

多功能核蛋白 P54^{nrb}/NonO 在肿瘤中的作用

The role of multifunctional nucleoprotein P54^{nrb}/NonO in tumor

徐丹, 梁珊珊 综述; 王若雨 审阅(大连大学附属中山医院肿瘤科, 辽宁省乳腺及消化肿瘤分子标志物高通量筛选及靶向药物转化重点实验室, 辽宁 大连 116001)

[摘要] P54^{nrb}/NonO 是一种能够行使多种生物学功能的核蛋白, 在人体多种组织和细胞系中广泛表达并具有高度的种间保守性, 与多种疾病的发生、发展密切相关。近年来, P54^{nrb}/NonO 在多种肿瘤中的作用报道逐渐增多, 然而其具体的肿瘤生物学作用和分子机制尚不明确。P54^{nrb}/NonO 在乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、黑色素瘤、鼻咽癌、肺癌、血液系统肿瘤等多种肿瘤中发挥重要作用。

[关键词] P54^{nrb}/NonO; 肿瘤; 多功能核蛋白; 转录调控; mRNA 前体剪接

[中图分类号] R735.7; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)03-0310-05

人源 P54^{nrb}/NonO 不含 POU 结构域的八聚核苷酸结合蛋白 (Non-POU-domain-containing octamer binding protein, NonO) 于 1993 年在 HeLa 细胞中发现并命名, 与鼠源的 NonO 相比, 序列同源性高达 98%, 具有高度的种间保守性^[1], 提示其在关键生物学过程中发挥作用。P54^{nrb}/NonO 作为一种多功能核蛋白, 可参与基因的转录调控、mRNA 前体剪接、DNA 损伤修复等过程, 近年来发现其与乳腺癌、前列腺癌、肾细胞癌等多种肿瘤的发生和发展密切相关, 但在各种肿瘤中的作用和具体机制尚不明确。

1 P54^{nrb}/NonO 的结构

人源 P54^{nrb}/NonO 基因全长为 17 977 bp, 位于 X 染色体长臂的 13 区 1 带, 由 13 个外显子和 12 个内含子组成, 形成四种转录剪接体, 编码两种蛋白异构体 (471aa 和 382aa)。P54^{nrb}/NonO 是人类剪切蛋白家族 (drosophila behavior/human splicing, DBHS) 中的一员。哺乳动物中 DBHS 蛋白家族成员还包括多聚嘧啶序列结合蛋白相关剪接因子 (polypyrimidine tract binding protein-associated splicing factor, PSF/SFPQ) 和核旁斑点结构蛋白组分 1 (paraspeckle protein component 1, PSPC1/PSP1)。DBHS 家族成员之间可形成同源或异源二聚体行使生物学作用^[2]。

DBHS 蛋白家族成员均具有一个约 300 个氨基酸组成的核心保守区域, 主要由四部分组成: 两个靠近 N 末端的串联 RNA 识别基序 (RNA recognition motif, RRM), 可识别 RNA 结合和剪切位点; 一个靠近 C 末端的预测由 100 个氨基酸组成的卷曲螺旋 (Coiled coil); 一个位于 RRM2 与卷曲螺旋之间由 52 个氨基酸组成的保守结构域 NOPS (NONA/paraspeckle), RRM2、NOPS

和卷曲螺旋参与介导 DBHS 家族蛋白间形成二聚体, 同时卷曲螺旋还可促进 DBHS 蛋白形成低聚物^[2]。P54^{nrb}/NonO 靠近 C 末端具有一个螺旋-转角-螺旋 (Helix-turn-helix, HTH) 结构, 与后面富含酸性/碱性氨基酸区域构成 DNA 结合域 (DNA binding domain, DBD), 可结合双链 DNA^[3] (图 1)。



RRM1、RRM2: RNA 识别结构域; NOPS: NOPS 保守结构域; Coiled coil: 卷曲螺旋; HTH: 螺旋-转角-螺旋; DBD: DNA 结合结构域; +/-: 酸性/碱性氨基酸区

图 1 DBHS 蛋白家族结构域示意图^[2-3]

2 P54^{nrb}/NonO 发挥生物学作用的分子机制

P54^{nrb}/NonO 主要表达于核内, 少量存在于细胞质中。因具备结合 DNA、RNA 和蛋白质的特性, 其在基因转录调控、mRNA 前体剪接、DNA 解螺旋与损伤修复等过程中发挥重要作用, 且多与 PSF 形成复合

[基金项目] 中国博士后科学基金资助项目 (No. 2017M611206)。Project supported by the Postdoctoral Scientific Foundation of China (No. 2017M611206)

[作者简介] 徐丹 (1990-), 女, 硕士, 主要从事肿瘤精准医疗的研究, E-mail: tulip802307@sina.com

[通信作者] 王若雨 (WANG Ruoyu, corresponding author), 博士, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤精准医疗的研究, E-mail: wangruoyu1963@163.com

物或异源二聚体参与这些过程。

P54^{nrb}/NonO 可以多种方式参与基因转录调控过程。(1)诱导转录因子与相应识别位点的结合:有研究^[4]发现 P54^{nrb}/NonO 能诱导一些转录因子如 OTF-1、OTF-2、E47 与人造底物及免疫球蛋白 VH 启动子中相应识别位点的结合。(2)直接或间接结合基因的启动子区域参与转录调控:在小鼠胚胎干细胞 R1 中, P54^{nrb}/NonO 可直接结合 OCT4 启动子 CCGGTGAC 序列促进其转录过程^[5];在研究 II 型核激素受体的非配体结合调控作用机制时发现, P54^{nrb}/NonO 可与 PSF 形成复合物,通过 PSF 的 N 末端结合于甲状腺激素受体 (Thyroid hormone receptors, TR) 和类视黄醇 X 受体 (Retinoid X receptors, RXR) 的 DNA 结合域,抑制核激素受体的转录^[6]。(3)介导蛋白/蛋白复合物与转录调控蛋白结合,参与转录调控:有研究^[2]报道, P54^{nrb}/NonO 在有些 cAMP 应答启动子中,通过 CREB/TORC 复合物募集 RNA 聚合酶 II 激活转录,而在另一些 cAMP 应答启动子中,与 RASD1 相互作用选择性抑制转录。

P54^{nrb}/NonO 可参与 mRNA 前体的剪接过程。研究 P54^{nrb}/NonO 在 RNA 剪接中的作用时发现, P54^{nrb}/NonO 可结合 β -球蛋白的 mRNA 前体及成熟 mRNA,敲除 P54^{nrb}/NonO 后 β -球蛋白 mRNA 前体的剪接加工受到明显抑制^[7]。还有研究^[8]发现, P54^{nrb}/NonO 可参与异常编辑的 RNA 核内滞留过程。但 P54^{nrb}/NonO 的 mRNA 前体剪接和核内滞留过程主要通过其与 DBHS 家族成员和其他因子结合共同完成。

P54^{nrb}/NonO 具有调控转录和 mRNA 前体剪接的双重功能。P54^{nrb}/NonO 可结合到 RNA 聚合酶 II 的最大亚基碳末端结构域,也可结合 5' 剪接位点,可参与转录和剪接的偶联^[9]。P54^{nrb}/NonO 还可参与 DNA 解螺旋过程^[10]。也有研究^[11-12]报道 P54^{nrb}/PSF 二聚体是一种 DNA 修复的候选因子,参与 DNA 双链损伤的修复。

3 P54^{nrb}/NonO 在肿瘤中的作用

P54^{nrb}/NonO 的发现较早,其作用的分子机制也研究的比较透彻,但是直到近些年来才发现并重视其在肿瘤中的作用。

3.1 P54^{nrb}/NonO 与乳腺癌

1997 年, Traish 等^[13]最早在人乳腺癌和人乳腺癌细胞系 MCF7 中发现有 P54^{nrb}/NonO 的表达。随后关于 P54^{nrb}/NonO 在乳腺癌中的研究报道逐渐增多,其在乳腺癌的发生和进展中扮演着复杂而关键的作用。

(1)通过调节脂质生成促进乳腺癌细胞生长:与

大多数正常细胞相比,恶性肿瘤细胞生长迅速,通常通过激活脂肪和胆固醇的合成途径满足对脂肪的需求^[14]。有研究^[15]报道, P54^{nrb}/NonO 在人乳腺癌组织中高表达,可通过其 NOPS 结构域的碳末端结合核胆固醇调节元件结合蛋白-1a (sterol regulatory element binding protein-1a, SREBP-1a),刺激 SREBP-1a 介导的乳腺癌细胞中脂质生成基因的转录和脂质生成,促进肿瘤细胞生长。

(2)与乳腺癌进展的关系:Pavao 等^[16]在对乳腺癌标本分析时发现, ER⁺乳腺癌广泛表达 P54^{nrb}/NonO 蛋白,一部分 ER⁺乳腺癌表达氨基末端改变的 P54^{nrb}/NonO 亚型, ER⁻乳腺癌仅少量表达 P54^{nrb}/NonO 蛋白,说明 ER 的表达量与 P54^{nrb}/NonO 正相关,因为核 ER α 的持续表达与无病生存和肿瘤分化状态相关,其表达的丧失与预后不良相关,提示 P54^{nrb}/NonO 的缺失可能有利于肿瘤的生长和进展。但有研究^[17]发现,在乳腺癌细胞系 SKBR3 (HER2/c-erb-2 过表达) 中敲除 P54^{nrb}/NonO 可抑制细胞增殖、迁移和侵袭,提示 P54^{nrb}/NonO 可能是一个促进乳腺癌细胞增殖、转移和侵袭的调控蛋白;另有学者^[18]对乳腺纤维瘤和囊肿 ER⁺PR⁻、ER⁺PR⁺、ER⁺PR⁺ 和 ER⁻PR⁻ 的非侵袭、早期侵袭以及高度侵袭乳腺癌患者进行统计分析,发现乳腺癌中 P54^{nrb}/NonO 的表达明显高于乳腺纤维瘤,且随乳腺癌病程进展 P54^{nrb}/NonO 表达逐渐增加,说明 P54^{nrb}/NonO 的表达量与乳腺癌的恶化进程呈正相关。上述研究分析了不同特征或分型的乳腺癌,前后研究结果存在差异。因此,关于 P54^{nrb}/NonO 在乳腺癌中具体和全面的作用有待进一步深入研究。

3.2 P54^{nrb}/NonO 与前列腺癌

P54^{nrb}/NonO 与激素依赖性前列腺癌的发生相关。Ishiguro 等^[19]发现在人前列腺癌组织中 P54^{nrb}/NonO 表达增加,并与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 表达正相关;在人前列腺癌的细胞学实验中发现 P54^{nrb}/NonO 在 AR⁺ 的 LNCaP 细胞中高表达,在 AR⁻ 的 PC-3、DU45 细胞中低表达,在 PC-3 细胞中转染 AR 后表达量较转染 AR 前增加两倍,提示 P54^{nrb}/NonO 与激素依赖性前列腺癌的发生相关。Ishitani 等^[20]发现, P54^{nrb}/NonO 以配体依赖的方式通过 A/B 结构域与 AR 相互作用,能够增强 AR 的转录,进一步表明, P54^{nrb}/NonO 通过与 AR 作用可能与激素依赖性前列腺癌的发生相关,但具体作用机制尚不明确。

此外, P54^{nrb}/NonO 可能促进前列腺癌的发生和去势治疗的抵抗。前列腺癌基因表达标记 1 (prostate cancer gene expression marker 1, PEGEM-1) 是一种长链非编码 RNA,通常在前列腺癌中高表达,是前列腺癌的高风险因素。研究^[21]发现, PEGEM-1 在雄

激素不敏感的人前列腺癌 CWR22Rv1 细胞中的表达量比雄激素敏感的 LNCaP 细胞中高; CWR22Rv1 细胞敲除 P54^{mb}/NonO 后可下调 PEGEM-1, 进而使雄激素受体剪接变异体 3 (androgen receptor splice variant 3, AR3) 的表达减少, 而 AR3 可促进前列腺癌的去势治疗抵抗; 进一步研究发现, P54^{mb}/NonO 可结合 PEGEM-1 启动子区域, 促进 PEGEM-1 表达, 并且雄激素剥夺可诱导 P54^{mb}/NonO 与 PEGEM-1 启动子的结合。以上结果提示, P54^{mb}/NonO 可能通过结合 PEGEM-1 启动子, 调节 PEGEM-1 和 AR3 的表达, 促进前列腺癌的发生与其去势治疗的抵抗。

3.3 P54^{mb}/NonO 与结直肠癌

P54^{mb}/NonO 可通过 Y 盒结合蛋白-1 (Ybox-binding protein-1, YB-1) 促进结直肠癌的耐药发生。YB-1 与黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌和膀胱癌等多种肿瘤对顺铂的继发性耐药有关。在结直肠癌中 YB-1 也高表达, 结肠癌 SW480 细胞中敲除 P54^{mb}/NonO 后 YB-1 的 mRNA 和蛋白表达均降低; 在结肠癌 SW480 和 HT29 细胞中 YB-1 过表达可诱导这些细胞对奥沙利铂的耐药, 但敲除 P54^{mb}/NonO 后可显著抵消这些结肠腺癌细胞对奥沙利铂的药物抵抗^[22]。这些研究结果提示, P54^{mb}/NonO 可能通过调节 YB-1 的表达促进结肠腺癌的耐药。

P54^{mb}/NonO 可抑制结肠癌细胞发生侵袭, 有研究^[23]报道, P54^{mb}/NonO 可以逆转胃腺癌预测基因间长链非编码 RNA (gastric adenocarcinoma predictive long intergenic noncoding RNA, GAPLINCRNA) 导致的细胞侵袭, GAPLINCRNA 在结直肠癌组织中比邻近正常组织表达更高, 且其表达水平与肿瘤大小、肿瘤分期、淋巴结分期及死亡率呈正相关, 与患者生存期呈负相关。在人结肠癌 HCT116 细胞中, RNA 特异性沉降联合质谱分析发现, P54^{mb}/NonO 和 PSF 可结合 GAPLINCRNA; Transwell 迁移实验发现, 与 GAPLINCRNA 敲除的细胞相比, 进一步敲除 P54^{mb}/NonO 或 PSF 后, 细胞迁移数增多, 提示 P54^{mb}/NonO 和 PSF 可抑制细胞侵袭。

3.4 P54^{mb}/NonO 与黑色素瘤

有学者^[24]发现, 与正常黑色素细胞和皮肤相比, P54^{mb}/NonO 在黑色素瘤细胞和组织中均高表达, 而在痣组织石蜡切片中呈现差异性表达, 即阴性、低表达和高表达等情况, 提示在肿瘤发生早期就存在 P54^{mb}/NonO 的表达。荧光素酶报告基因检测结果进一步表明, 与正常黑色素细胞相比, 黑色素瘤细胞中呈现强 P54^{mb}/NonO 启动子活性, 表明黑色素瘤细胞和组织中 P54^{mb}/NonO 表达的启动受转录水平的调控。因为黑色素瘤抑制活性因子 (Melanoma inhibito-

ry activity, MIA) 在黑色素瘤中高表达, 可调节黑色素瘤的进展和参与肿瘤早期形成。在探索 P54^{mb}/NonO 与 MIA 关系时发现, 敲除 MIA 后 P54^{mb}/NonO mRNA 表达显著降低、蛋白表达减少, 在 MIA 缺乏的细胞系中几乎无 P54^{mb}/NonO 蛋白表达; 然而敲除 P54^{mb}/NonO 对 MIA 的表达没有影响, 提示 P54^{mb}/NonO 是 MIA 的下游分子。此外, 还发现敲除 P54^{mb}/NonO 后, 细胞增殖率降低, 迁移能力大幅度下降, 与基底膜的主要组成成分层黏连蛋白和合成蛋白多聚-L-赖氨酸的连接显著增加。综上所述说明 P54^{mb}/NonO 参与黑色素瘤的发生和恶化。

3.5 P54^{mb}/NonO-TFE3 基因融合与相关肿瘤

P54^{mb}/NonO-TFE3 基因融合可能与一些肿瘤的发生有关。一部分肾细胞癌的发生与 X 染色体短臂 11 区 2 带 (Xp11.2) 的易位或倒位有关, 导致位于该位置的转录因子 E3 (Transcription factor E3, TFE3) 基因发生融合^[25]。Clark 等^[26]最早在源于原发性乳头状肾细胞癌组织的 UOK109 和 UOK145 细胞系中发现, inv(X)(p11.2;q12) 导致的 P54^{mb}/NonO 与 TFE3 基因的融合。ARGANI P 等^[25]报告了 5 例该类型的肾细胞癌并首次描述了肿瘤的形态学特征。随后 XIA 等^[27]报告了 8 例该类型肿瘤, 进一步描述了肿瘤的形态特征, 并发现所有患者预后良好, 生存期长, 但由于样本数少, 并不能因此推断 P54^{mb}/NonO-TFE3 基因融合的肾细胞癌是一种相对惰性的肿瘤。另外, 最新研究^[28]发现, 在鼻窦粘膜黑色素性血管周围上皮样细胞瘤的组织切片中也存在 inv(X)(p11.2;q12) 导致的 P54^{mb}/NonO 与 TFE3 基因融合。这是文献中发表的首例该类型肿瘤, 也是第二次记载血管周围上皮样细胞瘤存在 P54^{mb}/NonO-TFE3 重排的情况。

3.6 P54^{mb}/NonO 与膀胱移行细胞癌

P54^{mb}/NonO 可能与膀胱癌的侵袭和患者死亡率增高有关。Barboro 等^[29]对来源于 21 例根治性膀胱切除术的膀胱移行细胞癌患者的癌组织、9 例癌旁组织和 3 例健康人的尿路上皮中的核基质蛋白进行分析发现, P54^{mb}/NonO 的表达与膀胱移行细胞癌的血管侵袭密切相关; 又因 P54^{mb}/NonO 在 8 例存活的患者中无表达, 然而在 13 例死亡患者中的 9 例标本中有表达, 提示 P54^{mb}/NonO 可能与膀胱移行细胞癌患者生存率降低相关。

3.7 P54^{mb}/NonO 与鼻咽癌

最新研究^[30]发现, P54^{mb}/NonO 还与鼻咽癌的发生和发展有关。与正常鼻咽上皮 NP-69 细胞相比, 鼻咽癌 CNE1 和 CNE2 细胞中 P54^{mb}/NonO 蛋白表达水平明显升高; 在 CNE2 细胞中敲除 P54^{mb}/NonO 可抑制细胞体外增殖、迁移及侵袭能力, 提示 P54^{mb}/NonO 可能

是促进鼻咽癌发生和发展的一个重要调控蛋白。

3.8 P54^{nrb}/NonO 与非小细胞肺癌

有学者^[31]发现, P54^{nrb}/NonO 在非小细胞肺癌中也发挥作用, 并鉴定了 P54^{nrb}/NonO 启动子及其转录的调节, 发现 AP-1、AP2 α 、Sp1、PEA3、NF-1、YY1 及三个 CCAAT 盒, 均可结合至 P54^{nrb}/NonO 启动子序列, 但在过表达 AP-1、AP2 α 和 Sp1 的 CL1-0、CL1-5 和 A549 细胞中蛋白和 mRNA 水平的 P54^{nrb}/NonO 表达并未发生变化, 其发挥的具体作用尚不明确。

3.9 P54^{nrb}/NonO 与红白血病

除了在实体肿瘤发挥重要作用, P54^{nrb}/NonO 与血液系统肿瘤中红白血病的发生可能也有关联。Spi-1 原癌基因在 Friend 病毒引起的红白血病中过表达, 可编码 PU.1 转录因子, 其参与红白血病发病过程的分子机制尚不清楚, 但 P54^{nrb}/NonO 能直接结合到 PU.1 转录因子, 结合后 PU.1 可抑制 P54^{nrb}/NonO 与 RNA 的结合, 并可干扰剪接过程, 提示 PU.1 对 P54^{nrb}/NonO 的这种干扰可能隐藏着红白血病发生的新机制^[32]。另外, 有学者认为肿瘤不仅是细胞异常增生的疾病, 也是分化障碍的结果。近期有学者^[33-34]发现, P54^{nrb}/NonO 在丁酸钠诱导小鼠红白血病细胞分化的过程中表达上调, 且与 PU.1 共定位。P54^{nrb}/NonO 低表达后 c-myc 蛋白表达下调, 提示 P54^{nrb}/NonO 可能通过 c-myc 调控红系分化过程, 在调控红系分化方面有重要作用。上述研究提示, P54^{nrb}/NonO 可能参与红白血病的发生。

4 P54^{nrb}/NonO 的其他作用

除了在多种肿瘤中发挥作用, P54^{nrb}/NonO 还可通过参与昼夜节律的调节调控细胞周期, 影响细胞周期活动^[35]。另外, P54^{nrb}/NonO 和 PSF 从细胞核的移位可诱导细胞衰老, 是一种新型的细胞衰老和核细胞质运输的机制^[36]。最近研究^[37]还发现, P54^{nrb}/NonO 可调节鼠胚胎干细胞的多能性和该细胞的 Erk 信号。此外, P54^{nrb}/NonO 与人类循环系统、神经系统、免疫系统等多个系统疾病的发生、发展密切相关^[38-41]。

5 结 语

P54^{nrb}/NonO 具有可结合 RNA、DNA 和蛋白质的结构基础, 通过不同的机制发挥多种重要的生物学作用。近年来关于 P54^{nrb}/NonO 的研究报道也越来越多, 尽管其分子机制的基础研究比较透彻, 但对其在乳腺癌、前列腺癌、肾细胞癌等多种肿瘤及许多疾病发生、发展中相关的作用机制知之甚少。并且 P54^{nrb}/NonO 在肿瘤中的作用效应尚有争议, 需要更加深入和系统的研究明确其在肿瘤等疾病中的具体作用及

机制, 并为其治疗提供新思路 and 靶点。

[参 考 文 献]

- [1] DONG B, HOROWITZ D S, KOBAYASHI R, et al. Purification and cDNA cloning of HeLa cell p54^{nrb}, a nuclear protein with two RNA recognition motifs and extensive homology to human splicing factor PSF and drosophila NONA/BJ6[J]. *Nucleic Acids Res*, 1993, 21(17):4085-4092.
- [2] KNOTT G J, BOND C S, FOX A H. The DBHS proteins SFPQ, NONO and PSPC1: a multipurpose molecular scaffold[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(9):3989-4004. DOI:10.1093/nar/gkw271.
- [3] YANG Y S, HANKE J H, CARAYANNOPOULOS L, et al. NonO, a non-POU-domain-containing, octamer-binding protein, is the mammalian homolog of drosophila nonadiss[J]. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(9): 5593-5603.
- [4] YANG Y S, YANG M C, TUCKER P W, et al. NonO enhances the association of many DNA-binding proteins to their targets[J]. *Nucleic Acids Res*, 1997, 25(12): 2284-2292.
- [5] PARK Y, LEE J M, HWANG M Y, et al. NonO binds to the CpG island of oct4 promoter and functions as a transcriptional activator of oct4 gene expression[J]. *Mol Cells*, 2013, 35(1): 61-69. DOI: 10.1007/s10059-013-2273-1.
- [6] MATHUR M, TUCKER P W, SAMUELS H H. PSF is a novel corepressor that mediates its effect through Sin3A and the DNA binding domain of nuclear hormone receptors[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(7): 2298-2311. DOI:10.1128/MCB.21.7.2298-2311.2001.
- [7] BASU A, DONG B, KRAINER A R, et al. The intracisternal A-particle proximal enhancer-binding protein activates transcription and is identical to the RNA- and DNA-binding protein p54^{nrb}/NonO[J]. *Mol Cell Biol*, 1997, 17(2): 677-686.
- [8] ZHANG Z, CARMICHAEL G G. The fate of dsRNA in the nucleus: a p54^{nrb}-containing complex mediates the nuclear retention of promiscuously A-to-I edited RNAs[J]. *Cell*, 2001, 106(4): 465-475.
- [9] KAMEOKA S, DUQUE P, KONARSKA M M. p54^{nrb} associates with the 5' splice site within large transcription/splicing complexes[J]. *EMBO J*, 2004, 23(8): 1782-1791. DOI:10.1038/sj.emboj.7600187.
- [10] SHAV-TAL Y, ZIPORI D. PSF and p54^{nrb}/NonO-multi-functional nuclear proteins[J]. *FEBS Lett*, 2002, 531(2): 109-114.
- [11] UDAYAKUMAR D, DYNAN W S. Characterization of DNA binding and pairing activities associated with the native SFPQ-NONO DNA repair protein complex[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(4): 473-478. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.05.024.
- [12] AAFAR L, LI Z, LI S, et al. SFPQ-NONO and XLF function separately and together to promote DNA double-strand break repair via canonical nonhomologous end joining[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(4): 1848-1859. DOI:10.1093/nar/gkw1209.
- [13] TRAISS A M, HUANG Y H, ASHBA J, et al. Loss of expression of a 55 kDa nuclear protein (nmt55) in estrogen receptor-negative human breast cancer[J]. *Diagn Mol Pathol*, 1997, 6(4): 209-221.
- [14] LIU L, ZHAO X, ZHAO L, et al. Arginine methylation of srebpl1a via prmt5 promotes de novo lipogenesis and tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(5): 1260-1272. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-1766.
- [15] ZHU Z, ZHAO X, ZHAO L, et al. p54^{nrb}/NONO regulates lipid metabolism and breast cancer growth through SREBP-1A[J]. *Oncol*

- gene, 2016, 35(11): 1399-1410. DOI:10.1038/onc.2015.197.
- [16] PAVAO M, HUANG Y H, HAFER L J, et al. Immunodetection of nmt55/p54nrb isoforms in human breast cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2001, 1: 15[2017-10-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC59838/>. DOI: 10.1186/1471-2407-1-15.
- [17] 熊薇, 闫吕彬, 吴嫦丽, 等. NONO 基因沉默对乳腺癌细胞生物学特性影响研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(13): 844-848.
- [18] BI Y, TIAN M, LE J, et al. Study on the expression of PAK4 and P54 protein in breast cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 160. DOI:10.1186/s12957-016-0913-6.
- [19] ISHIGURO H, UEMURA H, FUJINAMI K, et al. 55 kDa nuclear matrix protein (nmt55) mRNA is expressed in human prostate cancer tissue and is associated with the androgen receptor[J]. *Int J Cancer*, 2003, 105(1): 26-32. DOI:10.1002/ijc.11021.
- [20] ISHITANI K, YOSHIDA T, KITAGAWA H, et al. p54nrb acts as a transcriptional coactivator for activation function 1 of the human androgen receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 306(3): 660-665.
- [21] HO T T, HUANG J, ZHOU N, et al. Regulation of PCGEM1 by p54/nrb in prostate cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34529. DOI: 10.1038/srep34529.
- [22] TSOFAK S P, GARAND C, SEREDUK C, et al. NONO and RALY proteins are required for YB-1 oxaliplatin induced resistance in colon adenocarcinoma cell lines[J/OL]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 145 [2017-10-29]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-10-145>. DOI:10.1186/1476-4598-10-145.
- [23] YANG P, CHEN T, XU Z, et al. Long noncoding RNA GAPLINC promotes invasion in colorectal cancer by targeting SNAI2 through binding with PSF and NONO[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 42183-42194. DOI:10.18632/oncotarget.9741.
- [24] SCHIFFNER S, ZIMARA N, SCHMID R, et al. p54nrb is a new regulator of progression of malignant melanoma[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(8): 1176-1182. DOI:10.1093/carcin/bgr103.
- [25] ARGANI P, ZHONG M, REUTER V E, et al. TFE3-fusion variant analysis defines specific clinicopathologic associations among Xp11 translocation cancers[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(6): 723-737. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000631.
- [26] CLARK J, LU Y J, SIDHAR S K, et al. Fusion of splicing factor genes PSF and NonO (p54nrb) to the TFE3 gene in papillary renal cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 1997, 15(18): 2233-2239. DOI: 10.1038/sj.onc.1201394.
- [27] XIA Q Y, WANG Z, CHEN N, et al. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with NONO-TFE3 gene fusion: morphology, prognosis, and potential pitfall in detecting TFE3 gene rearrangement[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(3): 416-426. DOI:10.1038/modpathol.2016.204.
- [28] MCGREGOR S M, ALIKHAN M B, JOHN R A, et al. Melanotic PEComa of the sinonasal mucosa with NONO-TFE3 fusion: an elusive mimic of sinonasal melanoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(5): 717-722. DOI:10.1097/PAS.0000000000000778.
- [29] BARBORO P, RUBAGOTTI A, ORECCHIA P, et al. Differential proteomic analysis of nuclear matrix in muscle-invasive bladder cancer: potential to improve diagnosis and prognosis[J]. *Cell Oncol*, 2008, 30(1): 13-26.
- [30] 张秀娟, 熊薇, 吴嫦丽, 等. NONO 基因沉默抑制鼻咽癌细胞的体外增殖、迁移和侵袭能力[J]. *肿瘤*, 2016, 36(5): 504-511.
- [31] LIN S Y, LAI Y H, CHEN H Y, et al. Abstract 749: Characterization of p54nrb/NonO promoter in NSCLC[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8 Supplement):749-749.
- [32] HALLIER M, TAVITIAN A, MOREAU-GACHELIN F. The transcription factor Spi-1/PU.1 binds RNA and interferes with the RNA-binding protein p54nrb[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(19): 11177-11181.
- [33] 桑婷婷, 胡江江, 薛建有, 等. NonO 蛋白在丁酸钠诱导小鼠红白血病细胞分化过程中的表达[J]. *解剖学报*, 2014, 45(4): 516-520.
- [34] 胡江江. PBDC1 和 NonO 蛋白在红系分化过程中的功能研究及 UPF0538 蛋白的抗体制备[D]. 杭州: 浙江理工大学, 2015.
- [35] KOWALSKA E, RIPPERGER J A, HOEGGER D C, et al. NONO couples the circadian clock to the cell cycle[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(5): 1592-1599. DOI:10.1073/pnas.1213317110.
- [36] HUANG C J, DAS U, XIE W, et al. Altered stoichiometry and nuclear delocalization of NonO and PSF promote cellular senescence [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(12): 3356-3374. DOI:10.18632/aging.101125.
- [37] MA C, KARWACKI-NEISIUS V, TANG H, et al. Nono, a bivalent domain factor, regulates erk signaling and mouse embryonic stem cell pluripotency[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(4): 997-1007. DOI:10.1016/j.celrep.2016.09.078.
- [38] SCOTT D A, HERNANDEZ-GARCIA A, AZAMIAN M S, et al. Congenital heart defects and left ventricular non-compaction in males with loss-of-function variants in NONO[J]. *J Med Genet*, 2017, 54(1): 47-53. DOI:10.1136/jmedgenet-2016-104039.
- [39] REINSTEIN E, TZUR S, COHEN R, et al. Intellectual disability and non-compaction cardiomyopathy with a de novo NONO mutation identified by exome sequencing[J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(11): 1635-1638. DOI:10.1038/ejhg.2016.72.
- [40] ANGOUET M, MIRCSOF D, RIO M, et al. [Mutations in NONO lead to syndromic intellectual disability and inhibitory synaptic defects][J]. *Med Sci (Paris)*, 2016, 32(6/7): 571-573. DOI: 10.1051/medsci/20163206015.
- [41] GELAIS C, ROGER J, WU L. Non-POU domain-containing octamer-binding protein negatively regulates HIV-1 infection in CD4(+) T cells[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2015, 31(8): 806-816. DOI: 10.1089/AID.2014.0313.

[收稿日期] 2017-11-17

[修回日期] 2018-01-09

[本文编辑] 韩丹