

神经元限制性沉默因子在干细胞发育及分化中的作用*

张 静 李艳华** 裴雪涛**

(军事医学科学院野战输血研究所全军干细胞与再生医学重点实验室, 北京 100850)

摘要 神经元限制性沉默因子 NRSF/REST(neuron-restrictive silencer factor, NRSF; 又称 RE-1 silencing transcription factor, REST)是一种具有锌指结构的蛋白质, 通过与特异的作用元件 NRSE(neuron-restrictive silencer element, NRSE; 又称 Repressor element, RE1)相结合, 调节靶基因的转录. NRSF/REST 通过与多种辅助因子的相互作用不同程度地影响靶基因的表达, 其功能受到干扰则导致多种病理状态. 近年来研究表明, NRSF/REST 蛋白参与调控胚胎干细胞自我更新和全能性的维持, 及干细胞的定向分化等多个生理过程. 综述了最近 NRSF/REST 的研究进展, 探讨其在胚胎干细胞自我更新、胚胎早期发育, 以及干细胞向神经元、胰岛细胞分化中的作用.

关键词 神经元限制性沉默因子, 胚胎干细胞, 神经元, 胰岛细胞, 分化

学科分类号 Q343

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00047

神经元限制性沉默因子 NRSF/REST(neuron-restrictive silencer factor, NRSF; 又称 RE-1 silencing transcription factor, REST, 本文称为 REST)是一种重要的转录负调控因子, 广泛表达于胚胎干细胞(embryonic stem cells, ES 细胞)、神经干细胞(neural stem cells, NSCs)和非神经细胞中, 在大部分分化的神经元中没有表达, 其功能的发挥是神经元分化、多样性、可塑性及生存的基础. 近年来研究发现, REST 在维持 ES 细胞全能性和自我更新、胚胎早期发育、干细胞向神经元、胰岛细胞分化等多个过程中发挥重要作用. 本文就相关的研究进展作一综述.

1 REST 简介

REST 是一种转录调控蛋白, 属于 Gli-Kruppel 样转录因子家族^[1], 分子质量为 116 ku, 全长 1 069 个氨基酸, 含 9 个 Cys2/His2 型锌指结构, 具有一个 DNA 结合结构域、一个赖氨酸富含区、一个脯氨酸富含区和两个转录抑制结构域——N 端抑制结构域和 C 端抑制结构域. 研究表明, 不同物种间 REST 的氨基酸序列有较高的同源性. 体外结合实验证实 REST 锌指结构 2~5 主要发挥核定位的作

用, 锌指结构 6~8 主要发挥与靶序列结合的功能, 锌指结构 9 主要发挥识别 DNA 或 RNA 的功能. Palm 等^[2]研究发现, REST 存在多种剪接异型体, 如 REST1、REST2、REST3、REST4、REST5 等, 这些神经特异的异型体与 REST 相比缺失了 C 端的阻遏区域, 可以发挥激活基因转录的作用.

神经元限制性沉默元件(neuron-restrictive silencer element, NRSE; 又称 repressor element, RE1)是一段长度为 21~23 bp 在物种间高度保守的 DNA 序列, 是 REST 蛋白结合的靶序列, 最初在电压门控 II 型钠离子通道^[3]及颈上神经节基因 10(SCG10)的启动子中发现. Otto 等^[4]和 Johnson 等^[5]通过高通量筛选的方法发现了与公认的 NRSE 共有序列不同的一分为二的序列, 整个序列的两部分之

* 国家高技术研究发展计划(863)(2006AA02A107), 国家重大科学研究计划项目(2010CB945500), 国家自然科学基金(81070618)和北京市自然科学基金(5102036)资助项目.

** 通讯联系人. Tel: 010-66932240

李艳华. E-mail: shirlylyh@126.com

裴雪涛. E-mail: peixt@nic.bmi.ac.cn

收稿日期: 2011-01-26, 接受日期: 2011-05-12

间存在 10 个或 16~19 个碱基, 提示更多的 REST 靶基因的存在.

REST 对靶基因转录抑制作用的发挥常常依赖多种蛋白质的辅助调节. REST 与靶基因的 NRSE 序列发生特异性结合后, 其 N 端阻抑结构域与 mSin3A 结合, 之后招募组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)转录抑制复合物, 如 HDAC1、HDAC2、HDAC4、HDAC5, 通过对核小体组蛋白的赖氨酸残基进行去乙酰基化修饰, 促使核小体紧密包裹, 形成异染色质, 从而阻遏靶基因的转录, 并因此维持基因沉默^[6]. C 端阻抑结构域与 REST 共阻抑蛋白质(co-repressor of the REST, CoREST)结合, 通过 SANT 结构域为特异性转录抑制物的装配提供平台, CoREST 作为分子灯塔可进一步募集 HDAC1、HDAC2、MeCP2(methyl-CpG-binding protein-2)、组蛋白 H3-K4 赖氨酸去甲基酶、组蛋白去甲基化酶 LSD1、组蛋白 H3-K9 甲基转移酶、组蛋白甲基转移酶 G9a、SUV39H1、Brg1^[7]等, 促进和维持甲基化 CpG 依赖性的基因沉默状态^[8]. 另外, 研究表明, REST 还与 CtBP(C-terminal binding protein)^[9]、DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMTs)、甲基 -CpG 结合域蛋白家族成员、染色质重塑酶、RNA 聚合酶 II 转录介质亚单位、Scp1(small C-terminal domain phosphatase)、Sp3^[10]、CDYL (Chromodomain on Y-Like)^[11]、Med19 和 Med26^[12]等其他的表观调控因子存在相互作用. 此外, 有研究表明非编码 dsRNA(double stranded RNAs)可以通过与 REST 的相互作用发挥对 REST 靶基因的调控^[13]. REST 调控功能的发挥依赖于启动子的类型, 并与 NRSE 所在位置相关^[14-15]. REST N 端和 C 端抑制结构域通过与共抑制因子和染色质重塑酶的相互作用发挥对靶基因表达的调节作用, 近年来的研究陆续揭示了不同细胞进程中 REST 的一些新的相互作用分子, 如组蛋白 H3-K4 去甲基酶 SMCX、Prickle 1^[16]等, 它们通过与 REST 发生不同程度、不同方式的结合, 形成不同的复合物从而发挥对靶基因的调控作用.

2 REST 在 ES 细胞全能性维持、胚胎早期发育中的作用研究

ES 细胞是从囊胚期的内细胞团和早期胚胎的原始生殖细胞中分离得到的一种在体外具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞^[17]. 近年来研究表明 REST 是维持 ES 细胞“全能性”转录网络中的一

个重要元素, 参与调控 ES 细胞的自我更新^[18]. 在小鼠 ES 细胞中沉默 REST 基因导致小鼠 ES 细胞失去了自我更新的能力, 维持干细胞干性的重要基因如 Oct4、Nanog、Sox2、Tbx3 和 c-myc 等的表达水平显著下调, 外源性添加 REST 蛋白则可以恢复这些细胞的自我更新能力^[19]. 研究人员通过对 REST 基因敲除小鼠的表型分析发现, REST^{-/-}小鼠在胚胎发育的第 9.5 天出现脑畸形, 随之伴有广泛的细胞凋亡和第 11.5 天致死, 进一步的研究揭示, REST 在囊胚期对内细胞团细胞的自我更新和全能性发挥作用^[20]. 此外, 有研究表明, 与 ES 细胞相比, 拟胚体(embryoid body, EB)和杂合子(REST^{+/-}) ES 细胞 REST 的表达水平较低, 一些调控 Nanog、Sox2、Tbx3 和 c-myc 表达的 miRs 如 miR-21、miR-27a 和 miR-93 等均出现了上调, REST 可能通过下调 miR-21 的表达而影响 ES 细胞的自我更新和全能性. Yamada 等^[21]研究发现, NRSF 参与调控小鼠 ES 细胞的早期分化, 使小鼠 ES 细胞中过表达 NRSF, 可促进其向原始内胚层分化, 其作用机制在于过表达的 NRSF 抑制了 Nanog 基因的表达, 从而抑制 ES 细胞向 Epiblast 分化, 促进 GATA4/6 等原始内胚层基因的表达.

近年来, 围绕 REST 与自我更新、全能性和谱系决定的研究焦点之一是唐氏综合症(Down syndrome). 唐氏综合症是一种由额外的 21 号染色体引发的 ES 细胞发育异常性疾病, 研究发现唐氏综合症患者的神经性缺乏是由于这些个体 ES 细胞中 REST 表达的降低及神经元分化的过早发生、凋亡和神经元损失造成的^[22]. ES 细胞、脑源性神经球以及唐氏综合症小鼠的整个成脑 REST 水平的下调促使全能性维持相关转录因子 Oct4、Nanog 和 Sox2 表达下调, 而与特异性分化相关的转录因子 GATA4、GATA6、FOXA2、PITX2 和 SNAI1 等的表达上调^[23], 这些证据均表明 REST 的水平在胚胎干细胞自我更新和分化之间的平衡决定中具有重要作用.

3 REST 在干细胞向神经元分化中的作用及其稳定性调控机制

干细胞向神经元的发育分化是众多转录因子协同调控的结果. Ola 等^[24]研究发现 Mash1, Math1 和 Neurogenin 家族等转录激活因子可以促进神经元细胞表型的获得, 而转录抑制因子则在决定细胞多能性和分化命运方面发挥重要作用. REST 在神

经细胞的发育分化过程中扮演着重要的角色, 它通过与神经元分化关键基因进行特异性结合发挥对基因表达的抑制, 从而抑制神经元的分化. REST^{-/-}小鼠在 E9.5 天呈现出胚胎脑畸形, 随之伴有广泛的细胞凋亡和 E11.5 天致死, 这些胚胎的非神经组织中, β -tubulin III (一种 REST 的靶基因) 的表达上调, 这些结果都提示 REST 在脑发育和神经元分化调控中作为分化抑制物发挥重要作用. 另有研究表明, 小鼠 REST 特异性表达于胚胎期介于 E8.5 和 E9.5 之间的非神经组织 and 神经元前体细胞中, 当神经元前体细胞开始向神经元分化以后, 其表达明显下调, 仅能在脑室区的神经元前体细胞中检测到低水平的 REST mRNA 及其蛋白质, 在神经元中其表达水平进一步下调^[20], 因此 REST 在神经发生过程中具有细胞制动器的作用.

关于 REST 的蛋白质水平在干细胞向神经元分化过程中如何受到调控的分子机制, 最近的几项研究获得了突破性进展. 2008 年来自两个实验室的工作独立地发现, RING 型泛素连接酶 SCF ^{β -TRCP} 复合体介导了 REST 的泛素化及蛋白酶体降解, 此复合体中的 F-box 蛋白 β -TRCP 作为底物识别亚基, 特异性结合 REST 分子, 在干细胞向神经元分化过程中, β -TRCP 水平逐步上调, 形成泛素连接酶复合体, 促进 REST 降解^[25-26]. 最新的一项研究则揭示了在干细胞中维持 REST 较高水平的重要调控因子——去泛素化酶 HAUSP/USP7, 后者可以使 REST 维持低泛素化状态, 从而减少了 REST 的降解. 在神经元分化过程中, HAUSP 蛋白水平递减, 这一变化趋势恰与 β -TRCP 的递增相反^[27]. 因此, 泛素化与去泛素化这一对可逆修饰在调控 REST 蛋白稳定性及神经干/祖细胞向神经元分化的过程中担当了重要功能.

作为转录抑制因子, REST 的经典作用机制是抑制靶基因的表达. 近年来, 研究人员又发现 REST 新的发挥功能模式, 即 REST 可以通过调控 microRNA 的表达或者与双链 RNA(double-stranded RNA, dsRNA)交互作用, 调控神经系统发育分化的复杂网络. 在神经干细胞(NSCs)和非神经细胞中, REST 抑制 miR-124a 的表达, 如果 REST 水平发生下调, 将引起 miR-124a 水平上调, 进而 miR-124a 的靶基因 Scp1 下调, 使其从祖细胞的状态向分化的神经元表型转变^[28]. 除 microRNA 外, REST 还可以调节 macroRNA 的表达, 比如 Johnson 等^[29]最近的研究发现, 在小鼠的 NSCs 中, 一种与

迪乔治综合征(DiGeorge syndrome)相关的 macroRNA DCGR5, 就是受到 REST 调控的, 在其序列中发现存在 NRSE 元件, 因此 REST 可能参与迪乔治综合征等疾病的发生. microRNA、macroRNA 与 REST 关联关系的发现显然增加了人们对干细胞调控复杂性的认识. 有意思的是, 最近研究发现 NRSE 不仅存在于 DNA 序列中, 也存在于非编码 RNA 组成的长度为 20 bp 的 dsRNA 中, 后者也因此被称为 NRSE dsRNA. 在神经发育早期, NRSE dsRNA 通过竞争结合机制破坏 NRSE DNA 与 REST 蛋白的作用, 使 REST 失去与组蛋白去乙酰化酶(HDAC)等阻遏蛋白的正常结合, 从而使干细胞中本来处于抑制状态的神经元特异性基因呈现激活表达, 诱导多能 NSCs 向终末神经元分化, 因此, 这些 NRSE dsRNA 事实上起到了内源诱导物的作用^[30].

上述研究表明 REST 在干细胞向神经元分化的过程中确实发挥了重要作用, 因此对 REST 表达进行外源性的干预可能有助于神经元分化命运的选择. 在这个方向, REST-VP16 的研制与应用是具有代表性的进展之一. REST-VP16 是一种 REST 的 N 端和 C 端抑制结构域被单纯疱疹病毒蛋白 VP16 的活化结构域所替代的重组体, 其通过竞争性结合 NRSE, 从而抑制内源性 REST 的负性调控功能^[31]. 在新生小鼠小脑来源的 NSCs 中转染 REST-VP16 发现其可以有效地激活 REST 所抑制的靶基因, 诱导 NSCs 分化为具有谷氨酸盐诱导的钙内流等生理活性的成熟神经元^[32]. 裴雪涛实验室通过 RNA 干涉技术, 下调间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)内源 REST 的表达成功诱导 MSCs 向神经元分化, 这些分化的细胞不仅具有神经元样的形态, 表达神经元特异性的蛋白质, 还具有神经元的功能^[33].

4 REST 在干细胞向胰岛分化中的作用

近年来的研究提示 REST 在干细胞向胰岛细胞发育分化中也发挥重要作用. 有研究证实 Pax4、IB1/JIP-1 和 Connexin36 等多个与胰岛细胞发育分化密切相关的基因表达均受到 REST 的调控. Pax4 是胚胎时期决定内分泌祖细胞定向分化为 β 细胞的重要转录因子, 能够促进内分泌祖细胞分化为胰岛 β 细胞, 而 IB1/JIP-1 和 Connexin36 分别是调控胰岛 β 细胞存活并具有分泌胰岛素功能的重要转录因子.

REST 不仅参与干细胞向胰岛细胞的分化调控,它在维持胰岛细胞的正常功能尤其是葡萄糖反应性的调节方面也具有重要作用. Abderrahmani 等^[34]研究发现 REST 过表达的胰岛素瘤细胞系,其葡萄糖-胰岛素分泌耦联机制受到破坏. Martin 等^[35]制作了胰岛细胞特异性过表达 NRSF 的转基因小鼠,表型分析发现这些转基因小鼠的胰岛 β 细胞数量减少,胰腺总胰岛素含量减少 67%,原因是其胰岛素分泌能力受损,不能耐受高浓度的葡萄糖. 深入研究发现参与调控胞吐作用的基因(如 SNAP25、SYTIV、SYTVII、SYTIX、complexin II 等)表达明显受到了抑制. 裴雪涛实验室在人胰岛素基因^[36]和可卡因-安非他明调节转录本^[37](cocaine- and amphetamine-regulated transcript, CART)中均鉴定出 NRSE 样基序,研究证实它们的表达也确实受到 REST 的负调控. 该实验室还以羊水来源的干细胞为种子细胞,通过干涉 REST 的表达,在特定条件下,成功将其定向诱导分化为具有良好葡萄糖反应性的能分泌胰岛素的细胞^[38]. 这些研究结果对进一步优化干细胞向胰岛细胞分化的方案具有重要指导意义.

此外,近年来有研究人员结合生物信息学分析和 ChIP、EMSA 等生物学方法,寻找并建立了含有 NRSE 序列基因的在线数据库,其中相当数量的基因是参与胰岛细胞发育调控的分子,尽管这些结果仍然需要实验的进一步验证,但确实为深入揭示 REST 参与调控胰岛细胞分化与发育的机理提供了大量线索^[39].

5 结语与展望

近年来,REST 被广泛研究,REST 生物学多个新颖的视角被逐渐开启,更多的疑问也随之提出.

诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS 细胞)的生成是干细胞研究领域具有里程碑意义的重要突破,继 Yamanaka 之后,多个研究小组通过导入 Oct4、Sox2、Nanog 等核心转录因子使体细胞重编程获得 ES 细胞样的细胞,为疾病模型的建立、药物筛选以及细胞替代治疗等方面提供了广泛的应用前景. 鉴于 REST 在干细胞发育/分化调控中扮演的重要角色,那么,REST 是否在这些已分化细胞的重编程事件中也参与了部分的调控? 通过外源性的 REST 干预是否能够提高 iPS 细胞的生成效率? 这些疑问都有待于我们通过实验来

验证.

研究表明,REST 对靶基因的调控取决于细胞微环境、细胞 REST 蛋白的表达量、REST 蛋白复合体与靶基因的亲和力,从而在不同类型的细胞内形成不同的 REST 复合体,表现出不同的调控能力,如调控 ES 细胞自我更新的维持、神经嵴细胞迁移、神经元细胞和胰岛细胞的发育分化. 此外,也有报道其参与有丝分裂的调控、基因组稳定性、神经祖细胞肿瘤的发生和非 ES 细胞的肿瘤抑制等多个过程^[40].

尽管 REST 最初是作为一种神经发生的调控因子被发现的,但最近识别的一些 REST 靶基因被发现并不具有任何神经发生的功能;非编码 RNA 不仅是 REST 一种新颖的靶点,还是 REST 潜在的调控因子,提示 REST 也许能够调控一些不含有 NRSE 元件的基因;REST 调控多种基因,在正常发育中发挥许多功能,其失调导致多种异常情况的发生. REST 除了调控神经性靶基因,也许还能调节一些影响干细胞自我更新、细胞运动与迁移、细胞代谢、血管发生、细胞分裂周期、DNA 修复和基因组稳定性的非神经性基因.

REST 日渐成为神经进行性疾病及其他病理状态一个重要的具有治疗干预潜能的靶点. 伴随着人们对 REST 及其作用机制的进一步研究,将为更多疾病的临床治疗提供更为深入的理论指导.

参 考 文 献

- [1] Chong J A, Tapia-Ramirez J, Kim S, *et al.* REST: A mammalian silencer protein that restricts sodium channel gene expression to neurons. *Cell*, 1995, **86**(6): 949-957
- [2] Palm K, Belluardo N, Metsis M, *et al.* Neuronal expression of zinc finger transcription factor REST/NRSF/XBR gene. *J Neurosci*, 1998, **18**(4): 1280-1296
- [3] Kraner S D, Chong J A, Tsay H J, *et al.* Silencing the type II sodium channel gene: a model for neural-specific gene regulation. *Neuron*, 1992, **9**(1): 37-44
- [4] Otto S J, McCorkle S R, Hover J, *et al.* A new binding motif for the transcriptional repressor REST uncovers large gene networks devoted to neuronal functions. *J Neurosci*, 2007, **27** (25): 6729-6739
- [5] Johnson D S, Mortazavi A, Myers R M, *et al.* Genome-wide mapping of *in vivo* protein DNA interactions. *Science*, 2007, **316**(5830): 1497-1502
- [6] Qureshi I A, Mehler M F. Regulation of non-coding RNA networks in the nervous system-What's the REST of the story?. *Neuroscience Letters*, 2009, **466**(2): 73-80
- [7] Ooi L, Wood I C. Chromatin crosstalk in development and disease:

- Lessons from REST. *Nat Rev Genet*, 2007, **8**(7): 544-554
- [8] Lakowski B, Roelens I, Jacob S, *et al.* CoREST-like complexes regulate chromatin modification and neuronal gene expression. *J Mol Neurosci*, 2006, **29**(3): 227-239
- [9] Shi Y, Sawada J, Sui G, *et al.* Coordinated histone modifications mediated by a CtBP co-repressor complex. *Nature*, 2003, **422**(6933): 735-738
- [10] Kim C S, Choi H S, Hwang C K, *et al.* Evidence of the neuron-restrictive silencer factor (NRSF) interaction with Sp3 and its synergic repression to the mu opioid receptor (MOR) gene. *Nucleic Acids Res*, 2006, **34**(22): 6392-6403
- [11] Mulligan P, Westbrook T F, Ottinger M, *et al.* CDYL bridges REST and histone methyltransferases for gene repression and suppression of cellular transformation. *Mol Cell*, 2008, **32**(5): 718-726
- [12] Ding N, Tomomori-Sato C, Sato S, *et al.* MED19 and MED26 are synergistic functional targets of the RE1 silencing transcription factor in epigenetic silencing of neuronal gene expression. *J Biol Chem*, 2009, **284**(5): 2648-2656
- [13] Kuwabara T, Hsieh J, Nakashima K, *et al.* A small modulatory dsRNA specifies the fate of adult neural stem cells. *Cell*, 2004, **116**(6): 779-793
- [14] Bessis A, Champiaux N, Chatelin L, *et al.* The neuron-restrictive silencer element: A dual enhancer/silencer crucial for patterned expression of anicotinic receptor gene in brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**(11): 5906-5911
- [15] Kallunki P, Edelman G M, Jones F S, *et al.* The neural restrictive silencer element can act as both a repressor and enhancer of L1 cell adhesion molecule gene expression during postnatal development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(6): 3233-3238
- [16] Bassuk A G, Wallace R H, Buhr A, *et al.* A homozygous mutation in PRICKLE1 causes an autosomal recessive progressive myoclonus epilepsy-ataxia syndrome. *Am J Hum Genet*, 2008, **83**(5): 572-581
- [17] 杨超, 习佳飞, 岳文, 等. 胚胎干细胞向造血干/祖细胞定向诱导分化的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(7): 797-802
- Yang C, Xi J F, Yue W, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(7): 797-802
- [18] Kim M Y, Jeong B C, Lee J H, *et al.* A repressor complex AP4, transcription factor and geminin, negatively regulates expression of target genes in nonneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(35): 13074-13079
- [19] Singh S K, Kagalwala M N, Parker-Thornburg J, *et al.* REST maintains self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. *Nature*, 2008, **453**(7192): 223-227
- [20] Chen Z F, Paquette A J, Anderson D J. NRSF/REST is required *in vivo* for repression of multiple neuronal target genes during embryogenesis. *Nat Genet*, 1998, **20**(2): 136-142
- [21] Yamada Y, Aoki H, Kunisada T, *et al.* Rest promotes the early differentiation of mouse ESCs but is not required for their maintenance. *Cell Stem Cell*, 2010, **6**(1): 10-15
- [22] Bahn S, Mimmack M, Ryan M, *et al.* Neuronal target genes of the neuron restrictive silencer factor in neurospheres derived from fetuses with Down syndrome: a gene expression study. *Lancet*, 2002, **359**(9303): 310-315
- [23] Canzonetta C, Mulligan C, Deutsch S, *et al.* DYRK1A-dosage imbalance perturbs NRSF/REST levels, deregulating pluripotency and embryonic stem cell fate in Down syndrome. *Am J Hum Genet*, 2008, **83**(3): 388-400
- [24] Ola H. Stem Cells have different needs for REST. *PLoS Biol*, 2008, **6**(10): 2094-2097
- [25] Guardavaccaro D, Frescas D, Dorrello N V, *et al.* Control of chromosome stability by the beta-TrCP-REST-Mad2 axis. *Nature*, 2008, **452**(7185): 365-369
- [26] Westbrook T F, Hu G, Ang X L, *et al.* SCF β -TRCP controls oncogenic transformation and neural differentiation through REST degradation. *Nature*, 2008, **452**(7185): 370-374
- [27] Huang Z, Wu Q, Guryanova O A, *et al.* Deubiquitylase HAUSP stabilizes REST and promotes maintenance of neural progenitor cells. *Nature Cell Biology*, 2011, **13**(2): 142-152
- [28] Visvanathan J, Le S, Le B, *et al.* The microRNA miR-124 antagonizes the anti-neural REST/SCP1 pathway during embryonic CNS development. *Genes Dev*, 2006, **21**(7): 744-749
- [29] Johnson R, Teh C H, Jia H, *et al.* Regulation of neural macroRNAs by the transcriptional repressor REST. *RNA*, 2009, **15**(1): 85-96
- [30] Kuwabara T, Hsieh J, Nakashima K, *et al.* A small modulatory dsRNA specifies the fate of adult neural stem cells. *Cell*, 2004, **116**(6): 779-793
- [31] Immaneni A, Lawinger P, Zhao Z, *et al.* REST-VP16 activates multiple neuronal differentiation genes in human NT2 cells. *Nucleic Acids Res*, 2000, **28**(17): 3403-3410
- [32] Su X, Gopalakrishnan V, Stearns D, *et al.* Abnormal expression of REST/NRSF and Myc in neural stem/progenitor cells causes cerebellar tumors by blocking neuronal differentiation. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(5): 1666-1678
- [33] Yang Y X, Li Y H, Lv Y, *et al.* NRSF silencing induces neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells. *Experimental Cell Research*, 2008, **314**(11-12): 2257-2265
- [34] Abderrahmani A, Niederhauser G, Plaisance V, *et al.* Neuronal traits are required for glucose-induced insulin secretion. *FEBS Lett*, 2004, **565**(1-3): 133-138
- [35] Martin D, Allagnat F, Chaffard G, *et al.* Functional significance of REST target genes in pancreatic beta cells. *Diabetologia*, 2008, **51**(8): 1429-1439
- [36] 刘庆斌, 李艳华, 杨印祥, 等. 神经元限制性沉默因子对人胰岛素基因转录调控作用的研究. *生物化学与生物物理进展*, 2007, **34**(9): 952-959
- Liu Q B, Li Y H, Yang Y X, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2007, **34**(9): 952-959
- [37] Li Y, Liu Q, Yang Y, *et al.* Regulatory role of neuron-restrictive silencing factor in the specific expression of cocaine- and amphetamine-regulated transcript gene. *J Neurochem*, 2008, **106**(3): 1314-1324
- [38] Li B, Wang S, Liu H, *et al.* Neuronal restrictive silencing factor silencing induces human amniotic fluid-derived stem cells

- differentiation into insulin-producing cells. *Stem Cells Dev*, 2011, **20**(7): 1223–1231
- [39] Bruce A W, Donaldson I J, Wood I C, *et al.* Genome-wide analysis of repressor element 1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencing factor (REST/NRSF) target genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(28): 10458–10463
- [40] Gopalakrishnan V. REST and the RESTless: in stem cells and beyond. *Future Neurol*, 2009, **4**(3): 317–329

Regulatory Role of NRSF/REST on Development and Differentiation of Stem Cells*

ZHANG Jing, LI Yan-Hua**, PEI Xue-Tao**

(*Stem Cells and Regenerative Medicine Laboratory, Beijing Institute of Transfusion Medicine, Beijing 100850, China*)

Abstract Neuronal restrictive silencing factor (NRSF), also known as repressor element-1 silencing transcription factor (REST), a Kruppel-type zinc finger protein, functions as a transcription regulator of a myriad of target genes through binding to a specific DNA sequence (repressor element-1/neuron-restrictive silencer element, RE-1/NRSE). REST differentially influences target-gene expression through interaction with a wide variety of cellular cofactors in a context-dependent manner. Perturbations in the levels and functions of REST lead to various disorders. Recent studies have shown that REST is involved in multiple physiological processes such as maintaining pluripotency and self-renewal of embryonic stem cell and regulating the differentiation of stem cells into neuron or islet cells. The current understanding of NRSF/REST was presented, focusing on its roles in embryonic stem cell self-renewal, early embryonic development, neuron and islet cells differentiation of stem cells.

Key words neuron-restrictive silencer factor, embryonic stem cells, neuron, islet cell, differentiation

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00047

* This work was supported by grants from Hi-Tech Research and Development Program of China (2006AA02A107), The Major State Basic Research Program of China (2010CB945500), The National Natural Science Foundation of China (81070618) and Beijing Municipal Natural Science Foundation of China (5102036).

**Corresponding author. Tel: 86-10-66932240

LI Yan-Hua. E-mail: shirlylyh@126.com

PEI Xue-Tao. E-mail: peixt@nic.bmi.ac.cn

Received: January 26, 2011 Accepted: May 12, 2011