

RNA 聚合酶 II 转录延伸因子

李 芬¹, 陆 军*, 黄百渠

(东北师范大学遗传与细胞研究所, 长春 130024)

摘 要: 当 RNA 聚合酶 II (RNAP II) 离开启动子开始转录延伸时, 会遇到包括紧密包装形成染色质的核小体在内的多种障碍, 细胞内存在多种因子可协助 RNAP II 克服这些障碍, 保证转录的顺利进行。遗传和生化研究已经分离和鉴定了一些在此过程中起作用的延伸因子 (elongation factor), 现依据作用方式和效果对目前发现的主要延伸因子的研究进展进行了分类综述。

关键词: RNA 聚合酶 II; 延伸因子; 转录延伸

中图分类号: Q7 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-9977(2004)02-139-06

真核生物基因的转录调控是个多步骤的过程, 一个转录循环至少包括起始 (initiation)、延伸 (elongation) 和终止 (termination) 3 个主要阶段。转录的起始和延伸阶段都由控制 RNA 聚合酶 II (RNAP II) 活性的多个不同的转录因子进行调控。在过去的 30 多年里, 对真核生物基因转录的研究主要集中在转录起始阶段, 在此期间运用生化手段鉴定了 RNAP II 起始机器的组分, 包括中间复合物和通用转录因子等; 其功能也通过大量实验证据得到阐明。

真核生物的转录延伸是个非常复杂的过程, RNAP II 沿 DNA 模板滑动的过程中, 会遇到障碍而产生瞬间休止 (pausing) 和停滞 (arrest) 现象。一些蛋白因子可在此过程中通过直接或间接与 RNAP II 相互作用, 抑制或影响其瞬间休止和停滞从而影响转录的效率, 人们将其称之为延伸因子 (elongation factor)。鉴定这类因子一直是转录延伸的研究热点。

近来研究表明 Von Hippel-Lindau 肿瘤抑制基因 (VHL) 可调控转录延伸因子 Elongin 的活性^[1], 且与急性骨髓白血病有关的 ELL (eleven-nineteen lysine-rich leukemia) 基因也编码一个延伸因子^[2]; 转录偶联修复 (优先修复活性基因的 DNA 损伤) 所需的 CSB (Cockayne's syndrome B 基因产物, 与酵母中的 Rad26 相对应) 也是一种延伸因子^[3]。这些发现将转录延伸与癌症和 DNA 损伤修复缺陷引起的疾病直接联系起来, 使人们对 mRNA 合成的研究越来越多地集中到对转录延伸及其与 DNA 损伤修复的联系和调控机制的研究上。

当 RNAP II 离开基因的启动子开始转录编码区

时, 遇到的最大障碍是紧密包装形成染色质的核小体。由于在体内以染色质为模板的转录可以高效地进行, 而在体外重组系统中 RNAP II 对核小体模板 (nucleosomal templates) 的转录却遇到相当大的阻力, 这表明细胞内必然存在着克服核小体障碍的机制。已知与启动子处的染色质改构 (remodeling) 有关的多亚基复合物主要有组蛋白乙酰转移酶 (HAT) 和 ATP 依赖的改构复合物等。因而认为在通过染色质的转录延伸中也可能有包括 HAT 在内的蛋白因子来协助 RNAP II 作用^[4]。事实的确如此, 研究表明 Spt4/Spt5 (DSIF), Spt6 和 FACT 及 Elongator 等可以通过对染色质进行修饰来调控 RNAP II 的转录延伸^[4,5]。依据作用方式和效果可将目前已知的大部分转录延伸因子分为两大类: 一类对转录有抑制作用, 另一类有促进作用 (见表 1)。

1 对转录有抑制作用的延伸因子

这类延伸因子通过直接与 RNAP II 相互作用或其他方式抑制转录的延伸, 主要包括 DSIF (DRB sensitivity-inducing factor)、NELF (negative elongation factor) 和 CA150 等。

1.1 DSIF 和 NELF

转录延伸研究的一个重要成果是对 RNAP II 的

收稿日期: 2003-07-25; 修回日期: 2003-09-18

国家重点基础研究发展规划 (973 项目) (G1999053902) 和国家教育部骨干教师资助计划资助项目

¹ 现工作单位: 河南师范大学大学生科院 (新乡 135002)

* 通讯作者, E-mail: luj809@nenu.edu.cn

表1 RNA聚合酶II转录延伸因子

延伸因子	作用特点	相应因子组成	
		人	酵母
抑制延伸			
CA150	促进 Tat 依赖的转录延伸		
DSIF	与 NELF 协同作用于延伸复合物, 抑制 DRB 敏感的转录延伸	hSpt4(160kDa) hSpt5(16kDa)	Spt5 Spt6
NELF	与 DSIF 协同作用于延伸复合物, 抑制 DRB 敏感的转录延伸。 可能与 RNA 结合?		
促进延伸			
抑制瞬间休止			
CSB	SWI/SNF 蛋白家族的成员, 转录相伴的 DNA 损伤修复所必须, 可抑制 RNAPII 的瞬间休止以促进转录延伸	CSB	Rad26
ELL	与延伸中的三元复合物相互作用, 在 DNA 的多个位点上抑制 RNAPII 的瞬间休止促进转录延伸		
Elongin	ElonginBC 与 ElonginA 结合, 诱导其转录活性, 与延伸中的三元复合物相互作用, 抑制 RNAPII 的瞬间休止促进转录延伸	ElonginA ElonginB ElonginC	YNL230c(ElonginA?) ElonginC
TFIIF	可能通过 RAP30 亚基与 RNAPII 相互作用, 抑制 RNAPII 的瞬间休止, 促进转录延伸	RAP30 RAP74	
Tats-fl	抑制 RNAPII 的瞬间休止, 促进 Tat 依赖的转录延伸		
抑制停滞			
SII	抑制 RNAPII 的停滞, 促进新生转录本的切割	SII	SII
影响染色质			
FACT	促进以染色质为模板的转录延伸	P140 SSRP1	Cdc68/Spt16 Pob3
HMG-14	促进以染色质为模板的转录延伸		
Elongator	HAT, 与 RNAPII 结合, 对染色质进行修饰, 促进转录延伸	IKAP Elp2 Elp3 Elp4? ?	Elp1 Elp2 Elp3 Elp4 Elp5 Elp6
抑制 DSIF 和 NELF 的作用			
P-TEFb	磷酸化 CTD, 阻止 DSIF 和 NELF 与延伸复合物的相互作用以促进转录延伸, 转录活性依赖其激酶活性	CDK9 CyclinT1 CyclinT2a T2b	CTDK1(Ctk1p Ctk2p Ctk3p)

转录延伸抑制物 DRB (5,6-dichloro-1- β -D-ribofuranosylbenzimidazole) 作用机制的认识。最初发现 DRB 有抗病毒作用, 随后证实它可特异性抑制 RNAP II 的转录延伸^[6]。DRB 是 ATP 类似物, 在体外可抑制多个蛋白激酶及 RNAP II 沿模板的早期延伸, 但转录超过 500bp 就不再起作用^[7]; Handa 和其同事从 HeLa 细胞抽提物中纯化出 DRB 在体内抑制转录延伸所需的两个因子 DSIF 和 NELF。人的 DSIF 是 hSPT4(160kDa) 和 hSPT5(16kDa) 组成的异二聚体。NELF 则由分子量大约为 66、61、59、58 和 46kDa 的五个亚基组成, 其 RD 亚基具有潜在的 RNA 结合结构域^[5,8,9]。

NELF 和 DSIF 协同作用并通过 RNAP II 来抑制转录延伸, 二者均可与非磷酸化的 RNAP II (Pol II A) 发生免疫共沉淀, 但不和 CTD 末端高度磷酸化的 RNAP II (Pol II O) 共沉淀。与此结果一致, NELF 和 DSIF 通过 Pol II A 特异地抑制延伸, 但不能通过 Pol II O 发挥抑制作用^[8]。目前普遍认为体内与 DNA 模板发生作用的 RNAP II 多是磷酸化形式, 而 CTD

的 52 个七氨基酸重复序列 (YSPTSPS) 中的每一个都有可能被几种不同的激酶在两个不同位点中的 (2 和 5 位的丝氨酸残基) 任何一个发生磷酸化, 至于 DSIF 和 NELF 是否对 RNAP II 的不同的磷酸化形式有差异影响还是一个有待解决的问题。

1.2. CA150

核因子 CA150 与转录延伸有关, 是 HIV-1 Tat 激活的转录所必需的^[10], 含有几个蛋白质/蛋白质相互作用的序列; 羧基末端有 6 个 FF 重复序列 (因含有两个保守的苯丙氨酸而得名), 是蛋白质相互作用组件, 每个长约 50 个氨基酸, 有一个 α 螺旋结构, 可能通过与 Pol II O 的 CTD 相结合而作用于 RNAP II 延伸复合物。氨基末端含有三个 WW 结构域, 长约 35 个氨基酸, 形成稳定的三链、反平行 β 折叠结构, 该结构域的功能目前尚不清楚^[11]。

根据目前的研究结果, CA150 可与 Tat-SF1 和 P-TEFb 结合^[12]; 以一种 TATA box 依赖的方式影响 HIV-1 启动子上转录延伸复合物的装配, 人细胞过量表达 CA150 可抑制特定启动子的转录延伸^[13]。

但目前对 CA150 介导抑制的机制尚不甚清楚。

2 对转录有促进作用的延伸因子

目前发现的转录延伸因子多属转录促进因子, 它们或通过与 RNAP II 直接作用抑制 RNAP II 的瞬间休止和停滞来促进转录延伸, 或通过影响染色质来促进转录延伸。

2.1 抑制 RNAP II 的瞬间休止

这类延伸因子主要包括 CSB、TF II F、Elongin (S III)、ELL 和 Tat-SF1 等。

2.1.1 CSB 最初发现 CSB 是 DNA 损伤的转录偶联修复的必需成分^[14], 近来表明它属于 SWI/SNF 蛋白家族, 在体外可与正在转录的 RNAP II 相互作用, 通过抑制 RNAP II 的瞬时休止来促进以裸露 DNA 为模板的转录延伸^[15]; CSB 在体外也具有染色质改构的能力, 能以一种 ATP 依赖的方式使核小体改构^[15]。该证据增加了 CSB(或至少在某些条件下可能是)作为染色质延伸因子行使功能的可能性。

2.1.2 ELL ELL 基因位于 19p13.1, 常与 MLL (mixed lineage leukemia) 基因一起易位^[16]。人 ELL 编码一种 RNAP II 的延伸因子, 可在 DNA 许多位点上通过抑制 RNAP II 的瞬间休止来促进转录延伸^[11]。ELL 有两个重叠的结构域控制它与 RNAP II 和三元延伸复合物的相互作用: 即延伸激活结构域和与 RNAP II 相互作用结构域, 后者在启动子特异的体外转录起始中对 RNAP II 的活性具有负调控作用, MLL-ELL 易位可导致该结构域的部分缺失, 导致 ELL-RNAP II 相互作用的改变, 但不影响转录延伸。ELL 在体内以复合物形式存在, 全 ELL 复合物在启动子特异的转录起始中对 RNAP II 无负调控作用, 表明该活性由一种或多种 ELL 结合蛋白调控^[17]。鉴定这些结合蛋白有助于阐明 ELL 生化活性的调控机制, 从而了解这种调控的丧失如何导致急性骨髓白血病的发生。

目前发现三种 ELL 蛋白(ELL、ELL₂ 和 ELL₃)。ELL₂ 和 ELL₃ 与 ELL 均有 50% 的同源性, 也可促进 RNAP II 的转录延伸速率, ELL₃ 是一种睾丸特异的 RNAP II 延伸因子。已克隆的 ELL 家族的三种蛋白 C 末端结构域高度保守, 这是该家族蛋白调控细胞生长的活性所必需, 表明 ELL 可调控细胞的生长和生存, 这有助于理解 ELL 基因易位如何导致人类恶性肿瘤的发生^[18]。

2.1.3 Elongin Elongin 是个三亚基复合物, 由

转录激活亚基 A(约 770aa)和调控亚基 B、C 组成(约 110aa); Elongin B 和 C 形成一种稳定的复合物与 A 结合, 可有效地诱导 Elongin A 的转录激活活性, Elongin C 作为一个诱导配基, 通过与 Elongin A 转录活性结构域中的保守序列基元(一致序列(T,S,P)(L,M)XXX(C,S)XXX(V,L,I)) 相互作用而发挥功能^[19]。Elongin B 似乎通过促进 C 与 A 的结合而行使伴侣蛋白样的功能。值得注意的是 Elongin B 和 C 也是含 VHL 肿瘤抑制基因产物的复合物的组成部分^[11]; VHL 蛋白和 Elongin A 都有一个保守的 Elongin BC 结合位点, 这与 Elongin BC 复合物在肿瘤发生中的功能相一致; 在 VHL 家族中有 70% 以上的 VHL 突变, 其中该位点的缺失或改变可导致散在的透明细胞肾癌的发生^[20]。

体外转录实验表明, 在没有其它转录因子的情况下, Elongin 有促进通过 RNAP II 的转录延伸速率的能力, 表明 Elongin 可直接作用于三元延伸复合物。进一步研究表明, 由 Elongin 促进的转录延伸需要早期 RNAP II 延伸复合物转变成活性形式, 即经历一个包括去掉 TF II F 在内的结构转变^[21]。

2.1.4 TF II F TF II F 是 RNAP II 转录起始所必需的因子。哺乳动物的 TF II F 是 30kDa(RAP30)和 74kDa(RAP74)两个亚基组成的异二聚体^[22]。大量证据表明 TF II F 在转录起始过程中行使多种功能。近来发现 TF II F 还可直接与三元延伸复合物相互作用, 通过抑制聚合酶在 DNA 上多个位点的瞬间休止以有效地促进转录延伸。TF II F 可通过增强早期的 RNAP II 延伸中间物的延伸性(processivity)而降低转录中止的频率, 还可与 TF II H 共同作用调节早期延伸中间物的提前停滞(premature arrest), 表明 TF II F 是 RNAP II 的有效启动子脱逸(promoter escape)所必需, 也支持 TF II F 在该过程中的延伸活性功能这一观点^[23]。

2.1.5 Tat-SF1 磷蛋白 Tat-SF1 是 Tat 特异的辅激活因子(Tat stimulatory factor), 可直接与野生型 Tat 蛋白结合, 不与无转录激活功能的突变蛋白结合^[24]。已知 Tat-SF1 是 Tat 和 TAR 依赖的人类免疫缺陷病毒-1(HIV-1)的体外转录体系特殊需要的细胞因子^[25]。Tat-SF1 含有两个 RNA 识别基元和一个高度酸性的羧基末端基元^[24], 可有效地与 TF II F 的 RAP30 亚基结合, 低效地与 RNAP II 和 hSpt5 结合, 从核抽提物中去除 Tat-SF1 或 hSPT5 都使 Tat 激活的转录失活, 而无论补加重组 Tat-SF1 或 hSpt5 都可

恢复 Tat 激活的转录, 过量表达 Tat-SF1 和 hSpt5 可使体内 Tat 特异方式的转录水平提高, 表明 Tat-SF1 和 hSpt5 是支持 Tat 特异的转录激活的细胞因子, 它们可能与 TF II F 的 RAP30 亚基相互作用控制转录延伸^[26]。Tat-SF1 是一个通用的转录延伸因子^[25]。

2.2 抑制 RNAP II 的停滞

目前已发现的这种类型的转录因子主要是 S II, 它有促进纯化的 RNAP II 合成转录本的能力^[27], 是个 35kDa 的含锌核蛋白, 可与 RNAP II 结合, 能使 RNAP II 通过 DNA 上固有的停止位点和蛋白复合物等多种障碍从而促进转录的延伸。研究表明, S II 通过与停止的 RNAP II 相互作用使聚合酶发挥潜在的核糖核酸内切酶活性, 激活新生转录本的切割来完成上述功能^[28]。有证据表明, 当新生转录本的 3'-OH 不与 RNAP II 的催化位点接触时, RNAP II 停止。S II 重新排列多聚酶的催化位点和新生转录本的 3'-OH, 诱导新生转录本的切割反应, 重新活化停止的 RNAP II^[28]。

酿酒酵母编码 S II 的基因并非生存所必需, 然而缺少 S II 的酵母菌株表现出对 6-AU 和霉酚酸等药物敏感性的削弱, 已知这些药物可降低细胞内 NTP 的浓度^[29], 增强 RNAP II 的停滞倾向, 从而降低细胞内转录延伸的总体效率; 表明酵母的 S II 可以克服 RNAP II 的停滞而促进转录的延伸^[30]。

2.3 通过影响染色质来促进转录延伸

这一类延伸因子通过对染色质进行修饰以促进 RNAP II 调控的转录进程, 主要包括 FACT、HMG14、CA150 和 Elongator 复合物等。

2.3.1 FACT 从 HeLa 细胞中分离的 FACT (Facilitates Chromatin Transcription) 是以染色质为模板的转录所必需的^[31] 延伸因子。人 FACT 是 P140 和 SSRP1 蛋白组成的异二聚体, 是个非常丰富的核蛋白复合物, 在 HeLa 细胞中约有十万拷贝^[32]。FACT 在不同生物中高度保守, 已从爪蟾和酿酒酵母中分离出与 Spt16 和 SSRP1 同源的类似物。在酵母中该复合物可与 DNA 多聚酶 α 相互作用, 爪蟾中的类似物则与 DNA 复制有关^[33]。近来又发现 FACT 也是与 p53 磷酸化 DNA 损伤信号通路有关的一个人类激酶复合物的组分^[34], 且 FACT 自身可与损伤 DNA 结合^[35]。这些信息提示 FACT 在多个 DNA 相关的生物过程中具有功能。

对染色质进行处理, 交联核小体中的组蛋白可使 FACT 活性丧失, 表明 FACT 可能是通过分散组

蛋白八聚体直接与 H₂A/H₂B 结合来促进以染色质为模板的转录延伸^[32]。SSRP1 含有 HMG1 基元, 由富含 HMG1 基元的 Nhp6 蛋白提供。Nhp6 结合于核小体可招募 Spt16/cdc68-pob3 并伴随组蛋白/DNA 相互作用的改变。Spt16/cdc68-pob3 也可与 Nua3 复合物的 HAT Sas3 相互作用, 这种相互作用可促进 FACT 对染色质模板的转录延伸; 另外, 在某些情况下, FACT 也影响以裸露 DNA 为模板的转录延伸^[36]。

2.3.2 HMG-14 HMG-14 (High-mobility group protein 14) 是一种染色体非组蛋白, 可优先与活性染色质结合, 促进以染色质为模板的转录, 但对以裸露 DNA 为模板的转录没有影响, 且该蛋白只促进转录延伸的速率, 对转录起始没有影响^[37]。研究表明, HMG14 可在复制的 DNA 装配成染色质的掺入过程中增强染色质的转录潜能, HMG-14 和 HMG-17 均能与核心核小体结合, 通过对核小体的结构进行修饰, 影响所在部位的染色质纤维的结构, 提高转录延伸的速率。因而认为, HMG14/17 是协助非折叠染色质纤维装配以降低组蛋白的抑制活性从而促进转录延伸的结构元件^[38]。

2.3.3 Elongator 1999 年从酵母染色质延伸复合物中首次分离出的 Elongator 复合物是高度磷酸化的 RNAP II 全酶的一部分^[4]。该复合物有 6 个亚基, 容易分解成两个三亚基亚复合物^[39]。Elongator 复合物的 Elp3 蛋白属于 GNAT (Gcn5-related N-acetyltransferase) 家族, 重组的 Elp3 在体外具有 HAT 活性; 在体外使该酶活性减弱的点突变可赋予酵母与 Elongator 各亚基基因缺失同样的表型^[40]: 对高盐、高温、咖啡因和延伸抑制物 6-AU、霉酚酸敏感及一些调控基因的缓慢激活等^[41]。Elp3 HAT 活性对无 Gcn5 HAT 活性的细胞生长极为关键, 表明体内与转录相关的 HAT 复合物的功能有重叠^[40]。Elongator 可被募集至延伸中的 RNAP II 上, 乙酰化转录染色体中的组蛋白以促进转录延伸。

近来又从 HeLa 细胞中分离纯化出人的 Elongator 复合物, 它也是个不稳定的 6 亚基复合物, 可与 RNAP II 直接相互作用, 有 HAT 活性, 直接作用于组蛋白 H₃、H₄^[42,43]。从 HeLa 细胞抽提物中去除 Elongator 可降低抽提物转录染色质模板的能力^[43], 该结果为 Elongator 在以染色质为模板的转录中具有功能的推测提供了生化证据。

我们在将人 *ELP3* 和 *ELP4* 基因转入酵母 *ELP3* 和 *ELP4* 缺失的突变菌株的功能互补实验中对特定基

因表达水平的分析表明, 人 *ELP3* 基因可显著补偿酵母 *ELP3* 缺失引起的生长缺陷, 人 *ELP4* 可从某种程度上缓解酵母 *ELP4* 缺失引起的生长缺陷, 表明人和酵母的 Elongator 复合物 Elp3 和 Elp4 亚基在功能上是保守的; 人 Elp3 的 HAT 活性可能也为其行使功能所必需 (另文发表)。这些前期工作为进一步研究人 Elongator 复合物在基因表达调控中的功能奠定了一定的理论和技术基础。

2.4 通过抑制 DSIF 和 NELF 来促进转录延伸

P-TEFb (positive elongation factor b) 是一个通用延伸因子, 首次从果蝇中鉴定的 P-TEFb 是延伸抑制物的抑制因子^[44]。由蛋白激酶 CDK9/PITALRE 和 cyclinT1、T2a、T2b 四个亚基组成, 可高效地磷酸化 RNAP II 羧基末端重复序列; 在 Tat 激活的转录中具有重要功能。研究表明, P-TEFb 可通过抑制 DSIF 和 NELF 的活性以促进 DRB 敏感的转录延伸的进程^[45]。

3 小结

在过去的几年里, 已获得了一些关于延伸因子功能的有用信息, 但许多证据都来自以裸露 DNA 为模板的研究, 而生物体内的 DNA 主要以高度有序的染色质的形式存在, 因此需要进行以染色质为模板的体外转录研究以及更多的体内研究以获得转录延伸机制的有价值的证据, 从而更好地认识转录延伸的复杂机制。

参 考 文 献

- [1] KIBEL A, ILIOPOULOS O, DECAPRIO J A, *et al.* Binding of the von hippel-Lindau tumor suppressor protein to Elongin B and C [J]. *Science*, 1995, **269**: 1444 - 1446.
- [2] SHILATIFARD A, LANE W S, JACKSON K W, *et al.* An RNA polymerase II elongation factor encoded by the human ELL gene [J]. *Science*, 1996, **271**: 1873 - 1876.
- [3] SELBY C P, SANCAR A. Cockayne syndrome group B protein enhances elongation by RNA polymerase II [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 11205 - 11209.
- [4] OTERO G, FELLOWS J, LI Y, *et al.* Elongator, a multisubunit component of a novel RNA polymerase II holoenzyme for transcriptional elongation [J]. *Mol Cell*, 1999, **3**: 109 - 118.
- [5] WADA T, TAKAGI T, YAMAGUCHI Y, *et al.* DSIF, a novel transcription elongation factor that regulates RNA polymerase II processivity, is composed of human Spt4 and Spt5 homologs [J]. *Genes Dev*, 1998, **12**: 343 - 356.
- [6] Tamm I. Definition of subclasses of nucleoplasmic RNA [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977, **74**: 5011 - 5015.
- [7] KEPHART D D, MARSHALL N F, PRICE D H. Stability of *Drosophila* RNA polymerase II elongation complexes *in vitro* [J]. *Mol Cell Biol*, 1992, **12**: 2067 - 2077.
- [8] YAMAGUCHI Y, TAKAGI T, WADA T, *et al.* NELF, a multisubunit complex containing RD, cooperates with DSIF to repress RNA polymerase II elongation [J]. *Cell*, 1999, **97**: 41 - 51.
- [9] WADA T, TAKAGI T, YAMAGUCHI Y, *et al.* Evidence that P-TEFb alleviates the negative effect of DSIF on RNA polymerase II-dependent transcription *in vitro* [J]. *EMBO J*, 1998, **7**: 7395 - 7403.
- [10] SUNE C, HAYASHI T, LIU Y, *et al.* CA150, a nuclear protein associated with the RNA polymerase II holoenzyme, is involved in Tat-activated human immunodeficiency type 1 transcription [J]. *Mol Cell Biol*, 1997, **17**: 6029 - 6039.
- [11] CARTY S M, GOLDSTROHM A C, SUNE C, *et al.* Protein-interaction modules that organize nuclear function: FF domains of CA150 bind the phosphoCTD of RNA polymerase II. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 9015 - 9020.
- [12] GOLDSTROHM A C, ALBRECHT T R, CARLES SUN E, *et al.* The Transcription Elongation Factor CA150 Interacts with RNA Polymerase II and the Pre-mRNA Splicing Factor SF1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, **21**: 7617 - 7628.
- [13] SUNE C, GARCIA-BLANCO M A. Transcriptional Co-factor CA150 Regulates RNA Polymerase II Elongation in a TATA-Box-Dependent Manner [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, **19**: 4719 - 4728.
- [14] VAN GOOL A J, VERHAGE R, SWAGENAKERS SNA, *et al.* RAD26, the functional *S. cerevisiae* homolog of the Cockayne syndrome B gene ERCC6 [J]. *EMBO J*, 1994, **13**: 3459 - 3470.
- [15] MARCINIAK R A, SHARP P A. HIV-1 Tat protein promotes formation of more-processive elongation complexes. *EMBO J*, 1991, **10**: 4189 - 4196.
- [16] THIRMAN M J, LEVITAN D A, KOBAYASHI H, *et al.* Cloning of ELL, a gene that fuses to MLL in a t(11; 19)(q23; p13.1) in acute myeloid leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**: 12110 - 12114.
- [17] SHILATIFARD A. Factors regulating the transcriptional elongation activity of RNA polymerase II. *FASEB J*, 1998, **12**: 1437 - 1446.
- [18] RICKY W, JOHNSTONE, MARK GERBER, *et al.* Functional analysis of the leukemia protein ELL: evidence for a role in the regulation of cell growth and survival. *Mol Cell Biol*, 2001, **5**: 1672 - 1681.
- [19] ASO T, HAQUE D, BARSTEAD R J, *et al.* The inducible elongin A elongation activation domain: structure, function and interaction with the elongin BC complex [J]. *EMBO*, 1996, **15**: 5557 - 5566.
- [20] GNARRA J R, DUAN D R, WENG Y, *et al.* Molecular cloning of the von hippel-lindau tumor suppressor gene and its role in renal carcinoma [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1996, **1242**: 201 - 210.
- [21] MORELAND R J, HANAS J S, CONAWAY J W, *et al.* Mechanism of Action of RNAPolymerase II elongation factor elongin [J]. *J Biol Chem*, 1998, **273**(41): 26610 - 26617.
- [22] CONAWAY R C, CONAWAY J W. General initiation factors for RNA polymerase II [J]. *Annu Rev Biochem*, 1993, **62**: 161 - 190.
- [23] QIN YAN, RODNEY J, MORELAND, *et al.* Dual roles for transcription factor IIF in promoter escape by RNA polymerase II [J]. *J Biol Chem*, 1999, **274**: 35668 - 35675.
- [24] ZHOU Q, SHARP P A. Tat-SF1: Cofactor for stimulation of transcriptional elongation by HIV-1 Tat [J]. *Science*, 1996, **274**: 605 - 610.
- [25] LI X Y, GREEN M R. The HIV-1 Tat cellular coactivator Tat-SF1 is a general transcription elongation factor [J]. *Genes Dev*, 1998, **12**: 2992 - 2996.
- [26] KIM J B, YAMAGUCHI Y, WADA T, *et al.* Tat-SF1

- protein associates with RAP30 and human SPT5 proteins [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, **19**: 5960 — 5968.
- [27] SEKIMIZU K, KOBAYASHI N, MIZUNO D, *et al.* Purification of a factor from ehrlich ascites tumor cells specifically stimulating RNA polymerase II [J]. *Biochemistry*, 1976, **15**: 5064 — 5070.
- [28] Conaway R C, Conaway J W, *et al.* REINS D: Nascent RNA cleavage by transcription elongation complexes [M]. In transcription: mechanisms and regulation. New York: Raven Press, 1994, 283 — 278.
- [29] ARCHAMBAULT J, LACROUTE F, RUET A, *et al.* Genetic interaction between transcription elongation factor TFIIS and RNA polymerase II. *Mol Cell Biol*, 1992, **12**: 4142 — 4152.
- [30] REINES D, CONAWAY R C, CONAWAY J W. Mechanism and regulation of transcriptional elongation by RNA polymerase II [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1999, **11**(3): 342 — 346.
- [31] STRUHL K. Histone acetylation and transcriptional regulatory mechanisms [J]. *Genes Dev*, 1998, **12**: 599 — 606.
- [32] ORPHANIDES G, WU W H, LANE W S, *et al.* The chromatin-specific transcription elongation factor FACT comprises human SPT16 and SSRP1 proteins [J]. *Nature*, 1999, **400**: 284 — 288.
- [33] OKUHARA K, OHTA K, SEO H, *et al.* A DNA unwinding factor involved in DNA replication in cell-free extracts of *Xenopus* eggs [J]. *Curr Biol*, 1999, **9**: 341 — 350.
- [34] KELLER D M, ZENG X, WANG Y, *et al.* A DNA damage-induced p53 serine 392 kinase complex contains CK2, hSpt16, and SSRP1 [J]. *Mol Cell*, 2001, **7**: 283 — 292.
- [35] YARNELL A T, OH S, REINBERG D, *et al.* Interaction of FACT, SSRP1, and the high mobility group (HMG) domain of SSRP1 with DNA damaged by the anticancer drug cisplatin [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 25736 — 25741.
- [36] SVEJSTRUP J Q. Chromatin elongation factors [J]. *Curr Opin Gene Deve*, 2002, **12**: 156 — 161.
- [37] DING H F, RIMSKY S, BATSON S C, *et al.* Stimulation of RNA polymerase II elongation by chromosomal protein HMG-14 [J]. *Science*, 1994, **265**: 796 — 799.
- [38] BUSTIN M, TRIESCHMANN L, POSTNIKOV Y V. The HMG-14/17 chromosomal protein family: architectural elements that enhance transcription from chromatin templates [J]. *Cell Biol*, 1995, **6**(4): 247 — 255.
- [39] WINKLER G S, PETRAKIS T G, ETHELBERG S, *et al.* RNA polymerase II elongator holoenzyme is composed of two discrete subcomplexes [J]. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 32743 — 32749.
- [40] WITTSCHIEBEN B O, FELLOWS J, DU W, *et al.* Overlapping roles for the histone acetyltransferase activities of SAGA and elongator *in vivo* [J]. *EMBO J*, 2000, **19**: 3060 — 3068.
- [41] KROGAN N J, GREENBLATT J F. Characterization of a six-Subunit holo-elongator complex required for the regulated expression of a group of genes in *Saccharomyces Cerevisiae* [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, **21**: 8203 — 8212.
- [42] HAWKES N A, OTERO G, WINKLER G S, *et al.* Purification and characterization of the human elongator complex [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 3047 — 3052.
- [43] KIM J H, LANE W S, REINBERG D. Human elongator facilitates RNA polymerase II transcription through chromatin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 1241 — 1246.
- [44] MARSHALL N F, AND PRICE D H. Purification of P-TEFb, a transcription factor required for the transition into productive elongation [J]. *J Biol Chem*, 1995, **270**: 12335 — 123.
- [45] PRICE DH: P-TEFb, a cyclin-dependent kinase controlling elongation by RNA polymerase II. *Mol Cell Biol*, 2000, **20**: 2629 — 2634.

RNA Polymerase II Transcription Elongation Factors

LI Fen¹, LU Jun*, HUANG Bai Qu

(Institute of Genetics and Cytology, Northeast Normal University, Changchun, Jilin 130024, China)

Abstract: When RNA polymerase II passes through the coding region of a gene, it must overcome various kinds of obstacles including the tightly wrapped nucleosomes. Mechanisms to deal with these obstacles clearly exist in cells, because transcription through chromatin is very efficient *in vivo*. An increasing number of different categories of elongation factors that assist polymerase II in this process have been identified by genetical and biochemical researches. Here we review the advances in studies of elongation factors according to their types and functions.

Key words: RNA polymerase II; elongation factor; transcription elongation

This work was supported by the Special Funds for Major State Basic Research Project of China (973 Project) (G1999053902) and grants from the Ministry of Education of China

¹ Current address: Henan Normal University, Xinxiang 135002, China

*Corresponding author, E-mail: luj809@nenu.edu.cn