

综述

C2H2 型锌指蛋白在肿瘤基因调控中的研究进展

韩小暖¹, 陈浩暘¹, 张忠², 薄威²(1. 中国医科大学附属盛京医院 第一分娩室, 辽宁 沈阳, 110000;
2. 沈阳医学院病理教研室, 辽宁 沈阳, 110032)

摘要: 锌指蛋白是人类基因组中规模最大的转录因子家族, 锌指结构的多种组合方式决定其在生物学行为上表现出不同功能。关于不同锌指蛋白在恶性肿瘤癌变过程中的作用机制尚待进一步研究。作者简要阐述了 C2H2 型锌指蛋白在转录调节和翻译后修饰的作用机制并总结其在不同肿瘤中的调控作用。

关键词: 锌指蛋白; C2H2 型; 转录因子; 肿瘤; 基因调控; 乙酰化

中图分类号: R 730.7; R 730.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)13-110-05 DOI: 10.7619/jcmp.20211213

Research progress in gene regulation of C2H2 zinc finger protein in tumor

HAN Xiaonuan¹, CHEN Haoyang¹, ZHANG Zhong², BO Wei²(1. *The First Delivery Room, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110000;*
2. *Pathological Teaching and Research Office of Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning, 110032*)

Abstract: Zinc finger proteins are the largest family of transcription factors in the human genome. Various combinations of zinc finger structures determine different functions in biological behavior, including regulation of gene expression, cell differentiation and embryonic development at the level of transcription and translation. The mechanism of action of different zinc finger proteins in the malignant process of cancer needs to be further studied. In this article, the mechanism of C2H2 zinc finger protein transcription regulation and post-translational modification was briefly reviewed, and its regulatory roles in different tumors were summarized.

Key words: zinc finger protein; C2H2 type; transcription factor; tumor; gene regulation; acetylation

转录因子对于基因调控表达起着重要作用, 并且参与多种生物进程, 包括调节细胞分化、发育、代谢和自噬等多种生物进程^[1-5]。根据与 DNA 结合方式的不同, 转录因子可分为经典锌指结构、同源结构域和螺旋-环-螺旋结构^[6-8]。其中, 经典锌指结构由人类 2% 的基因编码, 形成了最具有序列特异性 DNA 结合蛋白构象^[9-10]。锌指蛋白在非洲爪蟾的卵细胞中首次被发现, 随后成为各国学者研究^[11-12] 热点, 其类型包括 C2H2 型、塞结状、高音谱号、带状、Zn2/Cys6 型、类 TAZ2 型、锌离子结合短环和金属硫蛋白 8 种不同类型的锌指折叠群。由于锌指蛋白保守结构域存在差异, 所以又可将其分为 3 个类群: C2H2 型

(Krüppel 相关型)、C4 型和 C6 型^[13]。这些不同类型锌指基序表现出不同生物功能, 以往研究^[14] 更多关注锌指结构和 DNA 的相互作用。最近研究^[15] 显示, 除与 DNA 存在相互作用外, 锌指结构还与 RNA、蛋白质存在相互作用。锌指蛋白通过与多种锌指基序的不同组合在细胞基因调控中起着不同作用。作者主要探讨 C2H2 型锌指蛋白在基因调控中的作用机制及其在不同恶性肿瘤进程中的作用。

1 锌指蛋白的转录调控

C2H2 型锌指蛋白家族共有 5 926 个成员, 是所有锌指序类中最大的一类^[16-17]。C2H2 型锌

指结构由 CX₂CX₃FX₅LX₂HX₃H 组成,半胱氨酸和组氨酸残基在与锌离子的相互作用后,会折叠成一个手指状结构,其中包括 2 个反向平行的 β 折叠和一个 α 螺旋结构^[18]。研究表明,连续的 2~3 个 C₂H₂ 型锌指模体结构与 DNA 结合的程度最高。另外,丰富的 GC 和 GT 碱基序列可以作为 C₂H₂ 型锌指蛋白的顺式作用元件,例如,CTG-GCAGCGC 碱基序列为转录因子小尾寒羊特异性蛋白 1 (SP1) 激活 BRK1 蛋白表达的共有结合元件^[19]。C₂H₂ 型锌指蛋白其他功能域(如痘病毒和锌指功能域、Krüppel 相关的功能域)可能通过选择性结合转录因子或与其他细胞结构结合来控制亚细胞的定位、DNA 结合以及基因表达。例如,锌指蛋白球蛋白转录调节因子-1 (GATA-1) 被报道可与弗里德白血病毒插入位点 1 (Fli-1)、SP1、红系分化特异转录因子 (EKLF) 和转录因子 1 (PU1) 蛋白结合,促进蛋白之间的相互作用,进而执行不同的生物功能^[20-21]。有些锌指蛋白在转录水平上作用可能是相反的,例如糖蛋白家族 GPIX 和 GPIalpha 等巨噬细胞特异性基因在转录水平上可激活 Ets 家族成员 GATA-1 和 Fli-1,但与 Ets 家族成员另一个成员 PU1 结合后就会阻断 GATA-1 的激活。此外,锌指蛋白对多种下游基因也具有不同的调控机制,一些锌指蛋白通过结合特异性受体可抑制下游基因表达,如锌指蛋白 217 (ZNF217) 通过结合赖氨酸去甲基酶 1、组蛋白去乙酰化酶 2 和 C 端结合蛋白等抑制下游基因表达^[22-23]。一些锌指蛋白可通过与组蛋白乙酰转移酶 CBP/P300 和 C/EBP 等激活剂相互作用而发挥转录激活因子的作用,以上研究^[24] 表明锌指蛋白在转录调控中起着重要作用。

2 锌指蛋白翻译后修饰

锌指蛋白通过乙酰化或者磷酸化作用参与翻译后修饰,这种调节方式可以增强锌指蛋白转录激活或者抑制翻译后调节^[25]。GATA-1 是一种含有 2 个高度保守的锌指基序的转录因子,乙酰化后可与染色质稳定结合,促进蛋白质相互作用^[26]。带有 GATA-1 的红细胞的 Kruppel 样因子 (EKLF) 乙酰化后可先激活含有 SWI/SNF 染色质重塑蛋白和红细胞复合物-1 (ERC-1),进而激活 β-球蛋白的表达。C₂H₂ 锌指蛋白 YY1 可被 P300/CBP 相关因子 (PCAF) 乙酰化,乙酰化的 YY1 与 DNA 的结合能力受到了抑制。富含甘氨酸

和赖氨酸的 YY1 被乙酰化后,与靶基因的转录功能会完全被抑制但不会影响其与 DNA 结合的能力^[27]。

研究^[28] 发现,一些锌指蛋白包括 Ikaros、Sp1 和 YY1 在有丝分裂过程中在其连接肽的苏氨酸/丝氨酸残基上被高度磷酸化,因此失去了与 DNA 结合能力。COWGER J J 等^[29] 针对磷酸化连接肽 (TGEKP) 制备了相应的抗体,结果显示,80% 的 C₂H₂ 型锌指蛋白中的 50% 连接肽都会被磷酸化,这表明在有丝分裂过程中磷酸化是抑制锌指蛋白与 DNA 结合的重要因素。

3 锌指蛋白在促癌中的作用

最近研究^[30] 表明,C₂H₂ 型锌指蛋白的过表达在一些类型的肿瘤中起促进作用,如锌指蛋白 ZKSCAN3 在结直肠癌中出现了明显的扩增和过表达;结直肠癌的癌细胞敲除 ZKSCAN3 后发现,锚定非依赖性生长和原位肿瘤的生长均受到了显著的抑制,而 ZKSCAN3 的过表达则产生相反效果,进一步研究^[31] 证实,ZKSCAN3 转录通过激活整合素 β4 和血管内皮生长因子在结直肠癌的发生中起重要作用。此外,研究还发现,过表达的 ZKSCAN3 在多发性骨髓瘤和前列腺癌中通过激活细胞周期蛋白 D2 (CCND2) 的表达来促进肿瘤细胞增殖。

锌指蛋白 322A (ZNF322A) 是包含 11 个串联重复序列的 C₂H₂ 锌指蛋白^[32]。1998 年,研究对居住于亚洲中部和高加索地区的肺癌患者进行了基因筛查并发现,肺癌患者组织切片中 ZNF322A 出现了明显的过表达,因此 ZNF322A 首先被认为与肿瘤相关。之后该研究团队进一步发现,ZNF322A 在肺癌中通过转录激活细胞周期蛋白 D1 和内收蛋白而抑制 p53 从而促进细胞增殖、迁移和侵袭。多变量 Cox 回归分析提示,ZNF322A 是肺癌患者不良预后的独立危险因素。另外,ZNF322A 小鼠种间同源基因 Zfp322a 也有相关报道。Zfp322a 在维持小鼠胚胎干细胞的自我更新和全能性方面起着重要作用。研究^[33] 发现,Zfp322a 通过转录激活转录因子 Oct4 和胚胎干细胞关键蛋白的表达促进 OKSM (Oct4、Klf4、Sox2、c-Myc) 诱导小鼠胚胎成纤维细胞转变为胚胎干细胞。

锌指蛋白 ZNF304 (ZNF304) 在 2002 年首次被报道,ZNF304 包含一个 KRAB 结构域和 13 个

C2H2 锌指结构基序。ZNF304 通过募集包括 DNA 甲基转移酶 DNMT1 在内的转录抑制因子复合物,在沉默 p14ARF、p15INK4B 和 p16INK4A 等肿瘤抑制因子方面发挥关键作用^[34]。此外,研究对肿瘤基因组图谱和卵巢癌数据集的整合生物信息学进行分析,之后通过细胞学实验验证了 ZNF304 和卵巢癌转移间的联系。进一步研究 ZNF304 和卵巢癌间的具体作用机制结果表明,ZNF304 可激活 Src/focal 局灶性黏附激酶和靶蛋白,最终阻止卵巢凋亡,该实验在小鼠模型中也得到了成功验证^[35]。

GAMSJAEGER R 等^[36]在对胃癌患者的研究中发现,锌指蛋白 ZNF139(ZNF139)明显过表达。Cox 生存分析显示,ZNF139 过表达是胃癌发生的独立危险因素。研究还发现,ZNF139 通过上调生存素(Survivin)、X 连锁凋亡抑制蛋白(x-IAP)和凋亡相关基因 Bcl-2 的表达和下调半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)和凋亡相关因子 Bax 的表达促进细胞增殖和抑制细胞凋亡。

锌指蛋白 ZFX 已被证实在多种肿瘤细胞中能够促进细胞生长和转移。研究^[37]还发现,ZFX 通过转录激活干细胞标志物 Nanog 和 SOX2 的表达在肝细胞癌中获得自我更新特性和化学抗性。SENGUPTA T 等^[38]发现,ZFX 通过转录上调原癌基因 c-Myc 的表达诱导胶质瘤干细胞的特异性。在细胞学实验中用小干扰核糖核酸(siRNA)低聚核苷酸抑制 ZNF 表达后可减缓癌症恶化进程,表明 ZFX 在治疗癌症中具有潜在应用前景。

4 锌指蛋白在抑癌中的作用

锌指蛋白不但在促进癌症基因表达方面起作用,一些锌指蛋白也被发现可抑制癌基因表达,如鼻咽癌、食道癌、肺癌、胃癌、结肠癌和乳腺癌。锌指蛋白 ZNF545(ZNF545)通过诱导细胞凋亡和抑制 NF- κ B 和 AP-1 的表达充当肿瘤抑制因子。此外,甲基化作用递减的 5 个 CpG 位点可以用来预测胃癌患者的生存情况,即携带高甲基化的 CpG 位点的患者存活率下降^[39]。锌指蛋白 ZNF331(ZNF331)是一种高度甲基化的灭活锌指蛋白,其过表达可下调肌动蛋白解聚因子家族成员 DSTN、EIF5A、GARS、DDX5、STAM、UQCERS1 和 SET 的基因来抑制肿瘤细胞生长,并通过下调 DSTN 和 ACTR3 基因来抑制肿瘤细胞迁移和侵袭^[40]。乳腺癌研究证实,锌指蛋白 ZNF24

(ZNF24)和血管生成因子(VEGF)间存在负相关作用,ZNF24 通过抑制血管生成来抑制乳腺癌的发生^[41]。一项最新研究^[42]显示,微小核糖核酸 94(miR94)在胃癌中的过表达会抑制 ZNF24 表达,进而促进胃癌细胞的迁移和侵袭。另一种抑制肿瘤细胞生长的锌指蛋白 668(ZNF668)是 Krippel C2H2 锌指蛋白家族的一员,拥有 16 个 C2H2 型锌指。ZNF668 通过抑制鼠双微体 MDM2 基因泛素化,促进 p53 在乳腺癌中的表达,达到抑癌作用。

5 锌指蛋白在肿瘤中的双重作用

以往研究^[43]表明,锌指蛋白 395(ZNF395)的过表达可促进肿瘤的发生,例如 ZNF395 在尤因肉瘤、骨肉瘤和肾细胞癌中过度表达。在乳腺癌中,ZNF395 在低氧条件下通过干扰素刺激基因 IFIT1、ISG56、IFI44、IFI16 和 IKK 诱发 ZNF395 上调刺激促癌基因表达和干扰抑癌基因表达,这表明 ZNF395 作为转录因子促进了肿瘤的发生和进展。然而,最近研究^[44-45]表明,ZNF395 在肝癌发生中起着抑制作用。miR-525-3p 的过表达可促进肝癌细胞迁移,ZNF395 可以抑制 miR-525-3p 的表达,从而抑制肝癌的发生。以上研究结果表明,ZNF395 可能在不同类型的癌症类型中发挥不同作用。

锌指蛋白 Kaiso 也被称为 ZNF348 或 ZBTB33,属于 ZNFs 的 BTB/POZ 亚家族^[46]。Kaiso 最初被认为是一种与甲基 CpG 特异性结合后抑制致癌基因转录的抑癌基因,可以与锌指基序或甲基 CpG DNA 结合,N 端 POZ 结构域可以协助同源二聚体或异源二聚体与染色质共抑制因子结合(包括核受体共抑制因子)。通过加入染色质共抑制因子,Kaiso 抑制下游基因表达进而达到抑癌的目的。目前,越来越多的研究^[47]表明,Kaiso 在促癌中也起着重要的作用,例如研究指出 Kaiso 在乳腺癌和结肠癌中与细胞周期蛋白基因 CCND1 启动子序列结合后表达 cyclin D1; Kaiso 在三阴性乳腺癌中呈高表达,并通过上调上皮间质(EMT)表达蛋白 Vimentin、Slug 和 ZEB1 等多个 EMT 基因参与肿瘤坏死因子 TGF- β 介导的转移; Kaiso 在前列腺癌中的高表达主要通过转录抑制 miR-31 以及甲基 CpG 特异性方式表达来促进细胞迁移和侵袭。综上所述,Kaiso 是一种在不同的细胞类型中对不同刺激反应起不同作

用的多功能锌指蛋白。

6 小 结

目前,锌指类蛋白的研究主要集中在进一步确定与基因表达和调控密切相关的锌指蛋白,这些锌指蛋白在转录水平上调节下游基因的增殖、凋亡、侵袭和转移,在癌症进展中起重要作用。越来越多研究集中在 C2H2 锌指蛋白转录调控的潜在机制,但学者们的研究结果仍存在矛盾。现在不同国家的学者关于 C2H2 型锌指蛋白在肿瘤细胞的研究中共同结论是,其在肿瘤细胞的不同层次都具有调节功能。

本文总结了 C2H2 型锌指蛋白在肿瘤发生、发展过程中的调控作用。首先,锌指蛋白通过乙酰化或者磷酸化作用参与翻译后修饰,这种调节方式可以增加锌指蛋白转录激活或者抑制翻译后调节。其次,在不同蛋白质结构域或与各种翻译后调节形式结合使锌指蛋白质募集不同的相互作用蛋白质,包括转录共激活因子、转录抑制因子、染色质修饰因子和其他转录因子。再次,锌指蛋白在与 DNA 结合能力方面显示出不同的序列特异性,锌指基序的不同组合之后表现出锌指蛋白的多样性。本文重点强调了在不同环境刺激下不同恶性肿瘤中 C2H2 型锌指蛋白的潜在机制。因此,可针对性地对特定 C2H2 型锌指蛋白表达研发靶向治疗药物,为临床上恶性肿瘤的治疗提供相应的策略。

参考文献

- [1] ARENZANA T L, SCHJERVEN H, SMALE S T. Regulation of gene expression dynamics during developmental transitions by the Ikaros transcription factor[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(17): 1801–1816.
- [2] 吴雨轩, 庄丽维. 胃癌相关基因的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(5): 889–894.
- [3] KREBS C J, ZHANG D, YIN L, *et al.* The KRAB zinc finger protein RSL1 modulates sex-biased gene expression in liver and adipose tissue to maintain metabolic homeostasis[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(2): 221–232.
- [4] MA X, HUANG M, WANG Z, *et al.* ZHX1 inhibits gastric cancer cell growth through inducing cell-cycle arrest and apoptosis[J]. *J Cancer*, 2016, 7(1): 60–68.
- [5] CHAUHAN S, GOODWIN J G, CHAUHAN S, *et al.* ZK-SCAN3 is a master transcriptional repressor of autophagy[J]. *Mol Cell*, 2013, 50(1): 16–28.
- [6] LAI K P, CHEN J, HE M, *et al.* Overexpression of ZFX confers self-renewal and chemoresistance properties in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(8): 1790–1799.
- [7] WOLFE S A, NEKLUDOVA L, PABO C O. DNA recognition by Cys2His2 zinc finger proteins[J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2000, 29: 183–212.
- [8] SCOTT M P, TAMKUN J W, HARTZELL G W. The structure and function of the homeodomain[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1989, 989(1): 25–48.
- [9] JONES S. An overview of the basic helix-loop-helix proteins[J]. *Genome Biol*, 2004, 5(6): 226.
- [10] LANDER E S, LINTON L M, BIRREN B, *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome[J]. *Nature*, 2001, 409(6822): 860–921.
- [11] TUPLER R, PERINI G, GREEN M R. Expressing the human genome[J]. *Nature*, 2001, 409(6822): 832–833.
- [12] KRISHNA S S, MAJUMDAR I, GRISHIN N V. Structural classification of zinc fingers: survey and summary[J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(2): 532–550.
- [13] FONT J, MACKAY J P. Beyond DNA: zinc finger domains as RNA-binding modules[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 649: 479–491.
- [14] BRAYER K J, KULSHRESHTHA S, SEGAL D J. The protein-binding potential of C2H2 zinc finger domains[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2008, 51(1): 9–19.
- [15] MATTHEWS J M, SUNDE M. Zinc fingers: folds for many occasions[J]. *IUBMB Life*, 2002, 54(6): 351–355.
- [16] MCCARTY A S, KLEIGER G, EISENBERG D, *et al.* Selective dimerization of a C2H2 zinc finger subfamily[J]. *Mol Cell*, 2003, 11(2): 459–470.
- [17] LI M, LING B, XIAO T, *et al.* Sp1 transcriptionally regulates BRK1 expression in non-small cell lung cancer cells[J]. *Gene*, 2014, 542(2): 134–140.
- [18] NUNEZ N, CLIFTON M M K, FUNNELL A P W, *et al.* The multi-zinc finger protein ZNF217 contacts DNA through a two-finger domain[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(44): 38190–38201.
- [19] EISBACHER M, HOLMES M L, NEWTON A, *et al.* Protein-protein interaction between Fli-1 and GATA-1 mediates synergistic expression of megakaryocyte-specific genes through cooperative DNA binding[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(10): 3427–3441.
- [20] GREGORY R C, TAXMAN D J, SESHASAYEE D, *et al.* Functional interaction of GATA1 with erythroid Krüppel-like factor and Sp1 at defined erythroid promoters[J]. *Blood*, 1996, 87(5): 1793–1801.
- [21] 何盼, 郑立, 王健, 等. PLAG 基因家族研究进展[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(3): 1065–1069.
- [22] 刘建兵, 赵皓琦, 周芳, 等. 锌指蛋白 ZNF222 在滋养层细胞迁移与侵袭中的功能[J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27(3): 281–285, 294.
- [23] 艾廉杰. 结肠癌中相关锌指蛋白的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 32(6): 567–570.

- [24] 杨林, 熊波, 罗军, 等. 肾透明细胞癌尿液中锌指蛋白转录因子 4 的表达及临床意义[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(2): 209 - 212.
- [25] 郝从芳, 谢亚栋, 马世鑫, 等. 锌指蛋白 CXXC5 通过调节肠上皮细胞的增殖修复以控制肠炎的发生[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(8): 674 - 682.
- [26] REKHTMAN N, RADPARVAR F, EVANS T, *et al.* Direct interaction of hematopoietic transcription factors PU. 1 and GATA-1: functional antagonism in erythroid cells[J]. *Genes Dev*, 1999, 13(11): 1398 - 1411.
- [27] ZHANG P, ZHANG X, IWAMA A, *et al.* PU. 1 inhibits GATA-1 function and erythroid differentiation by blocking GATA-1 DNA binding[J]. *Blood*, 2000, 96(8): 2641 - 2648.
- [28] LEHMANN W, MOSSMANN D, KLEEMANN J, *et al.* ZEB1 turns into a transcriptional activator by interacting with YAP1 in aggressive cancer types[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10498.
- [29] COWGER J J, ZHAO Q, ISOVIC M, *et al.* Biochemical characterization of the zinc - finger protein 217 transcriptional repressor complex: identification of a ZNF217 consensus recognition sequence[J]. *Oncogene*, 2007, 26(23): 3378 - 3386.
- [30] FRIETZE S, O'GEEN H, BLAHNIK K R, *et al.* ZNF274 recruits the histone methyltransferase SETDB1 to the 3' ends of ZNF genes[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15082.
- [31] GOCKE C B, YU H. ZNF198 stabilizes the LSD1-CoREST-HDAC1 complex on chromatin through its MYM-type zinc fingers[J]. *PLoS One*, 2008, 3(9): e3255.
- [32] JEON B N, KIM M K, YOON J H, *et al.* Two ZNF509 (ZBTB49) isoforms induce cell-cycle arrest by activating transcription of p21/CDKN1A and RB upon exposure to genotoxic stress[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(18): 11447 - 11461.
- [33] MERUVU S, HUGENDUBLER L, MUELLER E. Regulation of adipocyte differentiation by the zinc finger protein ZNF638[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(30): 26516 - 26523.
- [34] LAMONICA J M, VAKOC C R, BLOBEL G A. Acetylation of GATA-1 is required for chromatin occupancy[J]. *Blood*, 2006, 108(12): 3736 - 3738.
- [35] LAMONICA J M, DENG W L, KADAUKE S, *et al.* Bromodomain protein Brd3 associates with acetylated GATA1 to promote its chromatin occupancy at erythroid target genes[J]. *PNAS*, 2011, 108(22): E159 - E168.
- [36] GAMSJAEGER R, WEBB S R, LAMONICA J M, *et al.* Structural basis and specificity of acetylated transcription factor GATA1 recognition by BET family bromodomain protein Brd3[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(13): 2632 - 2640.
- [37] ZHANG W, KADAM S, EMERSON B M, *et al.* Site-specific acetylation by p300 or CREB binding protein regulates erythroid Krüppel-like factor transcriptional activity via its interaction with the SWI-SNF complex[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(7): 2413 - 2422.
- [38] SENGUPTA T, CHEN K, MILOT E, *et al.* Acetylation of EKLF is essential for epigenetic modification and transcriptional activation of the beta - globin locus[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(20): 6160 - 6170.
- [39] YAO Y L, YANG W M, SETO E. Regulation of transcription factor YY1 by acetylation and deacetylation[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(17): 5979 - 5991.
- [40] JANTZ D, BERG J M. Reduction in DNA - binding affinity of Cys2His2 zinc finger proteins by linker phosphorylation[J]. *PNAS*, 2004, 101(20): 7589 - 7593.
- [41] DOVAT S, RONNI T, RUSSELL D, *et al.* A common mechanism for mitotic inactivation of C2H2 zinc finger DNA-binding domains[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(23): 2985 - 2990.
- [42] RIZKALLAH R, HURT M M. Regulation of the transcription factor YY1 in mitosis through phosphorylation of its DNA-binding domain[J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(22): 4766 - 4776.
- [43] RIZKALLAH R, ALEXANDER K E, HURT M M. Global mitotic phosphorylation of C2H2 zinc finger protein linker peptides[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(19): 3327 - 3336.
- [44] YANG L, HAMILTON S R, SOOD A, *et al.* The previously undescribed ZKSCAN3 (ZNF306) is a novel "driver" of colorectal cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4321 - 4330.
- [45] MA H, NG H M, TEH X, *et al.* Zfp322a Regulates mouse ES cell pluripotency and enhances reprogramming efficiency[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(2): e1004038.
- [46] SABATER L, ASHHAB Y, CARO P, *et al.* Identification of a KRAB-containing zinc finger protein, ZNF304, by AU-motif-directed display method and initial characterization in lymphocyte activation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 293(3): 1066 - 1072.
- [47] SERRA R W, FANG M, PARK S M, *et al.* A KRAS-directed transcriptional silencing pathway that mediates the CpG island methylator phenotype[J]. *Elife*, 2014, 3: e02313.

(本文编辑: 周冬梅)