

DOI:10.16515/j.cnki.32-1722/n.2021.03.014

乳腺癌细胞中的基因转录暂停现象研究

陈子清¹, 王 治¹, 张长青^{2*}, 王 进^{1*}

(1. 南京大学生命科学学院, 江苏 南京 210023; 2. 金陵科技学院研究生处, 江苏 南京 211169)

摘 要: 为揭示基因转录暂停机制在乳腺癌发生中的作用, 利用生物信息学方法鉴定了人乳腺上皮细胞和 6 种乳腺癌上皮细胞中的转录暂停基因, 分析了转录暂停基因的表达变化和管家基因的暂停分布。结果表明: 1) 癌细胞中暂停基因占比较高, 基因转录暂停程度与其表达量呈负相关。2) 转录暂停的基因倾向于在核糖核蛋白复合物生物合成和 RNA 剪接等通路中富集, 癌细胞中的管家基因同样发现有大量活跃的转录暂停基因。3) 暂停位置附近显著富集 KLF5、NRF1、ELK4 3 种转录因子的结合位点。上述研究为认识细胞癌变的发生提供了基因转录暂停的全组学分子基础, 有助于全面和深入认识癌症发生的分子机制。

关键词: 转录暂停; 新生 RNA; 生物信息学; 乳腺癌; 转录暂停

中图分类号: Q344.13

文献标识码: A

文章编号: 1672-755X(2021)03-0086-07

Study on the Phenomenon of Gene Transcriptional Pause in Breast Cancer Cell

CHEN Zi-qing¹, WANG Zhi¹, ZHANG Chang-qing^{2*}, WANG Jin^{1*}

(1. Nanjing University, Nanjing 210023, China; 2. Jinling Institute of Technology, Nanjing 211169, China)

Abstract: In order to reveal how transcriptional pause regulate the occurrence of breast cancer, this study used bioinformatics methods to identify transcriptional pause genes, analyze the expression changes of transcription pause genes and the pause distribution of housekeeping genes in the human mammary epithelial cell and six breast cancer epithelial cells. The results showed: 1) The proportion of pause genes in cancer cells is high, and the degree of gene transcription pause is negatively correlated with its expression. 2) Genes with transcriptional pauses tend to be enriched in pathways such as ribonucleoprotein complex biosynthesis and RNA splicing. A large number of active transcription pause genes is also found in house keeping cancer cells. 3) The binding sites of KLF5, NRF1 and ELK4 transcription factors are significantly enriched near the pause position. The above studies provide a genome-wide molecular basis for understanding the occurrence of cell carcinogenesis, and is helpful for a comprehensive and in-depth understanding of the molecular mechanism of cancer.

Key words: transcriptional pause; nascent RNA; bioinformatics; breast cancer; transcriptional pause

真核生物基因转录调控可发生在多个阶段, 包括转录起始、延伸和终止。近些年的研究认为, 超过 70% 的后生动物基因转录中 RNA 聚合酶 II 还会在转录延伸开始后的 20~60 nt 处发生暂停, 以等待其他信号调节后再重新延伸, 这为基因的转录调控提供了新机会, 被称为转录暂停调控^[1-7]。

收稿日期: 2021-04-15

作者简介: 陈子清(1995—), 女, 新疆乌鲁木齐人, 硕士研究生, 主要从事生物信息学研究。

通信作者: 张长青(1974—), 男, 山西运城人, 教授, 博士, 主要从事园艺生物信息学研究。

王进(1963—), 女, 江苏盐城人, 教授, 博士, 主要从事生物信息学研究。

转录暂停的产生被认为是多种机制共同调控的结果^[8]。在大肠杆菌和枯草芽孢杆菌中发现,启动子近端区域的一段 12 nt 序列可能参与了基因转录暂停调控^[9-10],果蝇中也发现了类似的序列^[11],在酵母和人类细胞中甚至认为转录全程都存在类似的暂停序列^[12-13]。此外,正延伸因子 P-TEFb 和负调节因子 NELF、DSIF 等对转录的协同调控也被广泛认为是基因转录暂停现象产生的重要机制^[14-16]。最近, Miguel 等认为 PADI2 也能调节转录暂停,并且 PADI2 在人类乳腺癌细胞中过表达可促进暂停释放^[17]。

Mitra 等人在 2012 年就提出了转录暂停对治疗乳腺癌等 MYB 依赖性癌症的重要性^[18]。Fufa 等人的研究表明,致癌基因 Tax 依赖转录延伸因子 ELL 促进转录暂停异常地释放,从而诱导即刻早期基因的反式激活^[19]。此外,Miller 等人还在胶质母细胞瘤细胞中发现了癌细胞的生存依赖于转录暂停的解除^[20]。因此,转录暂停是癌症发病过程中的一种普遍机制,转录暂停的研究对于揭示癌症的发病机理和发现治疗靶标有重要意义。

转录暂停研究需要获得 RNA 聚合酶 II 的瞬态位置和转录活性,基因组技术的发展为大规模基因转录暂停研究提供了条件。GRO-seq(Global nuclear Run-On sequencing) 测序技术^[21]可以监测新生 RNA 的产生,获得完整的瞬时转录物和延伸复合物,从而监测暂停的 RNA 聚合酶 II 复合物是否具有恢复转录的能力。因此,本研究基于 GRO-seq 数据研究人类乳腺癌上皮细胞中的转录暂停现象,为癌症的发生和治疗提供新的分子基础。

1 材料与方法

1.1 数据与预处理

本研究中使用的数据来自 GEO 数据库,其中包括 1 个正常上皮细胞样本库(MCF10A)和 6 个乳腺癌上皮细胞样本库(MCF7,MDA-MB-361,MDA-MB-436,SK-BR-3,ZR-75-1,HCC1937)。它们均由 GRO-seq 测序技术获得,且重复进行了 4 次测序。这些数据在使用前,笔者先进行质量控制,然后用 BWA 软件^[22](版本 0.7.15)将 GRO-seq 数据比对到参考基因组上产生各读体的基因组位置,再使用 SAMtools^[23]软件(版本 1.11)去除 PCR 重复,保留比对质量最高的读体。

1.2 差异基因识别

使用 R 包 DESeq2^[24](版本 1.28.1)、limma^[25](版本 3.46.0)、edgeR^[26](3.32.1)分别对 GRO-seq 数据进行差异基因筛选,在过滤掉单基因总读体数<10 的低表达基因后取交集得到差异基因。

1.3 读体密度计算

以转录起始位置上下游 1 kb 的区域作为启动子区。对长度小于 3 kb 的基因,取转录起始位置前后基因全长的二分之一为启动子区域。启动子区到转录终止位点的区域作为基因体区。以基因上下游 5 kb 外的非功能区作基因间区。按照下面公式分别计算启动子、基因体、基因间 3 个区域的读体密度。

$$\text{读体密度} = \frac{\text{区域内读体数量}}{\text{区域长度}} \quad (1)$$

1.4 暂停基因及活跃基因的鉴定

用暂停指数(pause index,PI)来测量基因转录的暂停程度,其定义为启动子区读体密度与基因体区读体密度之比。当 $PI \geq 2$ 时定义为暂停基因^[27]。

$$PI = \frac{\text{启动子区读体密度}}{\text{基因体区读体密度}} \quad (2)$$

活跃基因由基因体区读体密度的泊松分布概率 P 值决定,公式如下:

$$P = \frac{\lambda^k}{k!} e^{-\lambda} \quad (3)$$

其中 k 为基因体区读体密度, λ 为背景值密度。基因体区读体密度与测序背景值相比较, $P < 0.01$ 的为活跃表达基因。

1.5 基因 GO 富集分析

使用 R 包 clusterProfiler^[28](版本 3.16.1)进行基因本体论(gene ontology,GO)富集分析和京都基因

与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)富集分析,预测转录暂停基因参与的分子生物学通路。其中 GO 富集分析分别执行生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)、细胞成分(cellular component, CC)3 个分析。 Q 值 <0.05 的结果认为有统计学意义。

1.6 转录暂停序列识别

使用 MEME^[29](版本 5.3.3)工具预测高暂停基因起始位点上下游各 100 bp 范围内的高频基序,排除 polyT 式基序。使用 TomTom^[30]工具将预测到的基序与 JASPAR 数据库^[31]内收录的人类转录因子结合位点进行比较,完成基序注释。分析过程中的所有步骤都取 E -value <0.05 。

2 结果与分析

2.1 乳腺癌上皮细胞中转录暂停基因的识别

使用公式(2)计算了乳腺癌上皮细胞测序库中的基因暂停指数,鉴定了转录暂停基因,结果显示,癌细胞中的暂停基因数目更多(图 1)。其中,癌细胞中平均 33.7% 的蛋白质编码基因发生转录暂停, MCF10A 中 12.8% 的蛋白质编码基因发生转录暂停。相比正常细胞,癌细胞中的基因转录暂停指数普遍较高。

2.2 乳腺癌基因差异表达和转录暂停分析

以正常上皮细胞 MCF10A 测序库为对照,计算分析了乳腺癌上皮细胞 MCF7 测序库的差异表达基因,发现有 682 个差异表达基因在癌细胞中发生转录暂停。图 2(a)中有基因名标注的信号点是差异最显著表达且发生转录暂停的 14 个基因,其中 *CDH1*、*SYK*、*GRHL2* 基因已被报道在乳腺癌的发生发展中发挥重要作用^[32-34]。结合基因体区的表达量分析发现,暂停指数高的基因表达量普遍较低(图 2b,图 2c)。

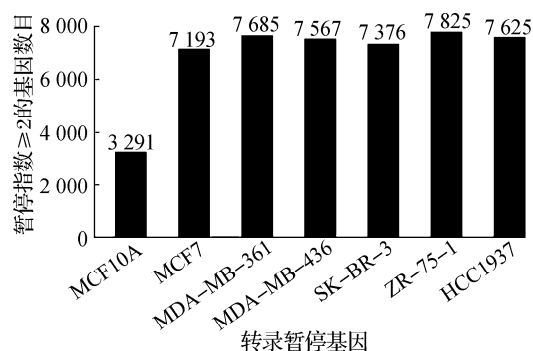
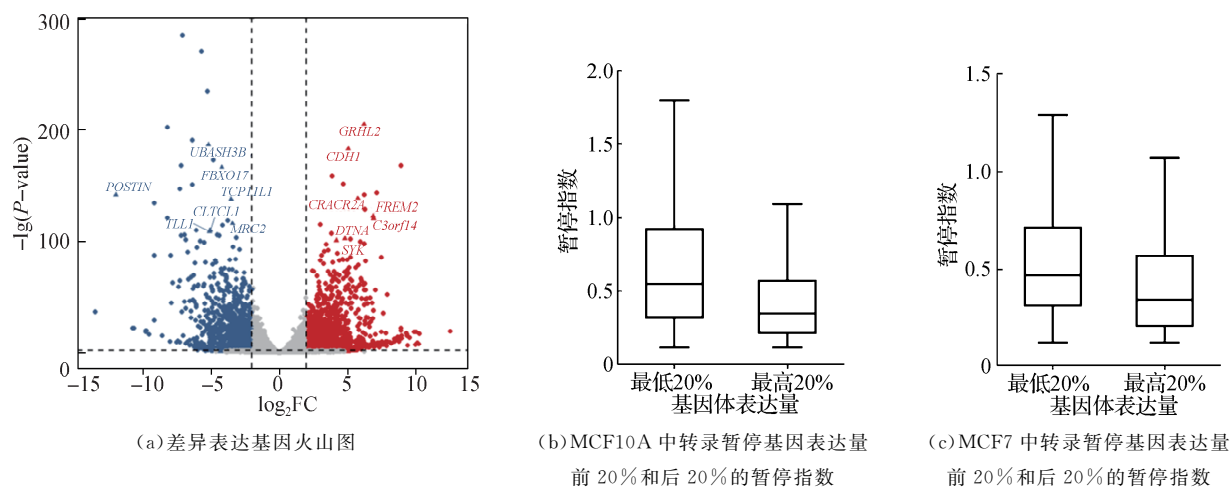


图 1 MCF10A 和乳腺癌细胞中的转录暂停基因(暂停指数 ≥ 2)数目



注:图 2(a)中红色为基因表达上调基因,蓝色为基因表达下调基因,其中 $-\lg(P\text{-value}) > 100$,在癌细胞中发生转录暂停的基因用三角形表示,并标注了基因名;FC 即 fold change,表示差异倍数。

图 2 乳腺癌基因的差异表达和转录暂停分析

2.3 乳腺癌上皮细胞中的四类转录暂停基因分类及 GO 富集分析

利用公式(3)鉴定了活跃基因,即具有转录活性或确定转录产物的基因。根据暂停和活跃状态,对全基因组基因进行分类,结果(图 3)显示, MCF7 样本中活跃的暂停基因(称为 I 类基因)占 17.51%,正常转录基因(称为 II 类基因,未发生暂停)占 28.63%,停滞转录基因(称为 III 类基因,发生暂停后停止转录)占 9.81%,未转录基因(称为 IV 类基因)占 44.06%。由于 I 类基因既表现出了转录暂停特征又表现出了活

跃的表达特征,因此可认为 17.51%的基因转录暂停后发生了延伸(或称暂停释放),远高于对照组中的 I 类基因数量,说明癌细胞中的基因更倾向于发生转录暂停。同时,该分类结果还表明乳腺癌细胞中正常转录基因数目明显低于对照中的 40.46%。除 MCF7 外,其他 5 种乳腺癌细胞的基因分类也显示出了相同的结果,说明基因的非正常转录与乳腺癌密切相关。

对两种细胞中的 I 类基因进行了 GO 富集分析和 KEGG 通路分析,发现这类基因富集于核糖核蛋白(ribonucleoprotein,RNP)复合物的生物发生、RNA 剪接等通路中(图 4)。已有报道证明 RNP 在不同癌症中可作为癌蛋白或抑癌蛋白起作用^[35],也有报道证明 RNA 剪接直接参与了转录暂停的释放^[36]。本研究发现暂停基因在 RNA 剪接通路中显著富集,与前人的研究结果一致。

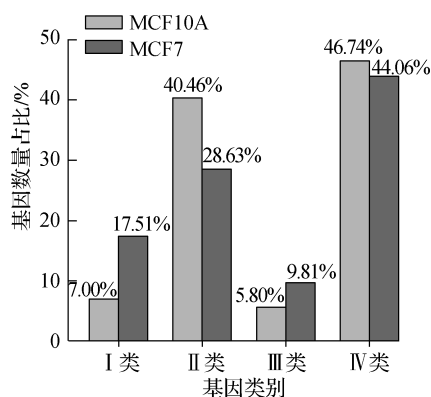


图 3 MCF10A 和 MCF7 中转录暂停基因的分类占比

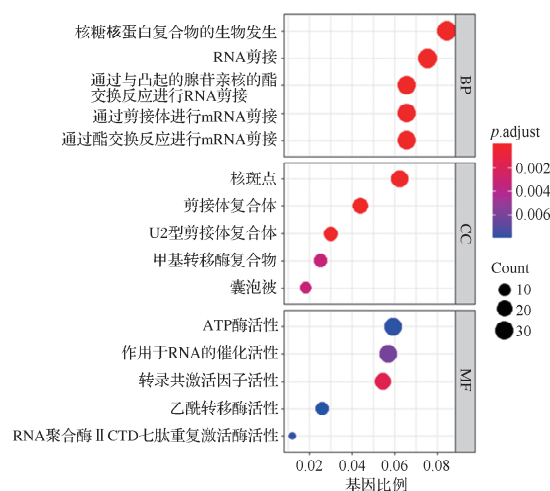
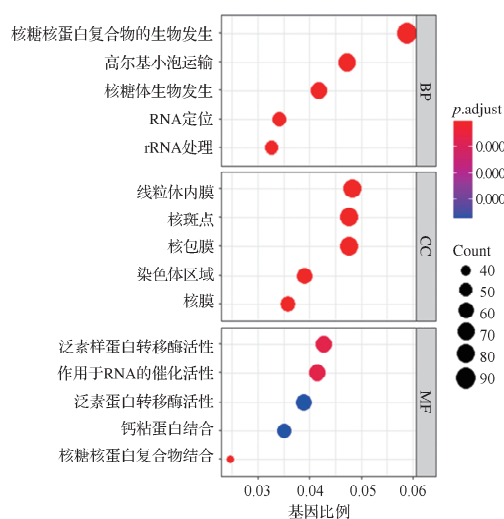
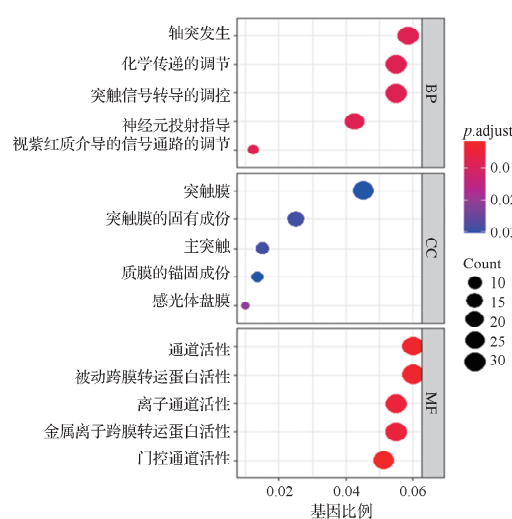


图 4 活跃暂停基因的 GO 富集分析

其次,对转录暂停状态变化的基因进行了功能富集分析,结果显示:癌变前属 II 类、癌变后属 I 类的基因也显著富集在核糖核蛋白复合物的生物发生通路,但同时还富集在高尔基小泡运输、核糖体生物发生通路中(图 5a);癌变前属 IV 类、癌变后属 III 类的基因显著富集于轴突发生、化学传递的调节、突触信号转导的调控等通路中(图 5b),关于非活跃暂停基因的作用还需要进一步的研究。



(a) 癌变前属 II 类、癌变后属 I 类的基因



(b) 癌变前属 IV 类、癌变后属 III 类的基因

图 5 转录暂停状态变化基因的 GO 富集分析

2.4 乳腺癌上皮细胞中管家基因的转录暂停分析

管家基因是所有细胞中都稳定表达的一类基因,是维持细胞基本生命活动所必需的基因。管家基因大多被认为其 5' 和 3' 端有着相似水平的转录物积累^[37]。笔者对文献^[38]报道的人类管家基因进行分析,




发现 MCF10A 与 MCF7 中活跃的管家基因数目相近,分别占 92.55% 和 93.51%,但 MCF10A 中 I 类管家基因为 14.15%,MCF7 中为 34.08%(图 6),可见癌细胞中的管家基因表现出比正常细胞更程度的活跃暂停。在总活跃基因(I 类和 II 类总和)数目相近的情况下,MCF7 细胞中 I 类管家基因发生转录暂停的基因数目超过 MCF10A 中的两倍,意味着癌细胞中管家基因更倾向于受到转录暂停机制的调控。

2.5 乳腺癌上皮细胞 I 类基因中的转录暂停序列识别

提取乳腺癌上皮细胞中 193 条 I 类基因转录起始位点上下游序列,分析活跃暂停的 DNA 序列特征,得到 3 种显著富集的高频基序(表 1)。与转录因子数据库 JASPAR 中实验验证的基序相比较,发现它们分别是 KLF5、NRF1、ELK4 转录因子的结合位点。其中 KLF5 被报道是致癌因子,促进癌细胞增殖和迁移^[38];NRF1 被报道在癌症的治疗抗性中起关键作用^[39];ELK4 的嵌合体被报道促进癌细胞增殖^[40]。

统计这 3 个基序在基因序列中出现的位置,它们显著富集在转录起始位点附近,其中 CCGGAAGT-GG 的 10 mer 基序的峰值最高,该基序富集区间更窄(图 7)。

表 1 乳腺癌上皮细胞 I 类基因的转录暂停序列与注释

Motif	E-value	出现次数	转录因子
	10^{-47}	99	KLF5
	10^{-14}	51	NRF1
	10^{-06}	46	ELK4

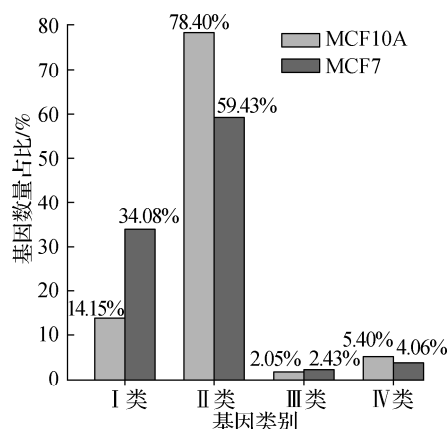


图 6 管家基因中的转录暂停基因分类及占比

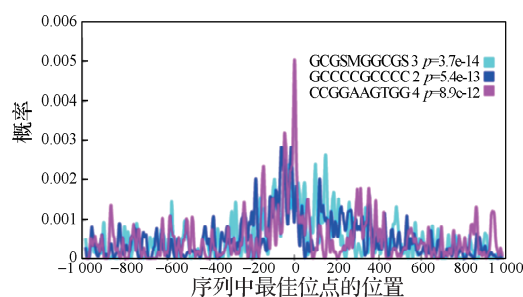


图 7 乳腺癌上皮细胞 I 类基因的转录暂停序列出现的位置

3 结 语

转录暂停是真核生物转录过程中普遍发生的关键调控步骤,是癌症发病的重要机制之一。本研究分析了人类乳腺癌细胞中转录暂停现象的特征,对 GRO-seq 数据分析结果显示,相比于正常乳腺上皮细胞,转录暂停在乳腺癌细胞中的发生频率和程度都更高。暂停位置附近发现了 10 mer 的 GCCCGCCCC 基序,符合暂停位点高 GC 的特点^[41],有利于暂停的发生和保持。暂停位置附近显著富集 KLF5、NRF1、ELK4 3 种转录因子的结合位点。

本研究基于对 GRO-seq 数据的分析,发现癌细胞中发生转录暂停的管家基因数目是正常乳腺细胞中的两倍多。目前哺乳动物中报道的转录暂停基因参与的生物学过程有细胞代谢、DNA 修复、蛋白质定位和细胞周期等^[27],在本试验的 GO 富集分析结果中也看到相关的生物学过程。本研究发现乳腺癌细胞中的暂停基因显著富集在剪接、核糖核蛋白生物发生等通路中,尤其是剪接因子上发生的显著暂停,可能和癌细胞中剪接因子的突变增加导致的转录变化有关。

本研究从转录暂停的角度研究乳腺癌的基因表达谱,通过组学范围转录暂停基因的挖掘和分析,获得了完整的乳腺癌细胞暂停基因集及其表达变化特征,发现了与转录暂停强相关的序列 motif,为乳腺癌分子机理的深入研究提供了基础。

参考文献:

- [1] GARIGLIO P, BELLARD M, CHAMBON P. Clustering of RNA polymerase B molecules in the 5' moiety of the adult beta-globin gene of hen erythrocytes[J]. *Nucleic Acids Res*, 1981, 9(11): 2589 - 2598
- [2] RASMUSSEN E B, LIS J T. *In vivo* transcriptional pausing and cap formation on three *Drosophila* heat shock genes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(17): 7923 - 7927
- [3] MAIZELS N M. The nucleotide sequence of the lactose messenger ribonucleic acid transcribed from the UV5 promoter mutant of *Escherichia coli*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1973, 70(12): 3585 - 3589
- [4] ROUGVIE A E, LIS J T. The RNA polymerase II molecule at the 5' end of the uninduced hsp70 gene of *D. melanogaster* is transcriptionally engaged[J]. *Cell*, 1988, 54(6): 795 - 804
- [5] MUSE G W, GILCHRIST D A, NECHAEV S, et al. RNA polymerase is poised for activation across the genome[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(12): 1507 - 1511
- [6] ZEITLINGER J, STARK A, KELLIS M, et al. RNA polymerase stalling at developmental control genes in the *Drosophila melanogaster* embryo[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(12): 1512 - 1516
- [7] LIU X, KRAUS W L, BAI X. Ready, pause, go: regulation of RNA polymerase II pausing and release by cellular signaling pathways[J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(9): 516 - 525
- [8] MAYER A, LANDRY H M, CHURCHMAN L S. Pause & go: from the discovery of RNA polymerase pausing to its functional implications[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 46: 72 - 80
- [9] VEDENSKAYA I O, VAHEDIAN-MOVAHED H, BIRD J G, et al. Interactions between RNA polymerase and the "core recognition element" counteract pausing[J]. *Science*, 2014, 344(6189): 1285 - 1289
- [10] LARSON M H, MOONEY R A, PETERS J M, et al. A pause sequence enriched at translation start sites drives transcription dynamics *in vivo*[J]. *Science*, 2014, 344(6187): 1042 - 1047
- [11] HENDRIX D A, HONG J W, ZEITLINGER J, et al. Promoter elements associated with RNA Pol II stalling in the *Drosophila* embryo[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(22): 7762 - 7767
- [12] CHURCHMAN L S, WEISSMAN J S. Nascent transcript sequencing visualizes transcription at nucleotide resolution[J]. *Nature*, 2011, 469(7330): 368 - 373
- [13] SCHWALB B, MICHEL M, ZACHER B, et al. TT-seq maps the human transient transcriptome[J]. *Science*, 2016, 352(6290): 1225 - 1228
- [14] 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(3): 343 - 356
- [15] 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(1): 41 - 51
- [16] MARSHALL N F, PRICE D H. Purification of P-TEFb, a transcription factor required for the transition into productive elongation[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(21): 12335 - 12338
- [17] MIGUEL B, PRIYANKA S. Peptidyl arginine deiminase 2 (PADI2)-mediated arginine citrullination modulates transcription in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 2365 - 2376
- [18] MITRA P, PEREIRA L A, DRABSCH Y, et al. Estrogen receptor-alpha recruits P-TEFb to overcome transcriptional pausing in intron 1 of the MYB gene[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(13): 5988 - 6000
- [19] FUFA T D, BYUN J S, WAKANO C, et al. The Tax oncogene enhances ELL incorporation into p300 and P-TEFb containing protein complexes to activate transcription[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 465(1): 5 - 11
- [20] MILLER T E, LIAU B B, WALLACE L C, et al. Transcription elongation factors represent *in vivo* cancer dependencies in glioblastoma[J]. *Nature*, 2017, 547(7663): 355 - 359
- [21] CORE L J, WATERFALL J J, LIS J T. Nascent RNA sequencing reveals widespread pausing and divergent initiation at human promoters[J]. *Science*, 2008, 322(5909): 1845 - 1848
- [22] LI H, DURBIN R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler-Alignment transform[J]. *Bioinformatics*, 2009, 25(14): 1754 - 1760

- [23] LI H, HANDSAKER B, WYSOKER A, et al. The sequence alignment/map format and SAMtools[J]. *Bioinformatics*, 2009, 25(16): 2078 – 2079
- [24] ANDERS S, HUBER W. Differential expression analysis for sequence count data[J]. *Genome Biol*, 2010, 11(10): R106
- [25] RITCHIE M E, PHIPSON B, WU D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47
- [26] ROBINSON M D, MCCARTHY D J, SMYTH G K. EdgeR: a bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data[J]. *Bioinformatics*, 2010, 26(1): 139 – 140
- [27] DAY D S, ZHANG B, STEVENS S M, et al. Comprehensive analysis of promoter-proximal RNA polymerase II pausing across mammalian cell types[J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 120 – 137
- [28] YU G, WANG L G, HAN Y, et al. ClusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. *Omics-a Journal of Integrative Biology*, 2012, 16(5): 284 – 287
- [29] BAILEY T L, WILLIAMS N, MISLEH C, et al. MEME: discovering and analyzing DNA and protein sequence motifs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34: 369 – 373
- [30] GUPTA S, STAMATOYANNOPOULOS J A, BAILEY T L, et al. Quantifying similarity between motifs[J]. *Genome Biol*, 2007, 8(2): R24
- [31] SANDELIN A, ALKEMA W, ENGSTRÖM P, et al. JASPAR: an open-access database for eukaryotic transcription factor binding profiles[J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32: 91 – 94
- [32] KASSOUF T, LARIVE R M, MOREL A, et al. The syk kinase promotes mammary epithelial integrity and inhibits breast cancer invasion by stabilizing the E-cadherin/catenin complex[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12): 137 – 150
- [33] WERNER S, FREY S, RIETHDORF S, et al. Dual roles of the transcription factor grainyhead-like 2 (GRHL2) in breast cancer[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(32): 22993 – 30008
- [34] FUJITA T, LIU W, DOIHARA H, et al. An *in vivo* study of Cdh1/APC in breast cancer formation[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(4): 826 – 836
- [35] CHENG Z, SUN Y, NIU X, et al. Gene expression profiling reveals U1 snRNA regulates cancer gene expression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(68): 112867 – 112874
- [36] JI X, ZHOU Y, PANDIT S, et al. SR proteins collaborate with 7SK and promoter-associated nascent RNA to release paused polymerase[J]. *Cell*, 2013, 153(4): 855 – 868
- [37] MA L, CUI P, ZHU J, et al. Translational selection in human: more pronounced in housekeeping genes[J]. *Biol Direct*, 2014, 9: 17 – 24
- [38] LIU R, ZHENG H Q, ZHOU Z, et al. KLF5 promotes breast cell survival partially through fibroblast growth factor-binding protein 1-pERK-mediated dual specificity MKP-1 protein phosphorylation and stabilization[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(25): 16791 – 16798
- [39] SEKINE H, OKAZAKI K, KATO K, et al. O-GlcNAcylation signal mediates proteasome inhibitor resistance in cancer cells by stabilizing NRF1[J]. *Mol Cell Biol*, 2018, 38(17): 348 – 359
- [40] KUMAR-SINHA C, KALYANA-SUNDARAM S, CHINNAIYAN A M. SLC45A3-ELK4 chimera in prostate cancer: spotlight on *cis*-splicing[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(7): 582 – 585
- [41] GRESSEL S, SCHWALB B, DECKER T M, et al. CDK9-dependent RNA polymerase II pausing controls transcription initiation[J]. *Elife*, 2017, 6: 245 – 256

(责任编辑:谭彩霞)