

DOI: 10.1360/yc-006-1451

KRAB 型锌指蛋白(KZNF)的研究进展

田春艳, 张令强, 贺福初

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所系统生物学研究室, 北京 100850)

摘要: KRAB 型锌指蛋白是哺乳动物中最大的转录调控因子家族, 它的多数成员在基因组上成簇分布。其结构特征是 N 端含有 KRAB 结构域, C 端含有多个 C2H2 型锌指结构。KRAB 结构域为一蛋白质-蛋白质相互作用区, 可以与多种协同转录抑制因子和转录因子结合, 使 KRAB 型锌指蛋白作为转录因子和/或转录调控因子发挥依赖于 DNA 结合的转录抑制功能, 在胚胎发育、细胞分化、细胞转化及细胞周期的调控中发挥重要功能。

关键词: KRAB; KZNF; C2H2 型锌指; KAP-1; 转录抑制

中图分类号: Q75

文献标识码: A

文章编号: 0253-9772(2006)11-1451-06

Progress in the Study of KRAB Zinc Finger Protein

TIAN Chun-Yan, ZHANG Ling-Qiang, HE Fu-Chu

(Laboratory of Systems Biology, Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

Abstract: The zinc finger proteins containing the Kruppel-associated box domain (KRAB) constitute the largest single family of transcriptional regulators in mammals. Many genes encoding members of this family are arranged in clusters. KRAB-containing proteins are characterized by the presence of 4 and over 30 C2H2 zinc-finger motifs and a KRAB domain near the amino terminus of the protein. KRAB domain behaving as a protein-protein interaction domain could bind to corepressor proteins and/or transcription factors, and that the KRAB-containing proteins could act as a repressor or corepressor and play a key role in transcriptional repression. Members of the family are involved in embryonic development, cell differentiation, cell proliferation, apoptosis, neoplastic transformation and cell cycle regulation.

Key words: KRAB; KZNF; C2H2 zinc finger; KAP-1; transcriptional repression

锌指是一种重要的能与DNA结合的结构域, 其特点为锌指蛋白中的半胱氨酸和/或组氨酸与二价的锌离子结合形成的一种特定的二级结构。锌指蛋白可以通过与双链DNA、单链DNA及RNA的结合发挥转录调节及RNA剪接等功能。根据与锌离子结合的氨基酸的不同, 锌指蛋白可以分为许多亚家族,

其中Krüppel-like(Cys2His2, C2H2)型锌指蛋白是其最大的亚家族, 它的锌指序列的特征为CX2CX3FX5LX2HX3H; 两个锌指之间的保守序列为TGEKP(Y/F)X(X代表在保守氨基酸之间的任意氨基酸)。而C2H2型锌指蛋白又可以根据其N端含有的结构域分成4大类: FAX(finger-associated boxes)型,

收稿日期: 2005-11-17; 修回日期: 2006-08-16

基金项目: 国家高技术研究发展计划项目(863计划)(编号: 2004AA221100、2005AA220060、2002BA71A02-5)和国家自然科学基金(编号: 30321003、30600310)资助 [Supported by Chinese National Programs for High Technology Research and Development(863 Program) (No. 2004AA221100、2005AA220060、2002BA71A02-5) and National Natural Science Foundation of China (No. 30321003, 30600310)]

作者简介: 田春艳(1974—), 女, 山东人, 博士, 副研究员, 研究方向: 生物化学与细胞生物学。Tel: 010-66931216; E-mail: zhanglq@nic.bmi.ac.cn

通讯作者: 贺福初(1962—), 男, 湖南人, 博士, 研究员, 中国科学院院士, 研究方向: 蛋白质组学。Tel: 010-66931246; E-mail: hefuc@nic.bmi.ac.cn

张令强(1976—), 男, 山东人, 博士, 副研究员, 研究方向: 细胞生物学。Tel: 010-66931216; E-mail: zhanglq@nic.bmi.ac.cn

FAR(finger-associated repeats)型, POZ(pox virus and zinc fingers, also known as Zin)和KRAB (Kruppel-associated box)型^[1]。

含KRAB结构域的锌指蛋白也称KRAB型锌指蛋白(KRAB-containing zinc finger protein, KZNF), 占人类基因组中所有锌指蛋白(799种)的三分之一(290种), 是哺乳动物中最大的转录调控因子家族, 其中超过220种在胚胎发育、细胞分化、细胞转化及细胞周期的调控中发挥重要功能, 并随时间和空间的不同进行特异表达^[2]。本文从KRAB型锌指蛋白的结构域、作用机制及功能等方面对此类蛋白进行综述。

1 KRAB 型锌指蛋白的几种结构域

KZNF的结构特征是N端含有KRAB结构域^[3], C端含有多个C2H2型锌指结构^[4]。这个家族的某些成员在N端还含有一个SCAN结构域。

1.1 C2H2 型锌指

C2H2型锌指中是两个半胱氨酸和两个组氨酸与锌离子形成的特定的 $\beta\beta$ - α 球状的二级结构, 锌指中的 α 螺旋与DNA双螺旋中的大沟结合, 形成稳定的DNA-蛋白质结合模式。在KZNF中, 锌指的数目不一, 一般在3到40之间, 它们均由一个外显子编码而来。通过对其晶体结构的分析发现, 锌指蛋白上的某些氨基酸在DNA的识别中发挥重要的作用, 每个特定氨基酸序列的的锌指能够特异识别在DNA上的3~5个碱基对, 相邻锌指持续识别连续的DNA序列形成它们特定的作用靶位点, 决定了每种KZNF的特异靶基因^[5]。

除氨基酸序列外, 其他多种因素也能够影响锌指蛋白对DNA的识别, 如邻近锌指之间的相互影响、翻译后修饰的影响以及与其他蛋白形成同源二聚体, 使我们不能通过氨基酸序列简单地对锌指蛋白靶序列进行预测。目前对KZNF靶序列的鉴定多通过实验的方法, 如构建一定长度的双链核苷酸文库, 通过与纯化后的锌指蛋白的结合, 经测序比对后得到^[5]。

1.2 KRAB 结构域

KRAB为一蛋白质-蛋白质相互作用区, 可以与多种协同转录抑制因子, 如: KAP-1、HP1 α 、MOD1和MOD2及多种转录因子如c-myc和BRCA1结合,

是一种具有较强转录抑制功能的结构域。它由约57~75个较保守的氨基酸组成, 可以被分成A、B两个box(Fig. 1 A), 它们由不同的外显子编码而来, 其中A box在转录抑制中起着核心作用, B box对A box的转录抑制功能起加强作用^[6]。根据A和/或B box的有无, KZNF可以分成3个亚家族: (1) KRAB A亚家族: 仅含有一个A box; (2) KRAB A+B亚家族: 含有A和B两个box; (3) KRAB A+b亚家族: 含有一个A box和一个变异的B box(也被称为b box)。

1.3 SCAN 结构域

在一部分KZNF中还有一种结构域被称为SCAN(源于最初揭示这种结构域的文章中介绍的含此种结构域的4个分子的名字: SRE-ZBP; CTfin51; AW-1和Number 18 cDNA)结构域, 因为其富含亮氨酸, 也被称为LeR结构域。它由约87个高度保守的氨基酸组成(Fig. 1: B), 目前发现SCAN家族有超过60个以上的成员。在同一蛋白中, SCAN结构域一般只出现一次, 不参与KZNF的转录抑制功能, 与同样含SCAN结构域的蛋白相互作用形成同源或异源复合物^[7]。

2 KZNF 的染色体分布特点

多数KZNF的基因在染色体上成簇分布, 其他散在分布于整个基因组中。其中至少148种(超过KZNF的51%)分布于19q13上^[8], 为KZNF基因所在的最大的基因簇, 它们多在造血细胞中特异表达, 与造血细胞的发育与分化有关; 另一些KZNF基因成簇分布于多个染色体的中心粒和端粒区。而含SCAN结构域的KZNF基因主要成簇分布于3p21~22、16p13.3和17p12~13。其他散在分布的基因一般分布于性染色体上。它们的这种成簇分布的特点可能与它们表达的调控方式及参与的功能有关^[2]。

KZNF基因的这种成簇分布的特点反映了它们在进化过程中发生了重复地复制, 从而产生大量的拷贝数, 使其基因数目在较短的进化时间内膨胀, 使其家族成为具有众多定向进化同源基因的家族之一, 与嗅觉受体家族基因一起占哺乳动物已知基因的2%~5%。此家族的存在对脊椎动物在进化过程中精细转录调控网络的建立有着重要的作用。同时KZNF家族最重要的一个特点是出现的历史较短,

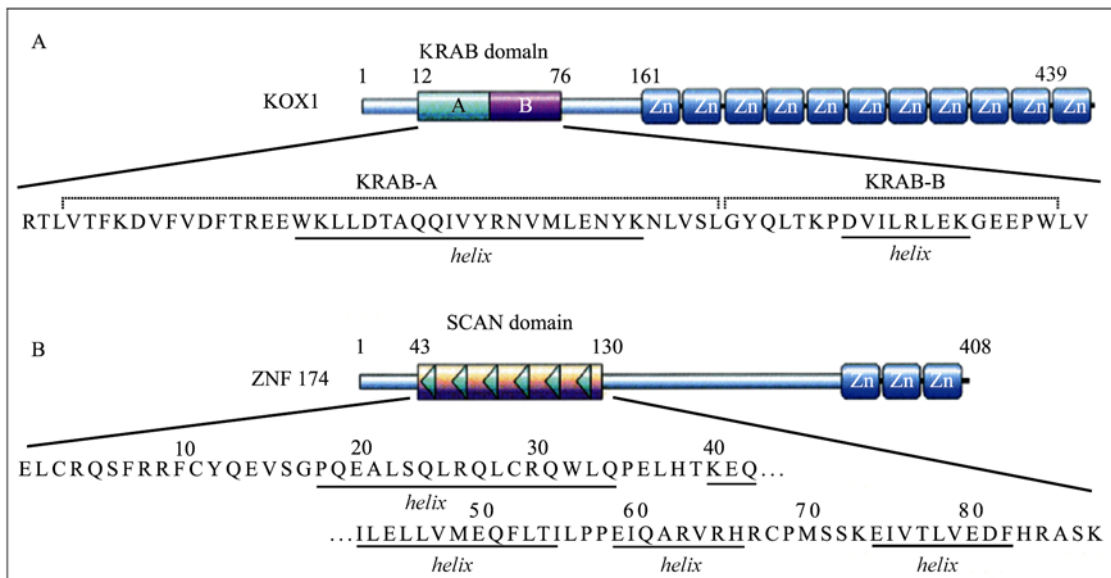


图 1 KRAB (KOX1)及SCAN(ZNF174)结构域的示意图^[11]

图中显示两种结构域的氨基酸序列及预测的二级机构。

Fig.1. Schematics of the structure of representative KRAB (from KOX1) and SCAN (from ZNF174) domain^[11]

The primary amino acid sequences and predicted secondary structure of each of the domains are provided.

仅存在于四足脊椎动物的基因组中,它们这种短时间内的膨胀使之即使在最近的种系中,基因的数目和种类也有较大的差异。相对于其他家族的保守性,KZNF家族在进化过程中的变异在一定程度上决定了不同种系的差异性^[2]。

3 KRAB 型锌指蛋白的作用机制

1996 年, KRAB 相关蛋白-1(KRAB-associated protein-1, KAP-1)的发现标志着对 KZNF 转录抑制机制研究的开始。KAP-1 是一种能与 KRAB A box 结合的转录辅抑制因子,分子量约为 100 kDa,同时它还被称为 KRAB A 结合蛋白(KRAB-A interacting protein, KRIP-1)或转录中间因子 1 β (transcription intermediary factor 1 β)。KAP-1 含 3 种保守的结构域: N 端的 RBCC(RING-B box-coiled-coil)结构域、C 端保守的 PHD 型锌指和紧随其后的 bromodomain 结构域,属于锌指蛋白 RING Finger 家族 RBCC 亚家族中的一员^[10-12]。KAP-1 是两种重要的染色质重构及组蛋白去乙酰化复合物, N-CoR1 和 NuRD 的重要组成成份,它能以三聚体的形式,作为支架蛋白募集多种协同转录抑制因子,如异染色质蛋白 1(heterochromatin protein 1, HP1)、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase-1, HDACs)和 Setdb1 等,形成一种较大的转录抑制复合物。Setdb1 是一种组蛋白甲基转移酶,能够催化组蛋

白 H3 第 9 位赖氨酸的甲基化。HP1 是一种在结构和功能上高度保守的蛋白,作为一种桥梁蛋白,在转录抑制复合体中,一方面它能够与 Setdb1 甲基化的赖氨酸结合,一方面与多种非组蛋白染色质异构因子如 BRG1 等结合,使染色质发生浓集。HP1 与 KAP-1 的结合在转录抑制复合物发挥功能中起着核心作用,它们与 HDACs 一起协同作用使附近的基因表达沉默^[13-15]。

三聚体形式的 KAP-1 能够通过其 RBCC 结构域与 KZNF 蛋白上的 KRAB box 结合,而 KZNF 通过锌指区与 DNA 结合和/或 KRAB 区与其他转录因子结合后,将形成的这种转录沉默复合物锚定在特定的靶序列附近,通过对染色质构象的修饰导致附近基因表达沉默,发挥特异的转录抑制功能。此种作用模型的建立较全面阐述了 KZNF 的作用机制,但是在不同生理状态下及针对不同的 KZNF,转录抑制复合体的组成有什么差异,复合物组装的顺序有什么变化均需要进一步的研究。

4 KRAB 型锌指蛋白的生理功能

综上所述,对 KZNF 的生化功能研究的已经比较清楚,但是对于在人类基因组中存在的如此大量的 KZNF,目前对它们每种具体的生理功能仍知之甚少。近年来,由于对此家族蛋白在进化中的特点以及

在转录抑制功能的充分阐述, 它们已经引起了研究者越来越多的关注, 多种具有重要功能的成员相继被克隆并进行了功能鉴定, 如在周期调控中起重要作用的 ZZaPK 和 ZBRK1; 在血细胞中特异表达, 与

造血细胞的发育与分化有关的在 19q13 成簇分布的 ZNF304、ZF5128 等; 与胚胎发育相关的 ZNF268 等 (表 1)^[2,16-26]。

多种 KZNF 蛋白分布在核仁中, 核仁是真核细

表 1 人类 KZNF 的功能总结

Table 1 Summary of the functional features of human KZNF repressor proteins

亚家族 Subfamily	名称 Name	染色体定位 Chromosomal localization	锌指数 Number of zinc finger	参与的生理功能 Proposed function
A	ZK1	19p13.2	15	参与辐射诱导的细胞凋亡 Radiation-induced apoptotic cell death
	ZZaPK	10	16	抑制 ZAK 的功能, 调控细胞周期 Counteraction the ZAK function and cell cycle regulation
	MGC2663	19	11	与病毒蛋白 RTA 结合并介导其活化 Interaction with viral protein RTA and as its cofactor to active viral gene expression
	KS1	19	10	参与 RNA 的成熟与转录调控 RNA post-transcription modification and Transcription regulation
	ZFQR	19q13.4	8	保持正常细胞的未分化状态 Maintenance of the nondividing state of normal human cells
	AJ18		11	抑制 Runx2 基因的表达, 影响成骨细胞分化 Osteoblastic differentiation
	ZNF74	22q11.2	12	参与 RNA 的成熟与转录调控 RNA post-transcription modification and Transcription regulation
	ZNF224	19q13.31	18	抑制 aldolase A 基因的表达 Repression aldolase A gene transcription
	ZNF268	5	24	参与胚胎发育 Embryonic development
	ZNF303	19q13.2	7	肝癌的发生和转移 Formation and metastasis of hepatic cancer
	ZNF304	19q13.4	13	调控淋巴细胞的活化 Lymphocyte activation
	ZNF317	19p13	13	红细胞的成熟、粒细胞的分化 Erythroid maturation and lymphoid proliferation
	ZNF328	19q13.4	15	抑制 AP-1 和 SRE 的转录活性, 调控 MAPK 途径 Regulation MAPK pathway
	ZNF333	19p13.1	10	抑制启动子区含 ATAAT 核心序列基因的表达 Repression the expression of promoters containing ATAAT core sequence
	ZNF359	16q22.2	16	胚胎发育 Embryonic development
	ZNF383 (hKid3)	19q13.12	11	抑制 AP-1 和 SRE 的转录活性, 调控 MAPK 途径, 在脑与肾的发育过程中其一定的作用 Regulation MAPK pathway, brain and kidney development
	ZNF411	19p13.11	11	参与心脏的发育, 通过对 AP-1 和 SRE 调控, 参与 MAPK 途径 Heart development
	ZNF463	19q13.4	8	与精子的发生相关 Spermatogenesis
	ZNF480	19q13.41	12	抑制 AP-1 和 SRE 的转录活性, 调控 MAPK 途径 Regulation MAPK pathway
	ZNF649	19q13.41	10	抑制 AP-1 和 SRE 的转录活性, 调控 MAPK 途径 Regulation MAPK pathway
A+B	ZBRK1	19q13.41	8	与 BRCA1 结合抑制 Gadd45 的表达 Interaction with BRCA1 and inhibition of Gadd45
	ZF5128	19q13.43	9	细胞增殖, T 细胞活化 T-cell activation and proliferation
	Hkr19	7	11	血细胞的分化 Hematopoietic cell differentiation
	KID-1	5q35.3	13	核仁的稳定性 Nucleolar integrity
	RbaK	7	16	细胞周期阻滞 Cell cycle arrest
	RITA	9q13	12	甲状腺癌的发生 Thyroid carcinoma
	SZF1	3p21	4	造血干细胞的分化 Hematopoietic stem/progenitor cell differentiation
	ZNF10(KOX1)	12q24.33	9	转录抑制 Repressor of RNA pol I, II, and II promoters
	ZNF43	19p13.1-p12	22	在 ewing 细胞中诱导细胞分化引起周期阻滞 Cell differentiation and cell cycle arrest in ewing cell
	ZNF91	19p12	27	抑制 Fc gamma RIIB 基因的表达 Repression the expression of Fc gamma RIIB
	ZNF140	12q24	9	抑制 Fc gamma RIIB 基因的表达 Repression the expression of Fc gamma RIIB
	ZNF141	4p16.3	10	Wolf-Hirschhorme 综合征 Wolf-Hirschhorme syndrome
ZNF157	Xp11.2	12	与神经发育方面的某些缺陷有关 Potential hotspot for neurogenetic disorders	

续表 1

亚家族 Subfamily	名称 Name	染色体定位 Chromosomal localization	锌指数 Number of zinc finger	参与的生理功能 Proposed function
	ZNF267	16	4	抑制 MMP-10 的表达, 参与肝脏的纤维化 As a negative regulator of MMP-10 gene and promoting liver fibrogenesis
	ZNF382	19q13.13	9	心脏的发育 Heart development
	ZNF470	19q13.4	17	软骨细胞的分化 Regulation of chondrogenesis-specific gene expression
A+b	ZNF28	19q13.42-19q13.43	14	胚胎发育 Embryonic development
	ZNF45	19p13.2	11	与某些恶性肿瘤的发生有关 Potential hotspot for malignant disorders
A+SCAN	ZNF202	11q23.3	8	与能量代谢有关 Energy metabolism
	Nizp1	1q44	4	抑制 NSD1 依赖的转录过程, 与髓系白血病的发生有关 Transcription repression in a NSD1-dependent manner
	NT2(FPM315)	16p13.3	9	抑制 $\alpha 2$ Collagen 基因的表达 Repression cell-type-specific promoter activity of the $\alpha 2$ Collagen gene
	ZNF446	19q13.43-19qter	3	抑制 AP-1 和 SRE 的转录活性, 调控 MAPK 途径 Regulation MAPK pathway

胞间期核中最明显的结构, 它是 rRNA 合成、加工和核糖体亚单位的装配场所, 还是蛋白酶体介导的进行蛋白降解的一种活性亚细胞结构。这些定位在核仁中的 KZNF 蛋白多同时具有 RNA 聚合酶 I、II 和 III 的抑制功能, 以前的研究认为它们是通过抑制 RNA 聚合酶 I 活性的调节来参与核仁结构的稳定, 但是近期研究发现一些无 RNA 聚合酶 I 抑制活性的 KZNF 蛋白, 如 kox1 (ZNF10) 等仍定位于核仁中, 因此对它们在核仁中的功能还需要进一步研究, 从而对 KZNF 蛋白的功能进行充分的阐述。

5 KZNF 蛋白的用途

目前, 对 KZNF 蛋白的研究除集中于对其生理功能的描述外, 还针对 KRAB 结构域的转录抑制功能, 发展了一种新的基因治疗的策略, 即将其与某些结构域融合形成新的重组蛋白, 导入体内抑制目的基因的转录, 发挥一系列治疗作用。与 KRAB 融合的结构域多为能与 DNA 结合分子, 如能与四环素操纵子 (tetO) 结合的大肠杆菌 Tn10 的四环素抑制区, 能与 HIV 5' LTR 启动子结合的人工合成的锌指, 转录因子 FLI-1 及 PAX3 等, 它们将 KRAB 引入到特定的靶基因附近, 募集转录辅助抑制分子, 通过特异地抑制病毒蛋白的转录, 降低癌基因的转录活性等方面发挥抗病毒、抗肿瘤的功能。这种基因治疗的策略具有较高的靶向性与可调控性, 在基因治疗中将会发挥越来越大的作用^[27-33]。

6 展望

KRAB 型的锌指蛋白作为一个家族首先由 Bellefroid E J 等^[34]在 1991 年提出, 到目前为止其家族成员

已经扩展到了近 300 种, 并在一定程度上阐述了它们的结构和生化功能。同时, 它们在进化过程中的高度复制导致在数量上的膨胀提示它们在脊椎动物的精密转录调控网络中起着重要的作用。但是, 什么因素启动仅出现于四足的脊椎动物中的 KZNF 在进化过程中高度复制; 它们家族中的每一种成员有着什么样具体的生理功能, KRAB 如何与锌指协同作用发挥这些特异的功能; 翻译后修饰在它们活性的变化中有什么样的作用, 这些问题亟需我们从多个角度对 KZNF 家族进行研究。我们期待对这些问题的充分揭示, 也相信在这一领域中的研究一定会非常精彩。

参考文献(References):

- [1] Collins T, Stone J R, Williams A J. All in the family: the BTB/POZ, KRAB, and SCAN domains. *Mol Cell Biol*, 2001, 21: 3609-3615. [\[DOI\]](#)
- [2] Urrutia R. KRAB-containing zinc-finger repressor proteins. *Genome Biol*, 2003, 4: 231.
- [3] Witzgall R, O'Leary E, Leaf A, Onaldi D, Bonventre JV. The Kruppel-associated box-A (KRAB-A) domain of zinc finger proteins mediates transcriptional repression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91:4514-4518. [\[DOI\]](#)
- [4] Looman C, Abrink M, Mark C, Hellman L. KRAB zinc finger proteins: an analysis of the molecular mechanisms governing their increase in numbers and complexity during evolution. *Mol Biol Evol*, 2002, 19:2118-2130.
- [5] Gebelein B, Urrutia R: Sequence-specific transcriptional repression by KS1, a multiple-zinc-finger-Kruppel-associated box protein. *Mol Cell Biol*, 2001, 21:928-939. [\[DOI\]](#)
- [6] Vissing H, Meyer W K, Aagaard L, Tommerup N, Thiesen H J. Repression of transcriptional activity by heterologous KRAB domains present in zinc finger proteins. *FEBS Lett*, 1995, 369:153-157. [\[DOI\]](#)
- [7] Edelstein L C, Collins T. The SCAN domain family of zinc finger transcription factors. *Gene*, 2005, 359:1-17.
- [8] Thiesen H J. The KOX zinc finger genes: genome wide mapping

- of 368 ZNF PAC clones with zinc finger gene clusters predominantly in 23 chromosomal loci are confirmed by human sequences annotated in Ensembl. *Cytogenet Genome Res*, 2002, 98: 147~153. [\[DOI\]](#)
- [9] Hamilton A T, Huntley S, Kim J, Branscomb E, Stubbs L. Lineage-specific expansion of KRAB zinc-finger transcription factor genes: implications for the evolution of vertebrate regulatory networks. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2003, 68: 131~140. [\[DOI\]](#)
- [10] Friedman J R, Fredericks W J, Jensen D E, Speicher D W, Huang X P, Neilson E G, Rauscher F J 3rd. KAP-1, a novel corepressor for the highly conserved KRAB repression domain. *Genes Dev*, 1996, 10: 2067~2078.
- [11] Kim S S, Chen Y M, O'Leary E, Witzgall R, Vidal M, Bonventre J V. A novel member of the RING finger family, KRIP-1, associates with the KRAB-A transcriptional repressor domain of zinc finger proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93:15299~15304. [\[DOI\]](#)
- [12] Moosmann P, Georgiev O, Le Douarin B, Bourquin J P, Schaffner W. Transcriptional repression by RING finger protein TIF1 beta that interacts with the KRAB repressor domain of KRX1. *Nucleic Acids Res*, 1996, 24: 4859~4867. [\[DOI\]](#)
- [13] Schultz D C, Ayyanathan K, Negorev D, Maul G G, Rauscher F J 3rd. SETDB1: a novel KAP-1-associated histone H3, lysine 9-specific methyltransferase that contributes to HP1-mediated silencing of euchromatic genes by KRAB zinc-finger proteins. *Genes Dev*, 2002, 16(8):919~932. [\[DOI\]](#)
- [14] Yang J J. A novel zinc finger protein, ZZAPK, interacts with ZAK and stimulates the ZAK-expressing cells re-entering the cell cycle. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 301(1):71~77. [\[DOI\]](#)
- [15] Cammas F, Herzog M, Lerouge T, Chambon P, Losson R. Association of the transcriptional corepressor TIF1beta with heterochromatin protein 1 (HP1): an essential role for progression through differentiation. *Genes Dev*, 2004, 18: 2147~2160. [\[DOI\]](#)
- [16] Jheon A H, Ganss B, Cheifetz S, Sodek J. Characterization of a novel KRAB/C2H2 zinc finger transcription factor involved in bone development. *J Biol Chem*, 2001, 276(21):18282~18289.
- [17] Tanaka K, Tsumaki N, Kozak C A, Matsumoto Y, Nakatani F, Iwamoto Y, Yamada Y. Kruppel-associated box-zinc finger protein, NT2, represses cell-type-specific promoter activity of the alpha 2(XI) collagen gene. *Mol Cell Biol*, 2002, 22: 4256~4267. [\[DOI\]](#)
- [18] Yun J, Lee W H. Degradation of transcription repressor ZBRK1 through the ubiquitin-proteasome pathway relieves repression of Gadd45a upon DNA damage. *Mol Cell Biol*, 2003, (20):7305~7314.
- [19] Liu C, Levenstein M, Chen J, Tsifrina E, Yonescu R, Griffin C, Civin C I, Small D. SZF1: a novel KRAB-zinc finger gene expressed in CD34+ stem/progenitor cells. *Exp Hematol*, 1999, 27: 313~325. [\[DOI\]](#)
- [20] Katoh O, Oguri T, Takahashi T, Takai S, Fujiwara Y, Watanabe H. ZK1, a novel Kruppel-type zinc finger gene, is induced following exposure to ionizing radiation and enhances apoptotic cell death on hematopoietic cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 249: 595~600. [\[DOI\]](#)
- [21] Schnabl B, Hu K, Muhlbauer M, Hellerbrand C, Stefanovic B, Brenner D A, Scholmerich J. Zinc finger protein 267 is up-regulated during the activation process of human hepatic stellate cells and functions as a negative transcriptional regulator of MMP-10. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 335:87~96. [\[DOI\]](#)
- [22] Ou Y, Wang S, Cai Z, Wang Y, Wang C, Li Y, Li F, Yuan W, Liu B, Wu X, Liu M. ZNF328, a novel human zinc-finger protein, suppresses transcriptional activities of SRE and AP-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333: 1034~1044. [\[DOI\]](#)
- [23] Jing Z, Liu Y, Dong M, Hu S, Huang S. Identification of the DNA binding element of the human ZNF333 protein. *J Biochem Mol Biol*, 2004, 37:663~670.
- [24] Hering T M, Kazmi N H, Huynh T D, Kollar J, Xu L, Hunyady A B, Johnstone B. Characterization and chondrocyte differentiation stage-specific expression of KRAB zinc-finger protein gene ZNF470. *Exp Cell Res*, 2004, 299:137~147. [\[DOI\]](#)
- [25] Nielsen A L, Jorgensen P, Lerouge T, Cervino M, Chambon P, Losson R. Nizpl1, a novel multitype zinc finger protein that interacts with the NSD1 histone lysine methyltransferase through a unique C2HR motif. *Mol Cell Biol*, 2004, 24:5184~5196. [\[DOI\]](#)
- [26] WANG Zhao, YING Kang, LIN Sheng-Rong, WU Hai, XIE Yi, MAO Yu-Min. Molecular cloning and characterization of a novel full-length cDNA encoding zinc finger protein of KRABType. *Hereditas* (Beijing), 2000, 22 (4): 247~251. 王兆, 应康, 林盛榕, 吴海, 谢毅, 毛裕民. 一条KRAB型锌指蛋白全长新基因的克隆与功能初探. *遗传*, 2000, 22 (4): 247~251.
- [27] Deuschle U, Meyer W K, Thiesen H J. Tetracycline-reversible silencing of eukaryotic promoters. *Mol Cell Biol*, 1995, 15: 1907~1914
- [28] Kuhnel F, Zender L, Wirth T, Schulte B, Trautwein C, Manns M, Kubicka S. Tumor-specific adenoviral gene therapy: transcriptional repression of gene expression by utilizing p53-signal transduction pathways. *Cancer Gene Ther*, 2004, 11: 28~40. [\[DOI\]](#)
- [29] Reynolds L, Ullman C, Moore M, Isalan M, West M J, Clapham P, Klug A, Choo Y. Repression of the HIV-1 5' LTR promoter and inhibition of HIV-1 replication by using engineered zinc-finger transcription factors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 1615~1620. [\[DOI\]](#)
- [30] Chan D, Wilson T J, Xu D, Cowdery H E, Sanji E, Hertzog P J, Kola I. Transformation induced by Ewing's sarcoma associated EWS/FLI-1 is suppressed by KRAB/FLI-1. *Br J Cancer*, 2003, 88: 137~145. [\[DOI\]](#)
- [31] Yaghmai R, Cutting G R. Optimized regulation of gene expression using artificial transcription factors. *Mol Ther*, 2002, 5: 685~694. [\[DOI\]](#)
- [32] Fredericks W J, Ayyanathan K, Herlyn M, Friedman J R, Rauscher F J 3rd. An engineered PAX3-KRAB transcriptional repressor inhibits the malignant phenotype of alveolar rhabdomyosarcoma cells harboring the endogenous PAX3-FKHR oncogene. *Mol Cell Biol*, 2000, 20: 5019~5031. [\[DOI\]](#)
- [33] Lund C V, Blancafort P, Popkov M, Barbas C F 3rd. Promoter-targeted phage display selections with preassembled synthetic zinc finger libraries for endogenous gene regulation. *J Mol Biol*, 2004, 340(3):599~613. [\[DOI\]](#)
- [34] Bellefroid E J, Poncelet D A, Lecocq P J, Revelant O, Martial J A. The evolutionarily conserved Kruppel-associated box domain defines a subfamily of eukaryotic multifingered proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88:3608~3612. [\[DOI\]](#)