 由跨膜 Nups (酵母 Ndc1、Pom33、Pom34、Pom152, 脊椎动物 Ndc1、Pom121、Nup210) 固定在核膜上^[7]。脊椎动物核孔复合体组成见表 1。

1.3 NPCs 的组装

NPCs 处于高度动态变化中, 可通过组装和去组装改变核孔数量和功能, 应对不同生理需要^[21]。有丝分裂前期, 核膜分解, NPCs 拆成各种亚复合体。有丝分裂后期, 当拆装的 Nup107 / 160 亚复合体被募集到染色质时, NPCs 组装被启动, 由此产生的前孔为跨膜 Nups 的附着提供了一个对接平台; 随后, Nup93 复合体、Nup62 复合体和 Nup98 被依次招募到新组装的 NPCs 中; 最后, 外围的 Nups, 如 Nup214、Nup88、Tpr、Nup50、Nup153, 与 NPCs 核心结构相连, 形成胞质纤丝和核篮^[22]。有丝分裂间期, 为了满足增长的代谢需求, NPCs 数量增加, 但新增加的 NPCs 并不是由现有的 NPCs 增殖或分裂形成, 而是由新翻译的 Nups 组装而成。与有丝分裂期不同, 间期的 NPCs 组装由核内膜和核外膜的融合引起, 此时需要跨膜 Nups 和内质网膜蛋白来稳定膜的弯曲度; 接着, Nup107 / 160 复合体通过它的组员 Nup133 的 ALPS 结构域被招募; 其他 Nups 或预先形成的亚复合体也依次结合, 形成新 NPCs^[23]。

2 功能

2.1 核质转运功能

NPCs是具有选择性的亲水通道。小于40 kDa或5 nm的小分子物质(如离子、代谢物等)以简单扩散的方式通过NPCs,大于40 kDa或5 nm的分子(如蛋白质、RNA、核糖体亚单位、病毒颗粒等)则需在核转位信号和转运载体的介导下以主动运输的方式进行转运^[24]。核转位信号包括介导入核转运的核定位信号(nuclear localization signals, NLS)和介导出核转运的核输出信号(nuclear export signals, NES)。转运载体包括输入

蛋白(importin)、输出蛋白(exportin)和转运蛋白(transportin)。Importin是NLS的受体蛋白,包括 α -importin和 β -importin。Exportin是NES的受体蛋白。入核转运时,含有NLS的转运蛋白先与细胞质中的 α -importin和 β -importin结合形成转运物-载体复合物,随后转运物-载体复合物通过胞质纤丝Nups的FG序列附着于胞质纤丝上,再经传递由中央通道、核篮进入细胞核。入核后,importin与Ran-GTP结合,转运物-载体复合物解离,转运蛋白被释放。出核转运时,含有NES的转运物、

表1 脊椎动物核孔复合体组成

Table 1 Components of the Nuclear Pore Complex in vertebrates

Structures	Components	Nucleoporins	Gene	Gene Location	References
Nucleoplasmic Ring/ Cytoplasmic Ring	the Y complex	Nup107	NUP107	12q15	7,15,22,50,55
		Nup85	NUP85	17q25.1	
		Nup160	NUP160	11p11.2	
		Nup133	NUP133	1q42.13	
		Nup96	NUP98	11p15.4	
		Sec13	SEC13	3p25.3	
		Nup37	NUP37	12q23.2	
		Nup43	NUP43	6q25.1	
		ELYS	AHCTF1	1q44	
		Seh1	SEH1L	18p11.21	
Inner Ring	the inner ring complex	Nup35	NUP35	2q32.1	7,16
		Nup93	NUP93	16q13	
		Nup188	NUP188	9q34.11	
		Nup205	NUP205	7q33	
		Nup155	NUP155	5p13.2	
Central Channel	Nup62-Nup54-Nup58 complex	Nup62	NUP62	19q13.33	7,18
		Nup54	NUP54	4q21.1	
		Nup58	NUP58	13q12.13	
	Other FG-Nups	Nup98	NUP98	11p15.4	7,38
Cytoplasmic Filaments	FG-Nups	Nup62	NUP62	19q13.33	7,13,20,51,52
		Nup88	NUP88	17p13.2	
		Nup214	NUP214	9q34.13	
		Nup358	RANBP2	2q13	
		Nup12	NUPL2	7p15.3	
		Gle1	GLE1	9q34.11	
		Aladin	AAAS	12q13.13	
		Rae1	RAE1	20q13.31	
		Nup50	NUP50	22q13.31	
		Nup153	NUP153	6p22.3	
Nuclear Basket	FG-Nups	Tpr	TPR	1q31.1	7,31,56
		Ndc1	NDC1	1p32.3	
Anchor Proteins	Transmembrane Nups	Pom121	POM121	7q11.23	7
		Nup210	NUP210	3p25.1	

exportin、Ran-GTP 三者结合,以类似入核转运的模式将转运物转运到细胞质中。随后,胞质纤维结合的 Ran-三磷酸鸟苷激活蛋白(Ran-GTP-activating protein, Ran-GAP)水解 Ran-GTP,转运物被释放^[2]。物质转运的方向由 Ran-GTP 的梯度决定。细胞核内,染色质结合的 Ran-鸟苷酸交换因子(Ran-guanine nucleotide exchange factor, Ran-GEF)确保了核内高浓度 Ran-GTP 的存在,而在细胞质中,Ran-GTP 则被 Ran-GAP 快速水解成 GDP^[10]。值得注意的是,虽然转运复合物在转运过程中通过与多种 FG-Nups 的 FG 重复序列相互作用来进行转运,但这种转运并不需要能量,GTP 水解释放的能量只在提供转运方向时和转运终止时需要^[25]。

NPCs 内分子的精细调控为其高效的核质转运功能提供了保障。通常情况下,NPCs 中央通道直径为 9 nm,小分子可自由通过,当有大分子要通过时,NPCs 则发生一系列构型变化,使其孔径变大,最大直径可达 39 nm,从而适应物质运输的需要^[21]。而且,每个 NPC 大约存在 160 个转运载体结合位点,这就允许当转运量增加时,不同的转运载体可结合不同的位点,同时进行物质的输入和输出^[26]。不同的 Nups 对转运物-载体复合物的亲和力不同,生物体还可通过更换 NPCs 的组成成分来调控转运效率,使每个 NPCs 每秒钟发生 100~500 次核质转运^[27]。

2.2 基因调控功能

除了核质转运功能外,NPCs 还能以一个独立于转运的方式调控基因的表达^[3]。Nups 可促进基因转录。酵母核篮 Nups 与可诱导基因(如 Hsp104、HXK1、INO1、SUC2、GAL)或组成性基因(如核糖体基因、糖酵解相关基因)的启动子区域结合,使这些基因获得最佳转录活性^[28-30]。雄性果蝇 Nup153、Mtor(脊椎动物 Tpr 的果蝇同系物)结合聚集乙酰化 H3K16 和 RNA 聚合酶 II 的活性表达区,使 X 染色体两倍超转录(剂量补偿)^[31]。Nups 也能抑制基因转录。酵母 Nup133、Nup84 和 Nup170 参与亚端粒区的基因沉默^[32];GAL1 与 Nup1 结合,抑制转录^[33];SUC2 与 Nup120 或 Nup133 结合,抑制转录^[34]。果蝇 Nup88 结合唾液腺细胞核内转录非活性区域,抑制靶基因转录^[35]。敲减线虫 NPP-13(脊椎动物 NUP93 同源基因)将增加 tRNA 基因表达^[36]。在酵母,基因与 NPCs 中的 Nups 相结合;在多细胞生物,基因不仅可与 NPCs 中的 Nups 相结合,还能与核质内游离的 Nups 结合^[35,37]。NPCs 中的 Nup 与核内游离的同种 Nup 功能不尽相同,如在人体细胞,基因先被 NPCs 处的 Nup98 激活,然后激活的基因被释放到核内,由核内游离的 Nup98 维持它们的转录活性^[38]。尽管两个部位的 Nup98 作用不同,但对获得最佳基因表达都是必需的。

NPCs 通过影响染色质结构和影响转录调控元件对靶基因的访问来调控基因表达^[39]。NPCs 对染色质结构的影响一部分源于它是染色质边界元件^[4]。在酵母,包括 mRNP 输出因子 Mex67p 在内的几种核质转运相关蛋白参与了染色质边界的形成,这些蛋白质的边界活性依赖于与 Nup2 的物理性结合^[40]。在高等真核生物,Tpr 阻止异染色质在核孔附近的扩散^[41]。NPCs 处的“异染色质隔离区”将活性染色质、转录调控因子和特异性酶集中在同一区域,便于转录调控元件访问靶基因,从而激

活或抑制转录^[39]。例如,位于酵母 NPCs 的转录激活需要核篮 Nups 与组蛋白乙酰转移酶复合体 SAGA、mRNA 输出因子、酵母 SUMO 蛋白酶 Ulp1 共同作用,UIP1 失活或 Nups、SAGA 和 mRNA 输出因子之间不能协调工作,将阻碍 GAL 转录^[42-44]。

NPCs 对基因的调控也体现在 Nups 参与转录记忆的形成。转录激活时基因被募集到 NPCs,转录结束后,一部分基因仍停留在核外周,这部分基因具有转录记忆功能,当再次激活时能快速转录^[45,46]。转录记忆的形成需要记忆基因环、NPCs、染色体修饰复合体 SWI-SNF、非典型组蛋白变体 H2A.Z 相互作用^[5,47]。在酵母,记忆基因环位于启动子和基因位点的 3'端之间,它的形成和维持都需要核篮组件 Mlp1,敲除 Mlp1,基因转录记忆功能消失^[48]。

2.3 参与 DNA 损伤修复和有丝分裂

在增殖细胞,Nups 通过与 DNA 修复机器相互作用,参与 DNA 损伤修复,保护基因组完整性。在酵母,依赖 Nup84 复合体和检查点激酶 Mec1、Tel1,持续性 DNA 损伤和塌陷复制叉重新定位到核膜,通过聚积在 NPCs 上的 SUMO,促进 DNA 修复^[49]。在人体细胞,下调 Nup84 复合体同系物 Nup107/Nup160 复合体,则会出现特发的 DNA 损伤积累^[50]。

有丝分裂时,Nups 通过作用于着丝粒来控制有丝分裂组件的空间定位与活性,稳定它们与微管之间的相互作用,保证纺锤体正常组装和染色体准确分离^[6]。分裂前期,中心体迁移到细胞核两极,在接头蛋白 Bicaudal D2 的协助下,Nup358 结合分子马达动力蛋白和驱动蛋白^[51],Nup133 结合动力蛋白/动力蛋白激活蛋白复合物,协助中心体锚定^[52]。前中期末,核膜破裂,NPCs 迅速解体,此过程与 Gp210、Nup98、Nup358 和 Nup153 等的高度磷酸化密切相关,Nups 高度磷酸化有助于核膜破裂和 NPCs 解体^[53]。NPCs 解体后,Nup107/160 复合体重新定位到着丝点,促进染色体中板集和正常纺锤体组装^[54]。去除 Seh1 或 Nup107 的人体细胞出现受损的染色体排列和有丝分裂延迟^[55],去除 Elys/Mel-28 导致纺锤体组装和染色体分离严重障碍^[2]。NPCs 解体后,一部分 Nup358 也重新定位到着丝粒与纺锤体微管,调控着丝粒-微管相互作用,敲除 Nup358 导致未配对染色体、多极纺锤体和有丝分裂异常^[51]。Tpr 和 Nup153 能影响有丝分裂缺陷阻滞蛋白 Mad1、Mad2 在“未附着”的着丝粒的定位和磷酸化状态,从而影响纺锤体装配检查点(Spindle Assembly Checkpoint, SAC)的活性和纺锤体定向,Tpr、Nup153 水平不稳定将导致有丝分裂异常^[56,57]。Rae1 与 SAC 组件 Bub3 高度同源,它与检查点激酶 Bub1、纺锤体组装因子 NUMA、微管相互作用,对正常有丝分裂和动粒微管的稳定至关重要,Rae1 水平不稳定将导致染色体分离和 SAC 错误^[58]。有丝分裂后期末,Nups 被募集到染色体,驱动 NPCs 和核膜重新组装^[59];同时,中央纺锤体被压缩成中间小体,最终导致胞质分裂。Nup153、Elys 或 Nup107/Nup160 复合体组分减少将产生含有未分解的中间小体的细胞积累^[60],影响有丝分裂退出。

3 小结

NPCs 镶嵌在核膜上,是细胞核与细胞质之间的唯一通道。冷冻电子 X 射线断层扫描将其分为三个环,分别称为胞质环、内环和核质环,胞质环上附有胞质纤丝,核质环上附有核篮。

NPCs 是巨型蛋白质分子复合体, 由 30 ~ 50 多种不同的 Nups 组成。相互间作用稳定、紧密连接的数个 Nups 可组成亚复合体。为了应对不同生理需要, NPCs 可通过组装和去组装改变核孔数量和功能。NPCs 的主要功能是调控核质转运; 除此之外, 组成 NPCs 的 Nups 还能以一个独立于转运的方式影响基因组功能, 调控基因表达, 参与 DNA 损伤修复和有丝分裂。NPCs 与生物分子的核质转运、基因表达和细胞周期密切相关, 它的结构和功能的稳定是真核细胞生长、增殖、分化等生命活动的基本保证。

参考文献(References)

- [1] Lynch M, Marinov GK. Membranes, energetics, and evolution across the prokaryote-eukaryote divide[J]. *Elife*, 2017, 6: e20437
- [2] Kim YH, Han ME, Oh SO. The molecular mechanism for nuclear transport and its application[J]. *Anat Cell Biol*, 2017, 50(2): 77-85
- [3] Raices M, D'Angelo MA. Nuclear pore complexes and regulation of gene expression[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 46: 26-32
- [4] Ptak C, Wozniak RW. Nucleoporins and chromatin metabolism[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 40: 153-160
- [5] Light WH, Brickner JH. Nuclear pore proteins regulate chromatin structure and transcriptional memory by a conserved mechanism[J]. *Nucleus*, 2013, 4(5): 357-360
- [6] Forbes DJ, Travesa A, Nord MS, et al. Nuclear transport factors: global regulation of mitosis[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 35: 78-90
- [7] Schwartz TU. The Structure Inventory of the Nuclear Pore Complex[J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(10 Pt A): 1986-2000
- [8] Ori A, Banterle N, Iskar M, et al. Cell type-specific nuclear pores: a case in point for context-dependent stoichiometry of molecular machines[J]. *Mol Syst Biol*, 2013, 9: 648
- [9] Hoelz A, Glavy JS, Beck M. Toward the atomic structure of the nuclear pore complex: when top down meets bottom up[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(7): 624-630
- [10] Grossman E, Medalia O, Zwerger M. Functional architecture of the nuclear pore complex[J]. *Annu Rev Biophys*, 2012, 41: 557-584
- [11] 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
- [12] Obado SO, Brillantes M, Uryu K, et al. Interactome Mapping Reveals the Evolutionary History of the Nuclear Pore Complex[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(2): e1002365
- [13] Lemke EA. The Multiple Faces of Disordered Nucleoporins[J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(10 Pt A): 2011-2024
- [14] Sakiyama Y, Panatela R, Lim RYH. Structural dynamics of the nuclear pore complex[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 68: 27-33
- [15] Kelley K, Knockenhauer KE, Kabachinski G, et al. Atomic structure of the Y complex of the nuclear pore [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(5): 425-431
- [16] Vollmer B, Antonin W. The diverse roles of the Nup93/Nic96 complex proteins - structural scaffolds of the nuclear pore complex with additional cellular functions[J]. *Biol Chem*, 2014, 395(5): 515-528
- [17] Grandi P, Schlaich N, Tekotte H, et al. Functional interaction of Nic96p with a core nucleoporin complex consisting of Nsp1p, Nup49p and a novel protein Nup57p[J]. *EMBO J*, 1995, 14(1): 76-87
- [18] Chug H, Trakhanov S, Hülsmann BB, et al. Crystal structure of the metazoan Nup62 Nup58 Nup54 nucleoporin complex [J]. *Science*, 2015, 350(6256): 106-110
- [19] Gaik M, Flemming D, von Appen A, et al. Structural basis for assembly and function of the Nup82 complex in the nuclear pore scaffold[J]. *J Cell Biol*, 2015, 208(3): 283-297
- [20] Stuwe T, von Borzyskowski LS, Davenport AM, et al. Molecular basis for the anchoring of proto-oncoprotein Nup98 to the cytoplasmic face of the nuclear pore complex[J]. *J Mol Biol*, 2012, 419(5): 330-346
- [21] Knockenhauer KE, Schwartz TU. The Nuclear Pore Complex as a Flexible and Dynamic Gate[J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1162-1171
- [22] Gómez-Saldivar G, Fernandez A, Hirano Y, et al. Identification of Conserved MEL-28/ELYS Domains with Essential Roles in Nuclear Assembly and Chromosome Segregation[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(6): e1006131
- [23] Otsuka S, Bui KH, Schorb M, et al. Nuclear pore assembly proceeds by an inside-out extrusion of the nuclear envelope [J]. *Elife*, 2016, 5: e19071
- [24] Li C, Goryaynov A, Yang W. The selective permeability barrier in the nuclear pore complex[J]. *Nucleus*, 2016, 7(5): 430-446
- [25] Labokha AA, Gradmann S, Frey S, et al. Systematic analysis of barrier-forming FG hydrogels from *Xenopus* nuclear pore complexes [J]. *EMBO J*, 2013, 32(2): 204-218
- [26] Atkinson CE, Mattheyses AL, Kampmann M, et al. Conserved spatial organization of FG domains in the nuclear pore complex [J]. *Biophys J*, 2013, 104(1): 37-50
- [27] Azimi M, Mofrad MR. Higher nucleoporin-Importin β affinity at the nuclear basket increases nucleocytoplasmic import [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81741
- [28] Taddei A, Van Houwe G, Hediger F, et al. Nuclear pore association confers optimal expression levels for an inducible yeast gene [J]. *Nature*, 2006, 441(7094): 774-778
- [29] Yoshida T, Shimada K, Oma Y, et al. Actin-related protein Arp6 influences H2A.Z-dependent and -independent gene expression and links ribosomal protein genes to nuclear pores [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(4): e1000910
- [30] Schmid M, Arib G, Laemmli C, et al. Nup-PI: the nucleopore-promoter interaction of genes in yeast[J]. *Mol Cell*, 2006, 21(3): 379-391
- [31] Vaquerizas JM, 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
- [32] Van de Vosse DW, Wan Y, Lapetina DL, et al. A role for the nucleoporin Nup170p in chromatin structure and gene silencing[J]. *Cell*, 2013, 152(5): 969-983
- [33] Green EM, Jiang Y, Joyner R, et al. A negative feedback loop at the nuclear periphery regulates GAL gene expression [J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(7): 1367-1375
- [34] Sarma NJ, Buford TD, Haley T, et al. The nuclear pore complex mediates binding of the Mig1 repressor to target promoters [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27117
- [35] 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

- [36] Ikegami K, Lieb JD. Integral nuclear pore proteins bind to Pol III-transcribed genes and are required for Pol III transcript processing in *C. elegans*[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6): 840-849
- [37] Kalverda B, Pickersgill H, Shloma VV, et al. Nucleoporins directly stimulate expression of developmental and cell-cycle genes inside the nucleoplasm[J]. *Cell*, 2010, 140(3): 360-371
- [38] Liang Y, Franks TM, Marchetto MC, et al. Dynamic association of NUP98 with the human genome[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(2): e1003308
- [39] Ptak C, Aitchison JD, Wozniak RW. The multifunctional nuclear pore complex: a platform for controlling gene expression [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2014, 28: 46-53
- [40] Dilworth DJ, Tackett AJ, Rogers RS, et al. The mobile nucleoporin Nup2p and chromatin-bound Prp20p function in endogenous NPC-mediated transcriptional control [J]. *J Cell Biol*, 2005, 171 (6): 955-965
- [41] 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
- [42] Baptista T, Grünberg S, Minoungou N, et al. SAGA Is a General Cofactor for RNA Polymerase II Transcription[J]. *Mol Cell*, 2017, 68 (1): 130-143.e5
- [43] Schneider M, Hellerschmied D, Schubert T, et al. The Nuclear Pore-Associated TREX-2 Complex Employs Mediator to Regulate Gene Expression[J]. *Cell*, 2015, 162(5): 1016-1028
- [44] Texari L, Dieppois G, Vinciguerra P, et al. The nuclear pore regulates GAL1 gene transcription by controlling the localization of the SUMO protease Ulp1[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6): 807-818
- [45] Light WH, 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
- [46] D'Urso A, Brickner JH. Epigenetic transcriptional memory [J]. *Curr Genet*, 2017, 63(3): 435-439
- [47] Brickner DG, Coukos R, Brickner JH. INO1 transcriptional memory leads to DNA zip code-dependent interchromosomal clustering [J]. *Microb Cell*, 2015, 2(12): 481-490
- [48] Lamas-Maceiras M, Singh BN, Hampsey M, et al. Promoter-Terminator Gene Loops Affect Alternative 3'-End Processing in Yeast [J]. *J Biol Chem*. 2016, 291(17): 8960-8968
- [49] Sarangi P, Zhao X. SUMO-mediated regulation of DNA damage repair and responses[J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(4): 233-242
- [50] Weinberg-Shukron A, Renbaum P, Kalifa R, et al. A mutation in the nucleoporin-107 gene causes XX gonadal dysgenesis[J]. *J Clin Invest*. 2015, 125(11): 4295-4304
- [51] Hashizume C, Kobayashi A, Wong RW. Down-modulation of nucleoporin RanBP2/Nup358 impaired chromosomal alignment and induced mitotic catastrophe[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e854
- [52] Bolhy S, Bouhellel I, Dultz E, et al. A Nup133-dependent NPC-anchored network tethers centrosomes to the nuclear envelope in prophase[J]. *J Cell Biol*, 2011, 192(5): 855-871
- [53] Linder MI, Köhler M, Boersema P, et al. Mitotic Disassembly of Nuclear Pore Complexes Involves CDK1- and PLK1-Mediated Phosphorylation of Key Interconnecting Nucleoporins [J]. *Dev Cell*, 2017, 43(2): 141-156.e7
- [54] Ródenas E, González-Aguilera C, Ayuso C, et al. Dissection of the NUP107 nuclear pore subcomplex reveals a novel interaction with spindle assembly checkpoint protein MAD1 in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(5): 930-944
- [55] Mishra RK, Chakraborty P, Arnaoutov A, et al. The Nup107-160 complex and gamma-TuRC regulate microtubule polymerization at kinetochores[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2): 164-169
- [56] Schweizer N, Ferrás C, Kern DM, et al. Spindle assembly checkpoint robustness requires Tpr-mediated regulation of Mad1/Mad2 proteostasis[J]. *J Cell Biol*, 2013, 203(6): 883-893
- [57] Duheron V, Chatel G, Sauder U, et al. Structural characterization of altered nucleoporin Nup153 expression in human cells by thin-section electron microscopy[J]. *Nucleus*, 2014, 5(6): 601-612
- [58] Blower MD, Nachury M, Heald R, Weis K. A Rae1-containing ribonucleoprotein complex is required for mitotic spindle assembly [J]. *Cell*, 2005, 121(2): 223-234
- [59] Schwartz M, Travesa A, Martell SW, et al. Analysis of the initiation of nuclear pore assembly by ectopically targeting nucleoporins to chromatin[J]. *Nucleus*, 2015, 6(1): 40-54
- [60] Hatch EM, Fischer AH, Deerinck TJ, et al. Catastrophic nuclear envelope collapse in cancer cell micronuclei [J]. *Cell*, 2013, 154(1): 47-60

(上接第 595 页)

- [28] TAN ZW, Li XL, Ren K, et al. The primary study of low-dose pancreas perfusion by 640- slice helical CT: a whole-organ perfusion [J]. *Springerplus*, 2015, 4: 192
- [29] Sigal-Cinqualbre A, Hennequin R, Abada H, et al. Low-Kilovoltage multi-detector row chest CT in adults: Feasibility and effect on image quality and iodine dose [J]. *Acta Radiologica*, 2005, 46(4): 396-46
- [30] 解骞, 梁宗辉. 胰腺 CT 灌注成像的研究进展 [J]. *CT 理论与应用研究*, 2014, 23(1): 183-191
- [31] 张健, 贾宁阳, 余仲飞, 等. FDG PET 与增强 CT 异机融合图像在胰腺病变良恶性鉴别诊断及胰腺癌分期中的价值[J]. *中华胰腺病杂志*, 2014, 14(6): 374-379
- [32] Kambadakone A R, Sharma A, Catalano O A, et al. Protocol modifications for CT perfusion(CTp) examinations of abdomen/pelvic tumors: impact on radiation dose and data processing time [J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(6): 1293-1300
- [33] Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, et al. Multi-organ perfusion CT in the abdomen using a 320-detector row CT scanner: preliminary results of perfusion changes in the liver, spleen, and pancreas of cirrhotic patient[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(10): 2533-2537
- [34] 陈雷, 周正荣, 彭卫军, 等. 正常胰腺 64 层螺旋 CT 灌注成像的初探[J]. *上海医学影像*, 2012, 21(1): 51-54
- [35] Ng QS, Goh V, Milner J, et al. Quantitative helical dynamic contrast enhanced computed tomography assessment of the spatial variation in whole tumour blood volume with radiotherapy in lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(1): 71-76
- [36] 张鹏, 陈克敏. 胰腺癌多层螺旋 CT 灌注成像的临床应用研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42(27): 3289-3291