

ZNF143调控基因表达的机理

叶丙雨 徐存拴*

(河南师范大学生命科学学院, 省部共建细胞分化调控国家重点实验室培育基地, 新乡 453007)

摘要 ZNF143(zinc finger protein 143)是由7个锌指结构组成的C2H2型转录因子, 其在绝大多数脊椎动物的不同组织、细胞中广泛表达。但通常情况下, ZNF143在癌组织、胚胎发育过程中的表达高于正常组织。研究发现, ZNF143主要通过参与编码和非编码基因的激活, 从而在细胞周期、细胞增殖与分裂等细胞活动中发挥重要作用。更为重要的是, 近几年研究表明, ZNF143通过与其他调控蛋白质形成转录起始复合物来介导远距离染色质的相互作用, 从而参与染色质结构的形成, 推测其在细胞身份及命运决定中发挥重要功能。此外, 由于ZNF143的表达异常往往伴随着肿瘤的发生, 因此, 近些年针对ZNF143来设计药物靶点的研究也取得了一定的进展。

关键词 锌指结构; 转录因子; 锌指蛋白143; 染色质结构

The Expression and Regulation Mechanism of ZNF143

Ye Bingyu, Xu Cunshuan*

(State Key Laboratory Cultivation Base for Cell Differentiation Regulation,
College of Life Science, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

Abstract zinc finger protein 143 (ZNF143) containing seven zinc finger, belonged to C2H2-type transcription factor. ZNF143 is a ubiquitously expressed transcription factor conserved in most vertebrates. Usually, the expression of ZNF143 higher in tumor and during embryo development stage than that in normal tissues. ZNF143, which is by means of activation coding and non-coding genes, is widely participated in cell vital activities, such as cell cycle, cell proliferation, division and so on. And more importantly, ZNF143 is involved in long range chromatin interactions by cooperation with other regulatory proteins, and contribute to the formation of chromatin structure. This result indicates that ZNF143 plays a key role in cell identity and destiny determination. In addition, ZNF143 dysregulated expression are often accompanied with the occurrence of tumors, so it can be served as a drug-targeting molecule. Fortunately, it has already made some good progress on this front.

Keywords Zinc finger; transcription factor; zinc finger protein 143; chromatin structure

1 ZNF143(zinc finger protein 143)的发现

转录因子是一类与DNA特定序列结合并调控基因表达的蛋白质。1969年, Richard等^[1]研究发现, 在大肠杆菌(*Escherichia coli*)中, 一种蛋白质因子的结合能够介导RNA聚合酶对T4 DNA的转录。随后, Engelke等^[2]发现, 在非洲爪蟾胚胎细胞中5S RNA

基因的转录调控是在一种转录因子的结合下进行的。最早发现并阐述DNA特异性序列与转录因子的结合是通过热休克元件(heat shock element, HSE)、糖皮质激素应答元件(glucocorticoid response element, GRE)、环腺苷酸应答元件(cyclic AMP response element, CRE)等^[3-5]的研究开展的。

收稿日期: 2016-12-30 接受日期: 2017-03-27

河南省博士后科研项目基金资助的课题

*通讯作者。Tel: 0373-3326001, Fax: 0373-3326524, E-mail: 003009@htu.edu.cn

Received: December 30, 2016 Accepted: March 27, 2017

This work was supported by the Research Fund for the Postdoctoral Program of He'nan

*Corresponding author. Tel: +86-373-3326001, Fax: +86-373-3326524, E-mail: 003009@htu.edu.cn

网络出版时间: 2017-05-18 15:43:46 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170518.1543.002.html>

锌指结构转录因子最早是由Miller等^[6]和Brown等^[7]于1985年在非洲爪蟾卵母细胞转录因子TFIIIA(transcription factor IIIA)中发现的, 根据与Zn²⁺结合的保守氨基酸残基Cys和His的不同组合, 锌指结构又可分为C2H2、C4、C6、C4HC3、C3HC4、C2HC、C3H等不同类型, 具有转录因子活性的锌指蛋白是锌指蛋白家族中最为庞大的成员, 包括C2H2、C4以及C6等类型, 其中以C2H2型最为常见^[8]。Schuster等^[9]利用非洲爪蟾卵母细胞发现了一个锌指结构转录因子与硒半胱氨酸tRNA基因启动子有特异性结合, 并在RNA聚合酶III共同作用下起始转录, 因此, 该蛋白质也被首次命名为硒半胱氨酸tRNA转录激活因子Staf(selenocysteine tRNA gene transcription activating factor), 此时距锌指结构转录因子发现正好10年。之后, Tommerup等^[10]在人类第11条染色体11p15.3-15.4上发现了与Staf直系同源的锌指蛋白——ZNF143。

2 ZNF143的结构

Staf由600个氨基酸组成, 根据其含有氨基酸的性质不同, 可以分成3个区域: A(1~266)、B(267~468)、C(469~600), 其中B富含碱性氨基酸, 为锌指结构的中心, 由C2H2型的7个串联重复锌指组成, 同时该区域为DNA结合结构域; A和C为酸性氨基酸区域, 其中A(激活结构域)的第84~176位氨基酸之间含有4个重复单位, 每个重复单位包括15个氨基酸且重复单位之间间隔10~12个氨基酸^[9]。Adachi等^[11]在小鼠乳腺中分离获得m-Staf, 并发现该蛋白质与人ZNF143均含有626个氨基酸, ZNF143与Staf、m-Staf分别具有84.7%和97.1%的同源性(如图1所示)。其中, 在B中, 目前发现Staf/ZNF143主要有两个高亲和力的结合模体^[12], 分别是SBS1(Staf binding site 1, 序列为:

GTT ATG GAA TTC CCA TTA TGC ACC GCG)和SBS2(序列为: AAA CTA CAA TTC CCA TTA TGC ACC GCG)。

3 ZNF143的功能

3.1 调节细胞周期和细胞生长

Izumi等^[13]利用人前列腺癌PC3细胞为研究模型, 通过敲低ZNF143后, 发现共有152个基因的表达下调, 其中, 41个(27%)基因与细胞周期和DNA复制相关。此外, ZNF143的敲低可引起细胞周期停滞在G₂/M期。同时, Izumi等^[14]对10种肺癌细胞核提取物免疫印迹实验研究发现, 细胞生长与ZNF143的表达显著相关。为了对ZNF143在细胞周期中的功能进行更好的评估, 该研究组建立了两个强制表达(forced expression)ZNF143的PC3细胞系, 通过与正常对照组比较, 强制表达ZNF143后, 发现细胞同步发生于G₂/M期, 限制了癌细胞的生长。上述研究说明, ZNF143波动表达对于与细胞周期和细胞分裂相关的基因表达都是必需的。ZNF143与BUB1B(budding uninhibited by benzimidazoles 1beta)基因的启动子的结合来介导纺锤体检查点活性^[15]。ZNF143结合区的突变造成转醛醇酶基因启动子活性丧失, 此外, ZNF143还可通过调控转醛醇酶代谢网络来控制细胞的生存和分化^[16]。细胞黏附对大多数正常细胞的细胞周期进程至关重要, ZNF143介导了黏附依赖蛋白Skp2(S-phase kinase associated protein 2)的表达^[17]。ZNF143、THAP11(thanatos-associated protein 11)和Notch1(neurogenic locus notch homolog 1)之间通过互相竞争结合SBS(Staf binding site)模体来对基因表达进行调控, 敲低ZNF143会造成HeLa-S3细胞增殖速率减慢^[12]。Parker等^[18]发现, THAP11/ZNF143

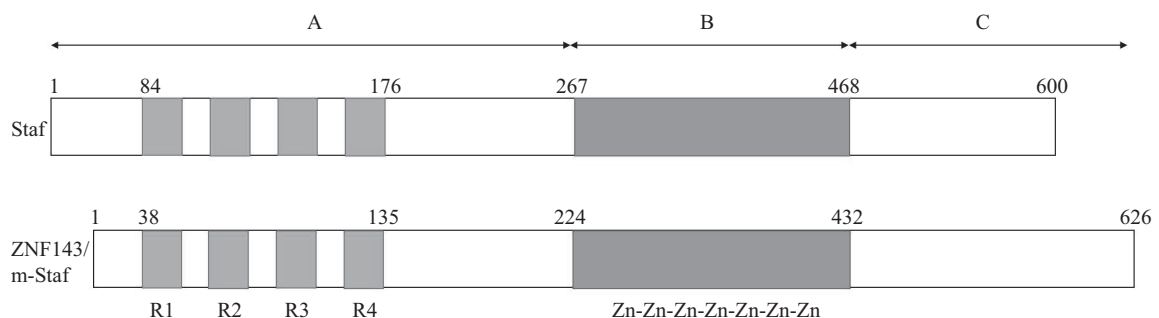


图1 Staf/ZNF143的结构

Fig.1 Structure of Staf/ZNF143

与染色质的结合能够募集宿主细胞因子-1(host cell factor C1, HCF-1), 从而形成THAP11/ZNF143/HCF-1复合物, 该复合物的破坏会导致细胞增殖和细胞周期进程减缓。

3.2 调节胚胎发育和维持干细胞干性

Halbig等^[19]对斑马鱼胚胎注射靶向ZNF143 mRNA的吗啉代(morpholino)反义寡核苷酸后, 发现斑马鱼的胚胎表型出现显著变化, 其原因是ZNF143能够激活*pax2a*(paired box 2a)基因的表达, 说明ZNF143对斑马鱼胚胎的正常发育是必需的。在小鼠胚胎干细胞中, ZNF143通过调控Oct4(organic cation/carnitine transporter 4)的结合来调节Nanog的表达。同样, 在人胚胎干细胞中, 发现其功能基本一致, 从而强调了ZNF143在维持胚胎干细胞干性中的重要性^[20]。

3.3 参与染色质结构域的形成

Myslinski等^[21]运用计算机实验模拟(in silico)并结合生物化学方法对ZNF143的全基因组结合位点进行研究, 推测在哺乳动物整个基因组中, 至少有2 500个SBS分布在2 000个启动子区。Myslinski等^[21]进一步的研究发现, 单独SBS的存在就能启动萤火虫荧光素酶基因的表达, 提示ZNF143本身就具有招募转录工厂(transcription machinery)的能力。最近几年, 随着高通量测序技术(high-throughput conformation capture, Hi-C)^[22]的发展和染色质构象捕获技术(chromatin interaction analysis by paired-end tag sequencing, ChIA-PET)^[23]的应用, 越来越多的证据表明, 基因组调控元件之间的相互作用在调节基因表达中发挥重要作用。Heidari等^[24]利用DNA元件百科全书(encyclopedia of DNA elements, ENCODE)中K562、GM12878的ChIA-PET及ChIP-seq(chromatin immunoprecipitation followed by sequencing)和RNA-seq(RNA sequencing)数据对调节元件的全基因组相互作用图谱进行深入分析, 发现ZNF143在介导远距离染色质相互作用中具有重要作用。随后, Bailey等^[25]发现, ZNF143作为一个新的、重要的染色质成环(chromatin-looping)因子, 通过序列识别的特性结合在启动子上并将远距离调控元件联系起来, 共同对基因组结构基础的建立发挥重要作用。同时, 我们研究发现, 大多数ZNF143结合位点通过与黏附素(cohesin)结合位点和CTCF(CCCTC-binding factor)结合位点重叠而参与CTCF介导的染色

质相互作用网络^[26]。Mourad等^[27]研究发现, 3D(three dimension)染色质结构域的形成受到正驱动因子CTCF、cohesin、ZNF143和Polycomb蛋白质和负驱动因子P300、RXRA(retinoid X receptor alpha)、BCL11A(B-cell CLL/lymphoma 11A)和ELK1(ETS-like gene 1)等共同作用。

4 ZNF143对基因的表达调控

ZNF143的直系同源物Staf, 通过与硒半胱氨酸tRNA的近距离序列元件(proximal sequence element, PSE)结合, 并在RNA聚合酶III的共同作用下, 发挥转录激活作用。随后, 研究发现, 在大部分脊椎动物中, snRNA及snRNA型(snRNA-type)基因在RNA聚合酶II或RNA聚合酶III转录过程中也需要ZNF143的结合, 如人*U4C*、*U6*、*Y4*和*7SK*、爪蟾*U1b1*、*U2*、*U5*、*MRP*以及小鼠*U6* RNAs等, 但ZNF143与snRNA是与远距离序列元件(distal sequence element, DSE)结合的^[28]。Schaub等^[29]将人*U6* snRNA和硒半胱氨酸tRNA基因启动子的ZNF143识别序列比较发现, 两者仅有47%的序列一致性。这种启动子序列的多变性最终形成了ZNF143的7个锌指结构在识别序列上的多变性, 其中第1个锌指结构对于硒半胱氨酸tRNA基因启动子识别是必需的, 而*U6* snRNA则不需要, 第7个锌指结构对两者的结合活性是不可或缺的。这种结合上的灵活性形成了转录激活机制上的差异。*U6* snRNA转录激活需要形成ZNF143-DNA-Oct-1复合物共同发挥作用, 而硒半胱氨酸tRNA基因转录仅需ZNF143-DNA复合物^[30]。Schaub等^[31]分别研究了7个锌指结构对结合亲和力的影响, 发现锌指结构3~6是最小锌指区域。

Myslinski等^[32]通过转染果蝇细胞发现, ZNF143能够激活RNA聚合酶II启动子含有TATA盒mRNA的转录。之后不同的实验室相继报道了ZNF143参与mRNA的调控。ZNF143通过与*Ccta*(encoding the α subunit of CCT)基因启动子区的转录激活元件(CAE1和CAE2)结合, 从而对分子伴侣编码基因*Ccta*发挥调节作用^[33]。人类干扰素调节因子-3(human interferon regulatory factor-3, *IRF-3*)基因的启动子与ZNF143结合激活IRF-3的转录^[34]。神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric-oxide synthase, nNOS)外显子1具有不同的5'非翻译区, 而ZNF143在外显子1的转录中发挥重要功能, ZNF143的结合位点的突变导致该外

显子活性的显著降低^[35]。醛还原酶基因的启动子结合ZNF143后转录激活明显增强^[36]。人类突触泡蛋白样-1基因的启动子通过进化保守的顺式调控元件与ZNF143、CAAT盒结合因子(CAAT box-binding factor)共同作用对转录发挥调控作用^[37]。ZNF143结合线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, *Tfam*)基因启动子协同Sp1(specificity protein 1)、NRF-1(nuclear respiratory factor-1)、NRF-2等对转录活性进行调控^[38]。*BUB1B*基因启动子上游-305到-107序列中含有ZNF143的两个结合位点SBS1和SBS2协同该区域的CDE(cell cycle dependent element)和CHR(cell cycle genes homology region)对*BUB1B*的表达起到积极的调节作用^[39]。而在转录激活过程中, Schuster等^[40]发现, snRNA及mRNA结合的ZNF143激活结构域是不同的。

5 ZNF143的自身调节作用

为了维持细胞内ZNF143处于正常水平及表达的稳定性, 转录反馈调节机制是一种最简单和最直接的手段。ZNF143选择性使用位于转录起始位点(transcription start sites, TSS)下游的低亲和力结合位点(TSS2)对其表达进行反向调节。当细胞中ZNF143的表达高于正常水平时, 通过TSS2转录产生含有较长5'非翻译区的转录本(翻译产物少); 当细胞中ZNF143低于正常水平, 采用经典的TSS1结合位点, 表达含有较短5'非翻译区的转录本(翻译产物多)。这种转录自主调节机制通过TSS开关的转换来调节ZNF143的表达, 对细胞增殖和正常生长具有重要作用^[41]。由于ZNF143与众多生物过程息息相关, 所以对其表达必需严格调控。而仅仅通过转录水平的调节还无法达到精确调节的目的, Ngondo等^[42]通过对HEK 293和HeLa细胞的研究发现, ZNF143转录本具有三种不同长度的3'非翻译区, 已知较长的3'非翻译区含有可变的聚腺苷酸位点、miRNA靶位点或富含AREs(AU-rich elements), 因此更倾向于转录后调节。对ZNF143最长的3'非翻译区亚型(isoform)研究发现, 由于该区域含有一个ARE和mir-590-3p miRNA的靶点, 所以该产物具有不稳定性。以上结果表明, 由于ZNF143自身存在转录和转录后水平的调节机制, 保证了其在细胞内处于正常的表达水平, 从而对细胞正常生长以及避免成瘤风险等至关重要。

6 ZNF143与其他转录因子形成复合物

以人和小鼠的T-淋巴细胞白血病细胞为模型, Wang等^[43]通过ChIP-seq发现, RBPJ(recombining binding protein suppressor of hairless)/Notch1/ZNF143存在共定位现象, 其中, ZNF143能够与大约40%的Notch1位点结合, RBPJ通过嵌入ZNF143的结合模体中, 而表现出较高的启动子结合偏好性。这一结果表明, RBPJ/Notch1和ZNF143复合物可能通过结合位点的竞争而发生动态交换。Ngondo等^[12]研究发现, ZNF143与基因组范围内大约3 000个基因的启动子有结合, 同时发现, Notch1、THAP11在这些位点处也有结合, 说明ZNF143、THAP11和Notch1之间通过竞争结合位点的方式来调节相应的靶基因。Michaud等^[44]发现, HCF-1通常与含有CpG(5'-C-phosphate-G-3')岛位点的启动子结合, 通过结合位点模体搜寻发现, 这些位点也是ZNF143和THAP11的结合模体, 说明HCF-1、ZNF143和THAP11具有共定位现象, HCF-1协同ZNF143和THAP11在基因的转录调控中发挥重要作用。Parker等^[45]进一步研究发现, HCF-1作为转录因子E2F家族的一个辅因子, 其与基因启动子区的结合并不是由E2F直接募集的, 而是由ZNF143和THAP11协同介导的, HCF-1/ZNF143/THAP11作为染色质特定位点占据的一个复合物共同调节细胞增殖基因的表达。但是DNA序列是如何指导THAP11/ZNF143/HCF-1复合物募集到染色质的确切机制仍有争议。Vinckevicius等^[46]明确提出, ACTACA作为ZNF143和THAP11共同的亚模体(submotif), 指导了THAP11与HCF-1募集到ZNF143的占据位点, 并强调该序列相对于ZNF143核心模体的位置、间距以及方向对这种募集活动的重要性。在调控元件相互作用对基因表达调控的影响方面, 发现cohesin、CTCF和ZNF143是三维染色质结构的关键组分^[24], ZNF143结合位点通过与cohesin结合位点和CTCF结合位点重叠而参与到CTCF介导的染色质相互作用^[26]。Bailey等^[25]对ZNF143参与介导染色质相互作用的机制进一步研究, 明确了ZNF143通过识别特异性序列直接锚定到基因启动子区并建立了与远距离相互作用元件的桥梁。

7 ZNF143与肝再生

通过对小鼠的正常、肿瘤和不同发育阶段的组织mRNA水平进行比较发现, 乳腺癌、肝癌和肺癌

等组织的*ZNF143* mRNA水平明显高于正常组织;同时也发现,肾癌、卵巢癌及前列腺癌组织中mRNA水平和正常组织中表达基本不变。此外,研究小鼠发育不同阶段各种组织中的表达水平发现,在胚胎发育阶段,*ZNF143* mRNA水平高于出生后7天及成年小鼠。这些结果说明,*ZNF143*的高表达似乎与细胞的快速增殖(如胚胎发育及肿瘤生长等)有关,而正常及分化组织中*ZNF143*则只需要维持一定的较低水平^[41]。肝再生是指肝创伤、手术、感染等因素导致肝损伤后肝脏细胞的重新修复,即通过肝脏细胞的增殖、分化等生理活动恢复原有肝脏框架结构和组织特异性功能的过程^[47-48]。目前,研究肝再生主要以大鼠2/3肝切除为研究模型^[49]。根据以上研究,推测由于肝切除会诱导肝脏细胞的快速增殖,尤其是绝大部分处于G₀期的肝细胞,因此,*ZNF143*的表达水平在肝再生前后的波动可能会很明显,在此基础上进行*ZNF143*对肝再生的调控机理研究有助于我们对肝再生整个过程的认识。

8 ZNF143是潜在的抗癌药物靶点

线粒体核糖体蛋白S11(mitochondrial ribosomal protein S11, *MRP S11*)是一种顺铂可诱导基因,通过对人类表皮癌细胞KB和前列腺癌细胞PC3进行顺铂处理后,发现*ZNF143*对*MRP S11*的结合活性明显增加,*ZNF143*倾向结合顺铂修饰DNA,表明*ZNF143*参与细胞应对DNA损伤的反应^[50-51]。肿瘤阻遏基因产物P73通过与*ZNF143*相互作用促进*ZNF143*与顺铂修饰DNA结合,说明*ZNF143*可对DNA修复基因的转录进行调节^[52]。*ZNF143*在线粒体呼吸缺陷细胞中通过上调谷胱甘肽过氧化物酶1(glutathione peroxidase 1, GPX1)活性来介导细胞存活,因此通过敲低*ZNF143*来降低GPX1的活性,以增加顺铂治疗线粒体功能障碍的药物敏感性^[53]。在结肠癌细胞中, GIPC(GAIP-interacting protein, C-terminus)通过参与IGF-1(insulin-like growth factor-1)信号传导调节活性氧(reactive oxygen species, ROS)产物来诱导*ZNF143*的表达,这一活动在结肠癌肿瘤发生中可能起到一定作用^[54]。另有报道称,*ZNF143*还可通过ZEB1和E-钙黏附蛋白信号通路参与癌细胞的迁移和侵袭^[55]。在肺腺癌患者中,*ZNF143*的过表达往往伴随MIB-1指数的增加,导致较高的细胞增殖活性和较差的预后^[56]。Wei等^[57]研究表明,*ZNF143*的表

达能够增强胃癌细胞的迁移,说明*ZNF143*可以作为胃癌治疗的一个药物靶点。由于*ZNF143*在罕见的孟德尔病症成纤维细胞中存在c.851T>G(p.L284*)和c.1019C>T(p.T340I)杂合突变,*ZNF143*的表达降低最终导致钴胺素转运蛋白不能有效的转运钴胺素,钴胺素的代谢就会出现异常^[58]。最近,Haibara等^[59]研究发现,新型小分子YPC-21661和YPC-22026通过抑制*ZNF143*与基因启动子的结合而下调靶基因*RAD51*、*PLK1*(polo like kinase 1)和存活蛋白(*survivin*)等的表达,从而在研发以*ZNF143*为药物靶点的进程中又迈进了一步。

9 总结与展望

*ZNF143*通过与编码基因和非编码基因的启动子结合发挥转录激活因子功能。*ZNF143*不仅能激活硒半胱氨酸tRNA基因的转录,而且在snRNA、snRNA型基因及部分mRNA基因转录中也发挥了广泛的调节作用。除此之外,人类细胞核RNA酶P(RNase P)的RNA组成成分*H1* RNA基因启动子结构虽然与脊椎动物snRNA类似,但*H1* RNA的启动子结合元件分布在5'侧翼序列100 bp范围之内,采取非常紧凑的结构来起始转录^[60];在斑马鱼中发现,*U6*基因的*ZNF143*结合元件位于TATA盒的上游和近距离序列元件的下游,与其他物种的*U6*基因不同^[61];*SCARNA2*(small Cajal body-specific RNA 2)基因由于其转录的特殊性(不同于SCARNA),启动子元件包含在转录起始位点上游的161 bp区域内,而*ZNF143*为其基本的调节因子^[62]。上述结果说明,*ZNF143*可与多物种、多类型的非编码基因和编码基因结合,但是由于启动子结构的相似性和多样性,*ZNF143*结合和共同起始转录也具有差异性。

上述结果提示,*ZNF143*可能参与众多的细胞生命活动。Myslinski等^[21]使用ChIP-耦合的比较基因组分析方法对*ZNF143*参与调节的靶基因的分布进行统计,结果发现,在这些靶基因中,与DNA结合与转录有关的占23%,与蛋白质合成/降解/修饰有关的占21%,与DNA复制/细胞周期/细胞生长/分化/凋亡有关的占13%,此外,还包括代谢调节、染色体组装与修饰等(图2)。Anno等^[63]对*ZNF143*靶基因的调节方式进一步研究发现,其调节具有双向性。*ZNF143*在不同组织中表达不同,Ngondo等^[12]利用小鼠研究发现,*ZNF143* mRNA水平在肺组织中最高,而肝

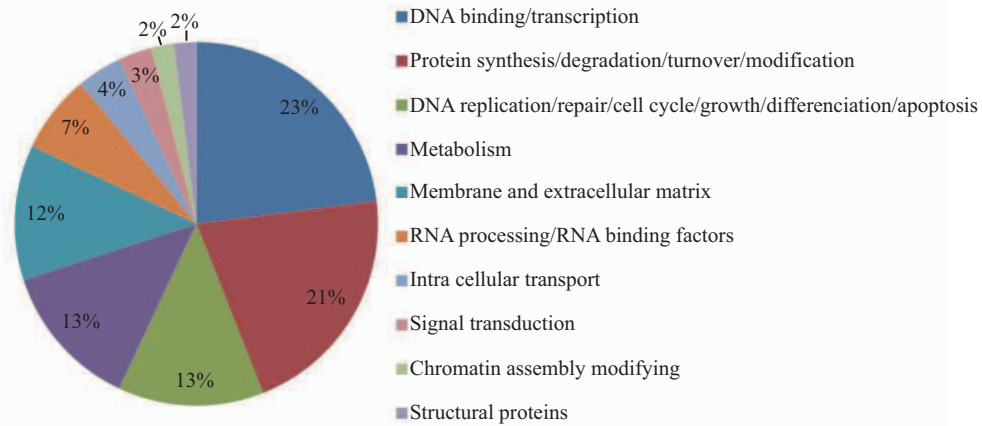


图2 ZNF143靶基因分类(根据参考文献[22]修改)

Fig.2 Categorization of ZNF143 target genes (modified from reference [22])

组织最低,并且在小鼠乳腺发育的不同时期表达均有差异;ZNF143在许多实体瘤中均有很高的表达,顺铂诱导后ZNF143结合顺铂修饰DNA,因此可针对ZNF143设计药物,以增强顺铂化疗药物的敏感性^[50-52]。ZNF143在不同细胞中广泛表达^[32],预示着ZNF143可能是一个细胞身份建立与维持的调节因子。尽管细胞类型特异的ZNF143结合机制仍然不明,但是近年发现,染色质相互作用在细胞谱系决定的早期已经建立^[64],并且ZNF143不仅参与CTCF、cohesin等介导染色质相互作用,而且能够直接与启动子结合,参与谱系特异的染色质相互作用与基因表达^[24-26]。此外,ZNF143不仅对斑马鱼的胚胎发育不可或缺,而且对于干细胞身份和自我更新都是必需的^[19-20,65]。我们近年来研究发现,ZNF143在细胞的不同时相中动态表达,预测ZNF143可能在细胞命运的决定与维持中发挥重要作用,是潜在的有丝分裂书签(mitotic bookmarking)因子(结果尚未发表)。目前,关于ZNF143的研究虽然越来越多,但对其自身调节机制的研究并不深入。此外,虽然ZNF143在许多肿瘤细胞中表达过高,针对ZNF143来设计药物靶点也取得了一定成果,但其如何导致成瘤、其机制如何,仍需进一步探讨。

参考文献 (References)

- Burgess RR, Travers AA, Dunn JJ, Bautz EK. Factor stimulating transcription by RNA polymerase. *Nature* 1969; 221(5175): 43-6.
- Engelke DR, Ng SY, Shastry BS, Roeder RG. Specific interaction of a purified transcription factor with an internal control region of 5S RNA genes. *Cell* 1980; 19(3): 717-28.
- Mirault ME, Southgate R, Delwart E. Regulation of heat-shock

genes: A DNA sequence upstream of *Drosophila* hsp70 genes is essential for their induction in monkey cells. *EMBO J* 1982; 1(10): 1279-85.

- Becker PB, Gloss B, Schmid W, Strähle U, Schütz G. *In vivo* protein-DNA interactions in a glucocorticoid response element require the presence of the hormone. *Nature* 1986; 324(6098): 686-8.
- Montminy MR, Bilezikjian LM. Binding of a nuclear protein to the cyclic-AMP response element of the somatostatin gene. *Nature* 1987; 328(6126): 175-8.
- Miller J, McLachlan AD, Klug A. Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor III A from *Xenopus* oocytes. *EMBO J* 1985; 4(6): 1609-14.
- Brown RS, Sander C, Argos P. The primary structure of transcription factor TFIIIA has 12 consecutive repeats. *FEBS Lett* 1985; 186(2): 271-4.
- Dai KS, Liew CC. Characterization of a novel gene encoding zinc finger domains identified from expressed sequence tags (ESTs) of a human heart cDNA database. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 130(11): 2365-75.
- Schuster C, Myslinski E, Krol A, Carbon P. Staf, a novel zinc finger protein that activates the RNA polymerase III promoter of the selenocysteine tRNA gene. *EMBO J* 1995; 14(15): 3777-87.
- Tommerup N, Vissing H. Isolation and fine mapping of 16 novel human zinc finger-encoding cDNAs identify putative candidate genes for developmental and malignant disorders. *Genomics* 1995; 27(2): 259-64.
- Adachi K, Saito H, Tanaka T, Oka T. Molecular cloning and characterization of the murine staf cDNA encoding a transcription activating factor for the selenocysteine tRNA gene in mouse mammary gland. *J Biol Chem* 1998; 273(15): 8598-606.
- Ngondo-Mbongo RP, Myslinski E, Aster JC, Carbon P. Modulation of gene expression via overlapping binding sites exerted by ZNF143, Notch1 and THAP11. *Nucleic Acids Res* 2013; 41(7): 4000-14.
- Izumi H, Wakasugi T, Shimajiri S, Tanimoto A, Sasaguri Y, Kashiwagi E, *et al.* Role of ZNF143 in tumor growth through transcriptional regulation of DNA replication and cell-cycle-associated genes. *Cancer Sci* 2010; 101(12): 2538-45.

- 14 Izumi H, Yasuniwa Y, Akiyama M, Yamaguchi T, Kuma A, Kitamura N, *et al.* Forced expression of ZNF143 restrains cancer cell growth. *Cancers* 2011; 3(4): 3909-20.
- 15 Myslinski E, Gerard MA, Krol A, Carbon P. Transcription of the human cell cycle regulated BUB1B gene requires hStaf/ZNF143. *Nucleic Acids Res* 2007; 35(10): 3453-64.
- 16 Grossman CE, Qian Y, Banki K, Perl A. ZNF143 mediates basal and tissue-specific expression of human transaldolase. *J Biol Chem* 2004; 279(13): 12190-205.
- 17 Hernández-Negrete I, Sala-Newby GB, Perl A, Kunkel GR, Newby AC, Bond M. Adhesion-dependent Skp2 transcription requires selenocysteine tRNA gene transcription-activating factor (STAF). *Biochem J* 2011; 436(1): 133-43.
- 18 Parker JB, Yin H, Vinckeivicius A, Chakravarti D. Host cell factor-1 recruitment to E2F-bound and cell-cycle-control genes is mediated by THAP11 and ZNF143. *Cell Rep* 2014; 9(3): 967-82.
- 19 Halbig KM, Lekven AC, Kunkel GR. The transcriptional activator ZNF143 is essential for normal development in zebrafish. *BMC Mol Biol* 2012; 13(1): 1-13.
- 20 Chen X, Fang F, Liou YC, Ng HH. Zfp143 regulates Nanog through modulation of Oct4 binding. *Stem Cells* 2008; 26(11): 2759-67.
- 21 Myslinski E, Gérard MA, Krol A, Carbon P. A genome scale location analysis of human Staf/ZNF143-binding sites suggests a widespread role for human Staf/ZNF143 in mammalian promoters. *J Biol Chem* 2006; 281(52): 39953-62.
- 22 Lieberman-Aiden E, van Berkum NL, Williams L, Imakaev M, Ragooczy T, Telling A, *et al.* Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science* 2009; 326(5950): 289-93.
- 23 Fullwood MJ, Liu MH, Pan YF, Liu J, Xu H, Mohamed YB, *et al.* An oestrogen-receptor-alpha-bound human chromatin interactome. *Nature* 2009; 462(7269): 58-64.
- 24 Heidari N, Phanstiel DH, He C, Grubert F, Jahanbani F, Kasowski M, *et al.* Genome-wide map of regulatory interactions in the human genome. *Genome Res* 2014; 24(12): 1905-17.
- 25 Bailey SD, Zhang X, Desai K, Aid M, Corradin O, Cowper-Sal R, *et al.* ZNF143 provides sequence specificity to secure chromatin interactions at gene promoters. *Nature Commun* 2015; 2(6): 1-10.
- 26 Ye BY, Shen WL, Wang D, Li P, Zhang Z, Shi ML, *et al.* ZNF143 is involved in CTCF-mediated chromatin interactions by cooperation with cohesin and other partners. *Mol Biol* 2016; 50(3): 431-7.
- 27 Mourad R, Cuvier O. Computational identification of genomic features that influence 3D chromatin domain formation. *PLoS Comput Biol* 2016; 12(5): e1004908.
- 28 Schaub M, Myslinski E, Schuster C, Krol A, Carbon P. Staf, a promiscuous activator for enhanced transcription by RNA polymerases II and III. *EMBO J* 1997; 16(1): 173-81.
- 29 Schaub M, Krol A, Carbon P. Flexible zinc finger requirement for binding of the transcriptional activator Staf to U6 small nuclear RNA and tRNA^{Sec} promoters. *J Biol Chem* 1999; 274(34): 24241-9.
- 30 Schau, M, Myslinski E, Krol A, Carbon P. Maximization of selenocysteine tRNA and U6 small nuclear RNA transcriptional activation achieved by flexible utilization of a Staf zinc finger. *J Biol Chem* 1999; 274(35): 25042-50.
- 31 Schaub M, Krol A, Carbon P. Structural organization of Staf-DNA complexes. *Nucleic Acids Res* 2000; 28(10): 2114-21.
- 32 Myslinski E, Krol A, Carbon P. ZNF76 and ZNF143 are two human homologs of the transcriptional activator Staf. *J Biol Chem* 1998; 273(34): 21998-2006.
- 33 Kubota H, Yokota SI, Yanagi H, Yura T. Transcriptional regulation of the mouse cytosolic chaperonin subunit gene Cct4/t-complex polypeptide 1 by selenocysteine tRNA gene transcription activating factor family zinc finger proteins. *J Biol Chem* 2000; 275(37): 28641-8.
- 34 Mach CM, Hargrove BW, Kunkel GR. The small RNA gene activator protein, SphI postoctamer homology-binding factor/selenocysteine tRNA gene transcription activating factor, stimulates transcription of the human interferon regulatory factor-3 gene. *J Biol Chem* 2002; 277(7): 4853-8.
- 35 Saur D, Seidler B, Paehge H, Schusdziarra V, Allescher HD. Complex regulation of human neuronal nitric-oxide synthase exon 1c gene transcription. Essential role of Sp and family members of transcription factors. *J Biol Chem* 2002; 277(28): 25798-814.
- 36 Barski OA, Papusha VZ, Kunkel GR, Gabbay KH. Regulation of aldehyde reductase expression by STAF and CHOP. *Genomics* 2004; 83(1): 119-29.
- 37 Di Leva F, Ferrante MI, Demarchi F, Caravelli A, Matarazzo MR, Giacca M, *et al.* Human synaptobrevin-like 1 gene basal transcription is regulated through the interaction of selenocysteine tRNA gene transcription activating factor-zinc finger 143 factors with evolutionary conserved cis-elements. *J Biol Chem* 2004; 279(9): 7734-39.
- 38 Gérard MA, Krol A, Carbon P. Transcription factor hStaf/ZNF143 is required for expression of the human TFAM gene. *Gene* 2007; 401(1): 145-53.
- 39 Myslinski E, Gerard MA, Krol A, Carbon P. Transcription of the human cell cycle regulated BUB1B gene requires hStaf/ZNF143. *Nucleic Acids Res* 2007; 35(10): 3453-64.
- 40 Schuster C, Krol A, Carbon P. Two distinct domains in Staf to selectively activate small nuclear RNA-type and mRNA promoters. *Mol Cell Biol* 1998; 18(5): 2650-8.
- 41 Ngondo RP, Carbon P. Transcription factor abundance controlled by an auto-regulatory mechanism involving a transcription start site switch. *Nucleic Acids Res* 2013; 42(4): 2171-84.
- 42 Ngondo RP, Carbon P. ZNF143 is regulated through alternative 3'UTR isoforms. *Biochimie* 2014; 104: 137-46.
- 43 Wang H, Zou J, Zhao B, Johannsen E, Ashworth T, Wong H, *et al.* Genome-wide analysis reveals conserved and divergent features of Notch1/RBPJ binding in human and murine T-lymphoblastic leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(36): 14908-13.
- 44 Michaud J, Praz V, Faresse NJ, JnBaptiste CK, Tyagi S, Schütz F, *et al.* HCFC1 is a common component of active human CpG-island promoters and coincides with ZNF143, THAP11, YY1, and GABP transcription factor occupancy. *Genome Res* 2013; 23(6): 907-16.
- 45 Parker JB, Yin H, Vinckeivicius A, Chakravarti D. Host cell factor-1 recruitment to E2F-bound and cell-cycle-control genes is mediated by THAP11 and ZNF143. *Cell Rep* 2014; 9(3): 967-82.
- 46 Vinckeivicius A, Parker JB, Chakravarti D. Genomic determinants

- of THAP11/ZNF143/HCFC1 complex recruitment to chromatin. *Mol Cell Biol* 2015; 35(24): 4135-46.
- 47 Jia C. Advances in the regulation of liver regeneration. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5(1): 105-21.
- 48 Fausto N. Liver regeneration. *J Hepatol* 2000; 32: 19-31.
- 49 Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver, I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 1931; 12: 186.
- 50 Ishiguchi H, Izumi H, Torigoe T, Yoshida Y, Kubota H, Tsuji S, *et al.* ZNF143 activates gene expression in response to DNA damage and binds to cisplatin-modified DNA. *Int J Cancer* 2004; 111(6): 900-9.
- 51 Torigoe T, Izumi H, Ishiguchi H, Yoshida Y, Tanabe M, Yoshida T, *et al.* Cisplatin resistance and transcription factors. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2005; 5(1): 15-27.
- 52 Wakasugi T, Izumi H, Uchiumi T, Suzuki H, Arao T, Nishio K, *et al.* ZNF143 interacts with p73 and is involved in cisplatin resistance through the transcriptional regulation of DNA repair genes. *Oncogene* 2007; 26(36): 5194-203.
- 53 Lu W, Chen Z, Zhang H, Wang Y, Luo Y, Huang P. ZNF143 transcription factor mediates cell survival through upregulation of the GPX1 activity in the mitochondrial respiratory dysfunction. *Cell Death Dis* 2012; 3(11): e422.
- 54 Paek AR, You HJ. GAIP-interacting protein, C-terminus is involved in the induction of zinc-finger protein 143 in response to insulin-like growth factor-1 in colon cancer cells. *Mol Cells* 2011; 32(5): 415-9.
- 55 Paek A, Lee CH, You HJ. A role of zinc-finger protein 143 for cancer cell migration and invasion through ZEB1 and E-cadherin in colon cancer cells. *Mol Carcinog* 2014; 53(S1): E161-8.
- 56 Kawatsu Y, Kitada S, Uramoto H, Zhi L, Takeda T, Kimura T, *et al.* The combination of strong expression of ZNF143 and high MIB-1 labelling index independently predicts shorter disease-specific survival in lung adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2014; 110(10): 2583-92.
- 57 Wei S, Wang L, Zhang L, Li B, Li Z, Zhang Q, *et al.* ZNF143 enhances metastasis of gastric cancer by promoting the process of EMT through PI3K/AKT signaling pathway. *Tumour Biol* 2016; 37(9): 12813-21.
- 58 Pupavac M, Watkins D, Petrella F, Fahiminiya S, Janer A, Cheung W, *et al.* Inborn error of cobalamin metabolism associated with the intracellular accumulation of transcobalamin-bound cobalamin and mutations in ZNF143, which codes for a transcriptional activator. *Human Mutat* 2016; 37(9): 976-82.
- 59 Haibara H, Yamazaki R, Nishiyama Y, Ono M, Kobayashi T, Hokkyo-Itagaki A, *et al.* YPC-21661 and YPC-22026, novel small molecules, inhibit ZNF143 activity *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Sci* 2017; doi: 10.1111/cas.13199.
- 60 Myslinski E, Amé JC, Krol A, Carbon P. An unusually compact external promoter for RNA polymerase III transcription of the human HIRNA gene. *Nucleic Acids Res* 2001; 29(12): 2502-9.
- 61 Halbig KM, Lekven AC, Kunkel GR. Zebrafish U6 small nuclear RNA gene promoters contain a SPH element in an unusual location. *Gene* 2008; 421(1): 89-94.
- 62 Gerard MA, Myslinski E, Chylak N, Baudrey S, Krol A, Carbon P. The scaRNA2 is produced by an independent transcription unit and its processing is directed by the encoding region. *Nucleic Acids Res* 2010; 38(2): 370-81.
- 63 Anno YN, Myslinski E, Ngondo-Mbongo RP, Krol A, Poch O, Lecompte O, *et al.* Genome-wide evidence for an essential role of the human Staf/ZNF143 transcription factor in bidirectional transcription. *Nucleic Acids Res* 2011; 39(8): 3116-27.
- 64 Jin F, Li Y, Dixon JR, Selvaraj S, Ye Z, Lee AY, *et al.* A high-resolution map of the three-dimensional chromatin interactome in human cells. *Nature* 2013; 503(7475): 290-4.
- 65 Chia NY, Chan YS, Feng B, Lu X, Orlov YL, Moreau D, *et al.* A genome-wide RNAi screen reveals determinants of human embryonic stem cell identity. *Nature* 2010; 468(7321): 316-20.