

泛素化在心肌梗死后的心肌保护与促再生作用的研究进展

刘镗 王昊 王连生

(南京医科大学第一附属医院心内科, 江苏 南京 210000)

【摘要】 泛素化是一种作用范围广泛的蛋白质翻译后修饰,参与心肌梗死等疾病的发生和发展。近期的研究表明,泛素化对缺血再灌注引起的心肌细胞损伤有保护作用,同时还可参与心肌细胞的内源性再生过程,因此可能为心肌梗死的治疗提供新的方向。现综述泛素化的保护作用的机制,论述在此过程中涉及的因子和作用机制。

【关键词】 泛素化;心肌梗死;心肌保护;心肌再生

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.08.008

Positive Role of Ubiquitination in Cardiomyocyte Protection and Endogenous Regeneration after Myocardial Infarction

LIU Liu, WANG Hao, WANG Liansheng

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Ubiquitination is a post-translational modification of protein with a wide range of effects, which is involved in the occurrence and development of diseases such as myocardial infarction. Recent studies have shown that ubiquitination has a protective effect on myocardial cell damage caused by ischemia/reperfusion, and it can also participate in the endogenous regeneration process of myocardial cells, so it may provide a new direction for the treatment of myocardial infarction. This article reviews the protective mechanism of ubiquitination and discusses the factors and mechanisms involved in this process.

【Key words】 Ubiquitination; Myocardial infarction; Cardiomyocyte protection; Myocardial regeneration

目前心血管疾病仍是中国导致死亡的头号原因,其中危害最大的一种是心肌梗死^[1],尽管已有包括溶栓、冠状动脉旁路移植术和经皮冠状动脉介入治疗等在内的多种治疗方法,但缺血再灌注损伤以及梗死区域心肌细胞不可逆死亡,仍无有效的治疗方法。最近的研究显示,蛋白质翻译后修饰,在心肌细胞的保护和内源性再生方面起着积极的作用^[2],预示着对蛋白质修饰的干预可能是心肌梗死一个有前景的治疗手段。

泛素化是一种作用范围广泛的蛋白质翻译后修饰,在既往的研究中,泛素化更多地参与了促进凋亡、自噬的病理过程^[3],但最近的研究显示,泛素化同样参与心肌梗死后的心肌细胞保护过程,如其对受损细胞器和异常蛋白质的自噬清除对心肌细胞起着保护作用^[4]。同时,随心肌细胞内源性再生研究的进一步

深入,以往心肌细胞不可再生的固有认知被打破^[5],泛素化在这个过程中的潜力也受到越来越多的关注。现聚焦于泛素化的双重保护机制,为心肌梗死后治疗的发展提供新的见解和思路。

1 泛素与泛素化

泛素是一种低分子量蛋白质(分子量约为 8.5×10^3),含有 76 个氨基酸残基,它高度保守,如酵母和人的泛素之间仅有 3 个氨基酸的差别^[6],保证了从实验动物到人的研究结论更有普适性。泛素的功能依赖各种酶的协同,它和蛋白酶体组成泛素-蛋白酶体系统,在细胞质参与自噬和蛋白酶体介导的蛋白降解过程^[7],在细胞核参与转录调节和 DNA 修复等过程^[8]。

经典的泛素化途径是指泛素在一系列酶的催化下和底物结合的过程,这些酶主要分为三类:E1 泛素

激活酶、E2 泛素结合酶和 E3 泛素连接酶。首先 E1 激活泛素,然后 E2 将泛素转移到 E3,最后 E3 催化泛素与靶蛋白的共价结合,其中 E3 决定泛素和底物连接的特异性和精确性,人类基因组里有超过 800 个 E3^[9],因此泛素化比单一基团变化的蛋白质修饰更加复杂,功能更加多样。一些和泛素具有高度相似的一级结构的蛋白质,被称为泛素样蛋白,如小分子泛素相关修饰物蛋白(SUMO)^[10],它们有着与泛素相似的特性与作用过程,一样可通过修饰靶蛋白来调节靶蛋白的活性,参与许多关键的细胞过程。

2 泛素化与缺血再灌注中的心肌保护作用

2.1 外源泛素

泛素本身就可产生保护作用,一项 2018 年的研究证实,除抑制炎症外,外源泛素还能抑制 β -肾上腺素能受体所导致的心肌细胞凋亡和纤维化,再灌注损伤 3 d 后观察发现心脏功能和梗死面积得到明显的改善^[11]。进一步的研究发现,C-X-C 型趋化因子受体 4 (CXCR4)是泛素的外源受体,可接受泛素的直接调节,在促进心肌细胞对氧化应激产生耐受的同时保持线粒体膜电位的稳定,减少心肌细胞的凋亡^[12]。

2.2 E2 泛素结合酶

尽管 E2 泛素结合酶在人类基因组内数量不多,但也发挥着积极的保护作用。泛素结合酶 E2S 可修饰 β -连环蛋白,使其稳定性上升产生积累,从而促进缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 的表达,增强心肌细胞对缺血缺氧的耐受,减少心肌细胞的凋亡^[13]。

2.3 E3 泛素连接酶

E3 泛素连接酶在人类基因组内数量庞大,其中许多 E3 对心肌细胞起着保护作用。Parkin 是一种参与有丝分裂的 E3,很早就被证实在心脏中发挥了保护作用^[14],随着进一步的研究,Parkin 被发现可促进亲环素 D (CypD) 的泛素化来下调它的表达,从而减少 H₂O₂ 诱导的线粒体通透性转换孔 (mPTP) 的开放,稳定心肌细胞的内环境,抑制氧化应激产生的损伤,改善心功能^[15]。鼠双微体 2 (MDM2) 是一种参与调节细胞生长和凋亡的 E3,据推测可通过促肿瘤抑制因子 p53 的泛素化降解,产生抑制心肌细胞凋亡和肥大的双重作用,这也提示抑制 MDM2 的抗肿瘤药物可能有不良的心脏效应^[16]。类似的,泛素连接酶组成型光形态建成蛋白 1 (COP1) 可在长链非编码 RNA Fendrr 的促进下,泛素化并降解细胞凋亡因子 p53 来减少心肌细胞的凋亡^[17]。c-Jun 氨基端激酶 (JNK) 在缺血再灌注损伤后被激活,促进心肌细胞的凋亡,c-Jun 是其近

端效应子,肌肉环状指蛋白 1 (MuRF1) 是在一种作用于磷酸化激活的 c-Jun 并促其被 26S 蛋白酶体降解的 E3,从而阻断损伤通路,减少心肌细胞的凋亡^[18]。还有一种 E3 可使 JNK 去磷酸化,在小分子核糖核酸 (miRNA) 378a-3p 的作用下,E3 泛素连接酶三部分基序蛋白 55 (TRIM55) 可促使双特异性磷酸酶 1 (DUSP1) 使 JNK 脱磷酸化,阻断损伤通路,减少心肌细胞的凋亡^[19]。损伤发生后,DNA 修复酶聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (PARP1) 会过度激活使腺苷三磷酸耗竭从而使心肌细胞凋亡,Cullin4A 是 E3 泛素连接酶 CRTs 的核心,可泛素化 PARP1 来降低其表达,从而阻断损伤通路^[20]。除上述机制外,E3 泛素连接酶还会参与到已知的心肌保护通路中,如刻痕受体 1 (Notch1) 介导的心脏保护作用,会在 miRNA322 对泛素连接酶 F-box 和 WD 重复结构域 7 (FBXW7) 的抑制下得到活化,减少心肌细胞的凋亡^[21]。另一个具有心肌保护作用的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 通路,会被泛素连接酶神经前体细胞表达发育下调蛋白 4-1 (NEDD4-1) 激活,从而减少心肌细胞的凋亡^[22]。

2.4 蛋白酶体

完整的泛素化过程,还包括泛素化后蛋白酶体的效应。蛋白酶体的功能不全是一个损伤因素,而增强它的功能可起到心肌保护作用^[23]。可溶性晚期糖基化终产物受体 (sRAGE) 是一种参与多种疾病过程的内源性物质,本身就可通过信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3) 途径保护心肌细胞^[24],同时它也可提高蛋白酶体的活性,促进其降解异常蛋白质^[25]。最近的研究也表明,泛素化和蛋白酶体的偶联也影响着心肌的保护作用,泛素 1 是一种蛋白酶体外泛素受体,它的上调会加强两个过程的偶联,提高降解异常蛋白的能力,改善心脏功能^[26]。

2.5 泛素样蛋白

泛素样蛋白也发挥着心肌保护作用。F 位点邻近转录物 10 (FAT10) 是一种泛素样蛋白,可通过抑制凋亡因子 p53 及其底物 miRNA34a 来抑制心肌细胞的凋亡^[27],FAT10 被认为还可与泛素竞争结合一种具有心肌保护作用的小窝蛋白 3 (Cav-3) 上的位点,从而减少其降解,增强心肌细胞对缺血缺氧的耐受^[28]。SUMO 在哺乳动物中共有 4 种,其中 SUMO1 和 SUMO2 在心肌细胞中起着积极的作用。锌可促进 SUMO1 修饰动力相关蛋白 1 (Drp1)^[29],同时 SUMO1 还可在 Luteolin 的促进下,修饰并上调心肌钙循环的关键酶肌浆网钙

三磷酸腺苷酶(SERCA2a)的表达与活性,这些都可增强心肌细胞对缺血缺氧的耐受能力^[30]。激活的 STAT 蛋白抑制剂 1(PIAS1)是一种 SUMO 连接酶,可通过修饰过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)来抑制核因子 κ B,减少心肌细胞的凋亡^[31]。

还有其他一些泛素连接酶具有心肌保护作用,Irisin 是一种可通过多种途径发挥心肌保护作用的

FNDC5 蛋白质裂解产物,其中一种是通过线粒体泛素连接酶(MITOL)/MARCH5 通路来上调位于线粒体和内质网连接部的 MITOL 的活性,从而提高心肌细胞对缺氧和活性氧的耐受,减少损伤引起的细胞凋亡^[32],表 1 总结了泛素化在缺血再灌注损伤过程中发挥的保护作用。

表 1 泛素化与缺血再灌注中的心肌保护作用

泛素化因子	底物	作用	机制	参考文献
泛素		抑制炎症	抑制 β -肾上腺素能受体产生的损伤	[11]
	CXCR4	抑制凋亡	泛素/CXCR4 调节氧化应激和线粒体的稳态	[12]
E2S	β -连环蛋白	提高对缺血缺氧的耐受	稳定 β -连环蛋白来诱导 HIF-1 α 的表达	[13]
E3				
Parkin	CypD	减少氧化应激产生的损伤	下调 CypD 使 mPTP 开放减少	[15]
MDM2	p53	抑制凋亡	降解促凋亡因子 p53	[16]
MuRF1	JNK	阻断损伤通路	降解 JNK 的磷酸化的近端效应子 c-Jun	[18]
TRIM55	DUSP1	阻断损伤通路	上调 DUSP1 来增加 JNK 的去磷酸化	[19]
Cullin4A	PARP1	阻断损伤通路	下调 PARP1	[20]
COP1	p53	抑制凋亡	降解促凋亡因子 p53	[17]
FBXW7	Notch1	抑制凋亡	在 miRNA322 的抑制下减少 Notch1 的降解	[21]
NEDD4-1	PI3K	抑制凋亡	激活 PI3K-Akt 通路	[22]
蛋白酶体		降解异常蛋白	被 sRAGE 上调活性	[25]
			泛素 1 加强其与泛素的偶联	[26]
SUMO				
SUMO1	Drp1	提高对缺血缺氧的耐受	锌诱导 SUMO1 修饰 Drp1	[29]
	SERCA2a	提高对缺血缺氧的耐受	上调 SERCA2a 的表达	[30]
PIAS1	PPAR γ	抑制凋亡	增强 PPAR γ 对核因子 κ B 的抑制	[31]
FAT10	p53	抑制凋亡	抑制促凋亡因子 p53 的表达	[27]
	Cav-3	提高对缺血缺氧的耐受	与 Cav-3 的结合以减少其降解	[28]
MITOL		提高对缺血缺氧的耐受	上调后提高线粒体对缺氧的耐受能力	[32]

3 泛素化与内源性心肌细胞再生

自从证实新生小鼠在生后 7 d 内心脏有完全再生能力后^[33],促进心肌细胞内源性再生也成为可能的心肌梗死治疗方法。根据本实验室既往的相关研究显示,蛋白质翻译后修饰在再生中发挥着积极作用^[34]。泛素化比一般修饰作用更加广泛,在促进内源性再生中有着更大的潜力。

3.1 细胞周期的重新开启

成熟心肌细胞再生能力的丢失很大程度上是因细胞周期的关闭,泛素化可激活细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)从而重新打开细胞周期。S 期激酶相关蛋白 2(Skp2)是 E3 泛素连接酶 Skp1-Cullin-F-box 的一部分,可降解抑制细胞周期蛋白的 p27,促进心肌细胞再生^[35],同时 Skp2 可直接增强核定位信号标记的细胞周期蛋白 D1(D1NLS)和 CDK4 的效应,进一步提高再生能力^[36]。p21 与 p27 一样,

可抑制 CDK,Sirt1 是一种组蛋白去乙酰化酶,它可使 p21 的赖氨酸残基脱乙酰化并激活其泛素化降解,从而促进心肌细胞再次进入细胞周期^[37]。E3 泛素连接酶 NEDD4L 可在环状 RNA Nfix 表达下降的情况下减少 Y-box 结合蛋白-1(YB-1)的泛素化,从而减少对细胞周期蛋白 A2 和 B1 的抑制,重新进入细胞周期^[38]。

3.2 参与已知的再生通路

泛素化还可激活内源性再生相关的信号通路。如 E3 泛素连接酶 Cullin7 是泛素样蛋白 NEDD8 的底物,Cullin7 可作用于 Mst1/YAP 通路,最终导致 YAP 激活,从而促进心肌细胞增殖^[39],另一种 E3 泛素连接酶 β -转导重复相容蛋白(β -TrCP)也参与对 YAP 的调节,可在 miRNA199a-3p 的抑制下减少对 YAP 的泛素化,激活 YAP 信号^[40]。SUMO 同样参与内源性心肌细胞的再生过程,TGF- β -Smad 信号通路是一种调节细胞分化、增殖和凋亡的通路,被 SUMO2 修饰后抑制,可减少细胞周期

的退出和抑制凋亡,从多方面促进心肌细胞的再生^[41]。

3.3 具有双重效应的泛素化过程

有的泛素化相关因子参与心肌保护和内源性再生两个过程。Smad 泛素化调节因子 2 (Smurf2) 是一种 E3 泛素连接酶,miRNA322/503 抑制其表达,从而

减少 Smurf2 对 zeste 同系物增强子 2 (EZH2) 的泛素化,以此来激活 Akt/GSK3 β 通路,产生促进心肌细胞增殖和抑制凋亡两方面的作用^[42],表 2 总结了泛素化在内源性心肌细胞再生过程中发挥的作用。

表 2 泛素化与内源性心肌细胞再生

泛素化因子	底物	机制	参考文献
重启细胞周期			
Skp2	p27	泛素化并降解 p27	[35]
	DINLS/CDK4	促进细胞周期蛋白的表达	[36]
NEDD4L	YB-1	结合减少会下调对细胞周期蛋白的抑制	[38]
Sirt1	p21	泛素化并降解 p21	[37]
参与再生通路			
NEDD8	Cullin7	激活 Mst1/YAP 通路	[39]
β -TrCP	YAP	被 miRNA199a-3p 抑制减少 YAP 的泛素化	[40]
SUMO2	TGF- β -Smad	过表达 SUMO2 会抑制 TGF- β -Smad 信号通路	[41]
Smurf2	EZH2	减少 EZH2 的泛素化来激活 Akt/GSK3 β 通路	[42]

4 讨论与展望

以上主要是从参与泛素化过程的各种因子的角度来讨论,也可从泛素化产生的效应来讨论,图 1 总结了这些泛素化的效应。

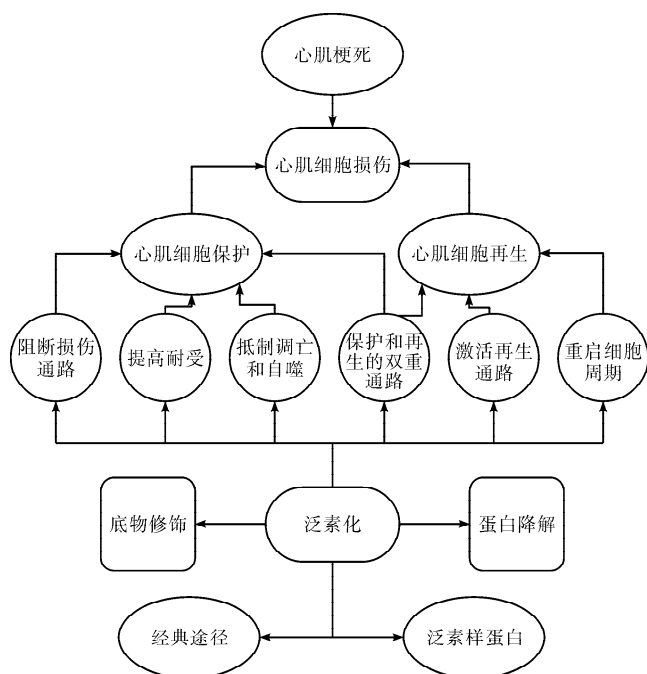


图 1 泛素化参与心肌细胞保护和再生的作用效应的模式图

值得注意的是,泛素化在发挥积极作用的同时也起着介导损伤的作用,如何从众多干预靶点中找出值得进行临床转化的高效靶点,是一个仍需探索的问题。笔者也发现,同样的泛素化过程可能在发挥保护作用时也发挥促再生的作用,所以在探索促再生途径时,已有的心肌保护途径值得再次探究。总的说来,

目前泛素化的研究还局限在动物模型中,还需进一步的探索来实现临床转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Liu S, Li Y, Zeng X, et al. Burden of cardiovascular diseases in China, 1990—2016: findings from the 2016 global burden of disease study [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(4): 342-352.
- [2] Soler-Botija C, Forcales SV, Bayés Genís A. Spotlight on epigenetic reprogramming in cardiac regeneration [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 97: 26-37.
- [3] Wang F, Lerman A, Herrmann J. Dysfunction of the ubiquitin-proteasome system in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2015, 5(1): 83-100.
- [4] Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart? [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(5): 455-464.
- [5] 杜冲, 韦天文, 李亚飞, 等. 心肌梗死后心肌细胞内源性再生的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(4): 395-399.
- [6] Goldstein G, Scheid M, Hammerling U, et al. Isolation of a polypeptide that has lymphocyte-differentiating properties and is probably represented universally in living cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1975, 72(1): 11-15.
- [7] Raiborg C, Stenmark H. The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins [J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 445-452.
- [8] Bergink S, Jentsch S. Principles of ubiquitin and SUMO modifications in DNA repair [J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 461-467.
- [9] Hutchins AP, Liu S, Diez D, et al. The repertoires of ubiquitinating and deubiquitinating enzymes in eukaryotic genomes [J]. *Mol Biol Evol*, 2013, 30(5): 1172-1187.
- [10] Gareau JR, Lima CD. The SUMO pathway: emerging mechanisms that shape specificity, conjugation and recognition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(12): 861-871.
- [11] Scofield SLC, Dalal S, Lim KA, et al. Exogenous ubiquitin reduces inflammatory response and preserves myocardial function 3 days post-ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(3): H617-H628.
- [12] Dalal S, Daniels CR, Li Y, et al. Exogenous ubiquitin attenuates hypoxia/reoxygenation-induced cardiac myocyte apoptosis via the involvement of CXCR4

- and modulation of mitochondrial homeostasis[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(4):492-501.
- [13] Chen X, Wang C, Yang P, et al. Ube2s-stabilized β -catenin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating HIF-1 α signaling[J]. *Aging*(Albany NY), 2020, 12(7):5716-5732.
- [14] Huang C, Andres AM, Ratliff EP, et al. Preconditioning involves selective mitophagy mediated by Parkin and p62/SQSTM1[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6):e20975.
- [15] Sun T, Ding W, Xu T, et al. Parkin regulates programmed necrosis and myocardial ischemia/reperfusion injury by targeting Cyclophilin-D[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(16):1177-1193.
- [16] Toth A, Nickson P, Qin LL, et al. Differential regulation of cardiomyocyte survival and hypertrophy by MDM2, an E3 ubiquitin ligase[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(6):3679-3689.
- [17] Li X, Ni L, Wang W, et al. LncRNA Fendrr inhibits hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis by downregulating p53 expression[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(9):1211-1220.
- [18] Li H, Du J, Fan Y, et al. The ubiquitin ligase MuRF1 protects against cardiac ischemia/reperfusion injury by its proteasome-dependent degradation of phospho-c-Jun[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(3):1043-1058.
- [19] Tan J, Shen J, Zhu H, et al. miR-378a-3p inhibits ischemia/reperfusion-induced apoptosis in H9C2 cardiomyocytes by targeting TRIM55 via the DUSP1-JNK1/2 signaling pathway[J]. *Aging*(Albany NY), 2020, 12(10):8939-8952.
- [20] Ye N, Zhang N, Zhang Y, et al. Cul4a as a new interaction protein of PARP1 inhibits oxidative stress-induced H9c2 cell apoptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:4273261.
- [21] Chen Z, Su X, Shen Y, et al. MiR322 mediates cardioprotection against ischemia/reperfusion injury via FBXW7/notch pathway[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 133:67-74.
- [22] Hu W, Zhang P, Gu J, et al. NEDD4-1 protects against ischaemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis via the PI3K/Akt pathway[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(3):437-448.
- [23] Li J, Horak KM, Su H, et al. Enhancement of proteasomal function protects against cardiac proteinopathy and ischemia/reperfusion injury in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(9):3689-3700.
- [24] Dang M, Zeng X, Chen B, et al. Soluble receptor for advanced glycation end-products inhibits ischemia/reperfusion-induced myocardial autophagy via the STAT3 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 130:107-119.
- [25] Guo C, Jiang X, Zeng X, et al. Soluble receptor for advanced glycation end-products protects against ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis via regulating the ubiquitin proteasome system[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 94:17-26.
- [26] Hu C, Tian Y, Xu H, et al. Inadequate ubiquitination-proteasome coupling contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(12):5294-5306.
- [27] Peng X, Shao J, Shen Y, et al. FAT10 protects cardiac myocytes against apoptosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 59:1-10.
- [28] Zhang K, Chen L, Zhang Z, et al. Ubiquitin-like protein FAT10: a potential cardioprotective factor and novel therapeutic target in cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510:802-811.
- [29] Bian X, Xu J, Zhao H, et al. Zinc-induced SUMOylation of dynamin-related protein 1 protects the heart against ischemia-reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:1232146.
- [30] Du Y, Liu P, Xu T, et al. Luteolin modulates SERCA2a leading to attenuation of myocardial ischemia/reperfusion injury via sumoylation at lysine 585 in mice[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3):883-898.
- [31] Xie B, Liu X, Yang J, et al. PIAS1 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by stimulating PPAR γ SUMOylation[J]. *BMC Cell Biol*, 2018, 19(1):24.
- [32] Lu L, Ma J, Tang J, et al. Irisin attenuates myocardial ischemia/reperfusion-induced cardiac dysfunction by regulating ER-mitochondria interaction through a mitochondrial ubiquitin ligase-dependent mechanism[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(5):e166.
- [33] Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart[J]. *Science*, 2011, 331(6020):1078-1080.
- [34] Fan Y, Cheng Y, Li Y, et al. Phosphoproteomic analysis of neonatal regenerative myocardium revealed important roles of checkpoint kinase 1 via activating mammalian target of rapamycin C1/ribosomal protein S6 kinase b-1 pathway[J]. *Circulation*, 2020, 141(19):1554-1569.
- [35] Tamamori-Adachi M, Hayashida K, Nobori K, et al. Down-regulation of p27Kip1 promotes cell proliferation of rat neonatal cardiomyocytes induced by nuclear expression of cyclin D1 and CDK4. Evidence for impaired Skp2-dependent degradation of p27 in terminal differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(48):50429-50436.
- [36] Tamamori-Adachi M, Takagi H, Hashimoto K, et al. Cardiomyocyte proliferation and protection against post-myocardial infarction heart failure by cyclin D1 and Skp2 ubiquitin ligase[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 80(2):181-190.
- [37] Li B, Li M, Li X, et al. Sirt1-inducible deacetylation of p21 promotes cardiomyocyte proliferation[J]. *Aging*(Albany NY), 2019, 11(24):12546-12567.
- [38] Huang S, Li X, Zheng H, et al. Loss of super-enhancer-regulated circRNA Nfix induces cardiac regeneration after myocardial infarction in adult mice[J]. *Circulation*, 2019, 139(25):2857-2876.
- [39] Zou J, Ma W, Li J, et al. Neddylation mediates ventricular chamber maturation through repression of Hippo signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(17):E4101-E4110.
- [40] Torrini C, Cubero RJ, Dirks E, et al. Common regulatory pathways mediate activity of microRNAs inducing cardiomyocyte proliferation[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(9):2759-2771.
- [41] Zhao C, Shen Q. Overexpression of small ubiquitinlike modifier 2 ameliorates high glucose-induced reductions in cardiomyocyte proliferation via the transforming growth factor- β /Smad pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6):4877-4885.
- [42] Dong W, Xie F, Chen X, et al. Inhibition of Smurf2 translation by miR-322/503 protects from ischemia-reperfusion injury by modulating EZH2/Akt/GSK3 β signaling[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(2):C253-C261.

收稿日期:2020-12-08