

综述 ·

Sp1 和 Sp3 介导的转录调控

薛丽香, 翁默, 吴军峰, 张宗玉, 童坦君*

(北京大学医学部生物化学与分子生物学系, 北京大学衰老研究中心, 北京 100083)

摘要 基本转录因子 Sp1 和 Sp3 对转录调控区 GC 盒有很强的亲和力, 参与几乎所有细胞功能, 包括细胞增殖、凋亡、分化和新生物的转化。但在同一细胞中 Sp1 和 Sp3 对不同基因的作用并不相同, 二者对基因特异性的转录调控是 Sp1 和 Sp3 研究领域的重要问题。近年来发现, Sp1 和 Sp3 自身表达水平、结合的靶序列、磷酸化、糖基化等翻译后修饰, 其他蛋白质的结合以及染色质结构与修饰等方面均可影响 Sp1 和 Sp3 的转录活性。本文从 Sp1 和 Sp3 蛋白参与转录调节的机制以及影响其基因特异性转录活性的诸方面因素这两大侧面, 介绍了近年来的最新进展。

关键词 Sp1; Sp3; GC 盒; 转录调节

中图分类号 Q78

Mechanism of Transcription Regulation Mediated by Sp1 and Sp3

XUE Li-Xiang, WENG Mo, WU Jun-Feng, ZHANG Zong-Yu, TONG Tan-Jun*

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Peking University Health Science Center,
Peking University Research Center on Aging, Beijing 100083, China)

Abstract Transcriptional factors Sp1 and Sp3 have a strong affinity to GC-box which is existed in the regulatory regions of genes and involved in many biological process such as cell proliferation, apoptosis, differentiation and transformation. However, the effects of Sp1 and Sp3 on the different genes in the same cell are different. The gene-specific transcription regulation is the key point in the research field of Sp1 and Sp3. It was found that the expression level, the target sequence, post-translation modification such as glycosylation and phosphorylation, some proteins and the structure and modification of chromosome can influence the transcription activity of Sp1 and Sp3. This review addressed briefly the mechanism of transcription regulation involved in Sp1 and Sp3 and the several important aspects such as modification affecting the gene-specific transcription activity have been emphasized.

Key words Sp1; Sp3; GC-box; transcription regulation

Sp 蛋白家族是一类进化上高度相关的转录因子, 目前发现该家族含有 8 个成员(分别命名为 Sp1 ~ Sp8)。它们的同源序列为 C 端 3 个串联的 C_{ys}₂ H_{is}₂ 型锌指结构域。该结构域使家族成员以不同的亲和力特异性地识别 GC 盒 (GGGCCGGG) 与 GT 盒 (GGTGTGGG)^[1], 从而参与多种基因的转录调控。在 Sp 家族中, Sp1 与 Sp3 蛋白在多种组织中广泛表达, 结构最为相似但功能迥然不同。

GC 盒存在于多种管家基因、组织特异性基因、可诱导基因和病毒基因的转录调控区, 包括启动子、增强子和 CpG 岛。Sp1 和 Sp3 对 GC 盒有很强的亲和力, 是众多基因的基本转录因子, 参与几乎所有细胞功能, 包括细胞增殖、凋亡、分化和新生物的转化。

Sp1 与 Sp3 的 DNA 结合结构域有 90% 同源性。体外结合实验也证实, Sp1 和 Sp3 对多种基因调控序列中的 GC 盒有着相似的亲和力, 但二者的生理功能却相差甚远^[2]。这一现象引起了学者的关注。本文对近年来关于 Sp1 和 Sp3 蛋白参与转录调节的机制及

收稿日期: 2005-06-29, 接受日期: 2005-10-17

国家自然科学基金资助项目 (No. 30500082)

* 联系人 Tel: (010) 82801454, Fax: (010) 82802931

E-mail: xlxttjt99@163.com

Received: June 29, 2005; Accepted: October 17, 2005

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 30500082)

* Corresponding author Tel: (010) 82801454, Fax: (010) 82802931

E-mail: xlxttjt99@163.com

对其基因特异性转录调节方面的最新进展加以总结归纳,以期对这两者的认识进一步加深与拓展。

1 Sp1、Sp3 转录调节的机制

Sp1 和 Sp3 的结合序列——GC/GT 盒常以多拷贝形式分布于基因的启动子和/或增强子中。Sp1 和 Sp3 通过结合这些基因调控区的 GC/GT 盒以及与其他蛋白质相互作用,从而发挥对基因转录的增强或抑制作用^[3]。其具体机制可归纳为以下几方面:

1.1 招募基本转录装置蛋白

Sp1 可直接与转录起始复合物中的一些蛋白相互作用,从而通过招募基本转录装置或促进其装配而激活基因转录。Sp1 可通过谷氨酸富集区或 C 末端结构域与转录起始复合物中的 TFIIID 复合物相互作用^[4]。TFIIID 复合物由多亚基组成,Sp1 可与其中的 TBP(TATA-box binding protein)和至少 1 种果蝇和 2 种人 TAFs(TBP associated factors)相互作用——dTAF()110, hTAF()130 和 hTAF()55。TAFs 非基本转录所必需,但却是介导多种转录因子及增强子转录激活作用的必需因子。

除 TAFs 外,Sp1 的转录激活作用还需要 CRSp/Med 复合物(cofactor required for Sp1/mediator)。CRSp 可介导多种增强子结合因子和核心转录装置之间的相互作用,Sp1 是最早发现与 CRSp/Med 结合的转录因子。CRSp 的某些亚基与其它复合物共用,另一些则为 CRSp 独有。该复合物亚基间的重组可能是实现转录激活作用基因特异性的机制^[5]。

1.2 改变染色质修饰和染色体结构

一个被普遍接受的模型认为,在启动子处,Sp1 和 Sp3 可同时招募组蛋白乙酰化酶和去乙酰化酶来实现对该处组蛋白的乙酰化状态的快速动态调节,从而激活或抑制基因的表达。在角化细胞的分化过程中,Sp1 通过招募 p300/CBP 而激活 loricrin 的表达^[6]。在激素依赖的乳腺癌细胞中,被 Sp1 和 Sp3 招募的 HDAC1/2 可与蛋白激酶 CK2 相结合并被后者磷酸化,去乙酰化酶活性提高,从而抑制基因的表达^[7]。在雌二醇对 MCF-7 乳腺癌细胞 TFF1 启动子的调节中,雌激素受体水平增高,Sp1 从复合物中被清除,虽然 HDAC 仍结合于启动子,但组蛋白 3 和 4 的乙酰化程度增高,基因被激活^[8]。

还有报道认为,Sp1 和 Sp3 可能与染色质重塑复合体 SWI/SNF 家族的成员相互作用,从而通过改变染色质的可接近性来调节基因的转录^[9]。

Sp1 还被发现具有边界活性(boundary activity),

能结合于人 球蛋白基因座^[10],从而阻滞异染色质结构的扩布,维持基因的转录活性状态。

1.3 引发 DNA loop 的形成

对于含有多拷贝 Sp1 和 Sp3 结合位点的调控序列,Sp1 可通过 D 结构域形成多聚体而拉近相离甚远的 DNA 序列,使 DNA 形成环形(loop),协同激活靶基因的表达^[11]。扫描透射电镜证明:Sp1 首先形成 4 聚体,其后多个 4 聚体聚集于 DNA 结合位点。这种高度组织的多聚体起到了浓集蛋白质相互作用位点的作用,从而提高了局部转录因子的浓度。

虽然 Sp1 与 Sp3 都具有参与引发多聚体的 D 结构域形成,但尚未发现 Sp3 可形成多聚体^[1]。

2 Sp1/Sp3 转录活性的调节

Sp1 和 Sp3 的结合位点存在于多种基因的调控序列,因而参与很多相应的生物学过程。Sp1 被认为是家族中最强的转录激活因子,Sp3 在多数情况下是转录抑制因子,但在少数其他情况下,Sp1 和 Sp3 可起到与此相反的作用。因此,Sp1 和 Sp3 的转录活性必受到严格的调节,以实现基因表达的时空特异性。

2.1 结合的 DNA 序列不同,导致结合的亲和力变化

Sp1 和 Sp3 结合位点——GC 盒的共有序列是 GGCGGG。对变异序列的分析发现,对于裸露 DNA, A 或 T 替换共有序列中间的 C 将使亲和力分别降低 3 和 6 倍,而 G 对中间 C 的替换将使 Sp1 的结合降低 30 倍^[12]。

2.2 表达水平的不同,对靶基因的调控作用不同

大量报道显示,Sp1 和 Sp3 及其异构体的表达水平或它们的相对表达水平将影响对靶基因的表达调控。在发育过程中,Sp1 的表达随细胞类型而异,在许多完全分化的细胞中表达下调。有报道显示,在乳腺癌 HBL-100 细胞中,Sp1 的表达水平在 G1 期最高^[13],但在 MCF-7 细胞中,其表达水平在整个细胞周期维持不变。因此,Sp1 表达随细胞周期的变化是否依赖于细胞类型还有待进一步探讨。

Sp1 与 Sp3 的比例变化在多种基因表达的调控中起重要作用。在大多数报道中,Sp3 与 Sp1 比值的下降诱导基因表达,比值增高抑制基因的表达。如在 Caco-2 细胞的分化过程中,Sp3 与 Sp1 比值的降低将诱导 MAO-B 的表达^[14];而在白介素 1-beta 下调二型胶原的表达,即是通过增加 Sp3 表达同时降低 Sp1 的表达来实现的^[15]。

在多数哺乳动物细胞中, Sp1 只有一种表达产物, 而啮齿类动物 Sp1 mRNA 则存在可变剪接体, 即在精子的发生过程中产生 N 端截断的蛋白^[16]. 该蛋白因缺少谷氨酸富集区 A 和丝/苏氨酸富集区而丧失了对单结合位点启动子的转录激活功能.

与 Sp1 在大多数情况下起转录激活作用不同, 将 Sp3 作为激活因子的报道略少于其作为抑制因子的报道, 这可能与 Sp3 的两个异构体有关. 除全长 Sp3 外, 由于转录起始点的不同, 所有哺乳动物细胞和组织都表达两种短型 Sp3, 这种短型 Sp3 缺少谷氨酸富集区 A, 因此, 在已知的报道中均起转录抑制作用^[17]. 目前认为, 这 3 种异构体的相对水平与细胞的分化有关.

2.3 其他蛋白质因子对 Sp1 和 Sp3 活性的影响

多种蛋白质因子可参与调节 Sp1 和 Sp3 的转录调节活性, 多数可与 Sp1 和 Sp3 直接或间接相互作用^[12] (Table 1), 其影响方式可归纳为两方面:

2.3.1 对 Sp1 和 Sp3 DNA 结合活性的调节

Table 1 Factors physically interacted with Sp1 and Sp3

Factors and domains	Sp1/Sp3 domain	Reference
hTAF 130central glutamine-rich regions	Sp1 activation domains A and B	Saluja D <i>et al.</i> <i>Mol Cell Biol</i> , 1998, 18 (10):5734 ~ 5743
dTAF 110	Sp1/Sp3 activation domains A and B	Hagen G <i>et al.</i> <i>EMBO J</i> , 1994, 13 (16):3843 ~ 3851
TAF 55 glutamine-rich regions	Sp1 DNA binding domain	Chiang C M <i>et al.</i> <i>Science</i> , 1995, 267 (5197):531 ~ 536
TBP C-terminal	Sp1/Sp3 activation domains A and B	Torigoe T <i>et al.</i> <i>Nucleic Acids Res</i> , 2003, 31 (15):4523 ~ 4530
IE-2	Sp1 C-terminal	Kim J M <i>et al.</i> <i>Biochem Biophys Res Commun</i> , 2000, 269 (2):302 ~ 308
P53	Sp1	Ohlsson C <i>et al.</i> <i>Endocrinology</i> , 1998, 139 (3):1101 ~ 1107
E2F N-terminal	Sp1 C-terminal	Karlseder J <i>et al.</i> <i>Mol Cell Biol</i> , 1996, 16 (4):1659 ~ 1667
KLF6	Sp1 C-terminal	Botella L M <i>et al.</i> <i>Blood</i> , 2002, 100 (12):4001 ~ 4010
YY1 C-terminal 83 residues	Sp1 C-terminal	Lee J S <i>et al.</i> <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> , 1993, 90 (13):6145 ~ 6149
AR DNA-binding domain	Sp1	Lu S <i>et al.</i> <i>Mol Endocrinol</i> , 2000, 14 (5):753 ~ 760
NF- κ B	Sp1 DNA binding domain	Chapman N R <i>et al.</i> <i>J Biol Chem</i> , 2000, 275 (7):4719 ~ 4725
ER F domain	Sp1 DNA binding domain	Kim K <i>et al.</i> <i>Mol Endocrinol</i> , 2003, 17 (5):804 ~ 817
P300 acetyltransferase region	Sp1 DNA binding domain	Suzuki T <i>et al.</i> <i>Genes Cells</i> , 2000, 5 (1):29 ~ 41
Smad	Sp1	Datta P K <i>et al.</i> <i>J Biol Chem</i> , 2000, 275 (51):40014 ~ 40019
TAFI	Sp1 DNA binding domain	Suzuki T <i>et al.</i> <i>J Biol Chem</i> , 2003, 278 (31):28758 ~ 28764
HDAC1	Sp1 C-terminal	Doetzlhofer A <i>et al.</i> <i>Mol Cell Biol</i> , 1999, 19 (8):5504 ~ 5511

2.4 翻译后修饰对 Sp1 和 Sp3 转录调节活性的影响

作为转录因子, 其翻译后的修饰对于其后续发挥转录调节功能起着重要的作用, 下面通过 Sp1 和 Sp3 的几种翻译后修饰形式, 来分析这一方式对其的影响.

有些蛋白因子通过与 Sp1 和 Sp3 竞争结合 DNA 而调节 Sp1 和 Sp3 对某一基因的转录活性. 如 Egr-1 取代 Sp1 和 Sp3 结合于 DNA 从而诱导血小板生长因子 A 链的表达^[18].

另有一些蛋白因子可通过结合于 Sp1 和 Sp3 改变 Sp1 和 Sp3 对 DNA 的亲合力, 进而促进或阻碍 Sp1 和 Sp3 的转录调控活性. 如 C-Myc 蛋白可结合于 Sp1 和 Sp3 的锌指结构域并导致不依赖于 HDAC 的 p21 转录抑制^[19]. 在 TGF β (transforming growth factor β) 诱导基因表达中, smad2, 3, 4 直接或间接地与 Sp1 相互作用形成复合体, 增加了 Sp1 与 DNA 的亲合力.

2.3.2 调节 Sp1 和 Sp3 与染色质修饰因子的结合

p53 蛋白可与 HDAC 竞争性地结合于 Sp1 和 Sp3 的 C 端. 当细胞增殖时, HDAC 被 Sp1 招募于 p21 启动子, 抑制其表达; 当出现 DNA 损伤时, p53 表达升高取代结合于 Sp1 的 HDAC, p21 启动子组蛋白乙酰化增加, 表达上调^[20].

2.4.1 不同位点的磷酸化导致 Sp1 转录调节活性的不同

磷酸化可以快速调节蛋白质的活性. 越来越多的蛋白激酶被发现可在不同情况下对 Sp1 的不同位点磷酸化^[21], 进而对应着这些激酶所参与的信号传导通路. 换言之, 说明有多条信号传导通路都可能通

过改变 Sp1 活性来调节基因的转录,而不同位点的磷酸化及其组合则是导致 Sp1 在不同通路中发挥不同功能的原因之一。

发生于谷氨酸富集区(转录激活结构域)的磷酸化通常增强相应通路中 Sp1 对靶基因的转录激活作用^[22]。D 结构域参与 Sp1 多聚体的形成,其内部磷酸化位点的突变可减弱 Sp1 的转录调节活性。而锌指结构内的磷酸化则减弱 Sp1 对 DNA 的亲和力,进而降低转录活性。

2.4.2 Sp1 的糖基化介导 Sp1 的降解

O 连接 N 乙酰葡萄糖基(O-GlcNAc)是一种与磷酸基相似的化学修饰基团,它通过共价键与丝/苏氨酸的羟基相连接,在核蛋白与胞浆蛋白中起到转录后修饰作用。Sp1 有多个 O-GlcNAc 修饰位点,Sp1 的糖基化可激活或抑制靶基因的转录。其机制可能有:O-GlcNAc 阻碍 Sp1 与 TAF 的结合;干扰其他共价修饰酶,如磷酸激酶,使其接近并修饰 Sp1 蛋白;影响 Sp1 的降解。糖基化介导的 Sp1 降解可能在细胞对葡萄糖供给的反应中发挥作用^[23]。当葡萄糖水平较高时,O-GlcNAc-Sp1 增加;在饥饿状态下 Sp1 糖基化减少并伴随降解增多,从而导致一系列基因表达的变化。至今尚缺乏对 Sp3 糖基化的研究。

2.4.3 Sp3 的乙酰化阻碍类泛素化,苏素化导致 Sp3 转录激活作用显著下降

Sp3 的抑制性结构域的序列为 IKEE,其中的赖氨酸(K539)可发生苏素化(sumoylation, small ubiquitin-related modification)和乙酰化 2 种修饰,这与 Sp3 的转录抑制活性密切相关。在果蝇 SL2 细胞(不表达 Sp1 和 Sp3)的瞬时转染实验中,K539 的突变使 Sp3 从弱的激活因子变为一个强的激活因子^[24]。

苏素化是一种与泛素化反应途径类似而功能截然不同的转录后修饰。它在蛋白质定位、转录调控、DNA 复制等多种生物学过程中发挥重要作用。Sp3 的苏素化可导致 Sp3 转录激活作用显著的下降或消失。苏素化影响 Sp3 的核定位:苏素化的 Sp3 聚集于核周或核内特定位点;失去苏素化的 Sp3 则弥散分布于核内^[25]。

组蛋白乙酰基转移酶 P300 可在同一位点 K539 将 Sp3 乙酰化。当抑制性结构域从 IKEE 突变为 IKEA 或 IKED 时,苏素化被阻碍而乙酰化位点仍被保留,这使得 Sp3 成为一个非常强的转录激活因子。虽然突变后乙酰化是否能进行尚有待确证,但仍从一定程度上说明是苏素化而非乙酰化介导了 Sp3 的转录抑制功能。

一个可能的模型是乙酰化的作用会阻碍苏素化。一个报道指出 HDAC 抑制剂 TSA 可使 Sp3 对 TGFII 型受体基因的转录激活作用大大增加^[26]。但由于抑制被 Sp3 招募于启动子的 HDAC 活性亦可激活靶基因,因此尚有待实验证实该转录激活与 Sp3 的乙酰化程度增加是否直接相关。

至今尚未有关 Sp1 苏素化的报道。用 HDAC 抑制剂可使原位 Sp1 乙酰化增加,但与 Sp3 类似,乙酰化与转录激活作用的直接联系尚有待证明。

2.5 染色质的修饰和结构对 Sp1 和 Sp3 转录调节活性的影响

由于 Sp1 和 Sp3 的 DNA 结合序列 GC/GT 盒也是 DNA 甲基化的作用位点,因此可以想象,在 Sp1 和 Sp3 通过招募染色质修饰或重塑因子来改变染色质状态的同时,后者反过来也可以影响 Sp1 和 Sp3 的转录调节活性。

电泳迁移实验(EMSA)证明,虽然 Sp1 和 Sp3 结合位点内部的甲基化状态并不影响 Sp1 和 Sp3 的结合活性,但该位点附近 DNA 的高甲基化显著地降低了 Sp1 和 Sp3 对结合位点的亲和力^[27]。

Sp1 可结合于核小体 DNA,但亲和力低于裸露 DNA,结合位点越接近核小体中部,亲和力越低。Sp1 对包装为核小体结构的 SV40 早期启动子的亲和力低于裸露 DNA 约 10~20 倍。

3 结语

Sp1 和 Sp3 结合位点广泛存在,但在同一细胞中 Sp1 和 Sp3 对不同基因的作用并不相同。其基因特异性的实现是 Sp1 和 Sp3 研究的重要问题。此外,Sp1 和 Sp3 的生理功能,即与某些生物学过程如细胞分化、衰老、肿瘤发生的直接联系尚有待进一步的系统研究,Sp1 和 Sp3 活性的调节则是理解这些问题的关键。

参考文献 (References)

- 1 Yu B, Datta P K, Bagchi S. Stability of the Sp3-DNA complex is promoter specific: Sp3 efficiently competes with Sp1 for binding to promoters containing multiple Sp-sites. *Nucleic Acids Res*, 2003, **31** (18):5368~5376
- 2 Yang X, Su K, Roos M D, Chang Q, Paterson A J, Kudlow J E. O-linkage of N-acetylglucosamine to Sp1 activation domain inhibits its transcriptional capability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(12):6611~6616
- 3 Hagen G, Muller S, Beato M, Suske G. Sp1-mediated transcriptional activation is repressed by Sp3. *EMBO J*, 1994, **13**(16):3843~3851
- 4 Emili A, Greenblatt J, Ingles CJ. Species-specific interaction of the

- glutamine-rich activation domains of Sp1 with the TATA box-binding protein. *Mol Cell Biol*, 1994, **14**(3):1582~1593
- 5 Taatjes D J, Tjian R. Structure and function of CRSp/Med2; a promoter-selective transcriptional coactivator complex. *Mol Cell*, 2004, **14**(5):675~683
- 6 Jang S I, Steinert P M. Loricrin expression in cultured human keratinocytes is controlled by a complex interplay between transcription factors of the Sp1, CREB, AP1, and AP2 families. *J Biol Chem*, 2002, **277**(44):42268~42279
- 7 Sun J M, Chen H Y, Momiwa M, Eitchfield D W, Seto E, Davie J R. The transcriptional repressor Sp3 is associated with CK2-phosphorylated histone deacetylase 2. *J Biol Chem*, 2002, **277**(39):35783~35786
- 8 Sun J M, Spencer VA, Li L, Yu Chen H, Yu J, Davie J R. Estrogen regulation of trefoil factor 1 expression by estrogen receptor alpha and Sp proteins. *Exp Cell Res*, 2005, **302**(1):96~107
- 9 Lu F, Zhou J, Wiedmer A, Madden K, Yuan Y, Lieberman P M. Chromatin remodeling of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus ORF50 promoter correlates with reactivation from latency. *J Virol*, 2003, **77**(21):11425~11435
- 10 Ishii K, Laemmli U K. Structural and dynamic functions establish chromatin domains. *Mol Cell*, 2003, **11**(1):237~248
- 11 Nakatsukasa T, Shiraiishi Y, Negi S, Imanishi M, Futaki S, Sugiura Y. Site-specific DNA cleavage by artificial zinc finger-type nuclease with cerium-binding peptide. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **330**(1):247~252
- 12 Li L, He S H, Sun J M, Davie J R. Gene regulation by Sp1 and Sp3. *Biochem Cell Biol*, 2004, **82**(4):460~471
- 13 Grinstein E, Jundt R, Weinert L, Wernet P, Royer H D. Sp1 as G cell cycle phase specific transcription factor in epithelial cells. *Oncogene*, 2002, **21**(10):1485~1492
- 14 Wong W K, Chen K, Shih J C. Decreased methylation and transcription repressor Sp3 up-regulated human monoamine oxidase (MAO) B expression during Caco-2 differentiation. *J Biol Chem*, 2003, **278**(38):36227~36235
- 15 Chadjichristos C, Ghayor C, Kypriotou M, Martin G, Renard E, Alakokko L. Sp1 and Sp3 transcription factors mediate interleukin-1 beta down-regulation of human type collagen gene expression in articular chondrocytes. *J Biol Chem*, 2003, **278**(41):39762~39772
- 16 Gollner H, Bowman P, Mangold M, Karis A, Braun H, Rohner I, Del Rey A, Besedovsky H O, Meinhardt A, van den Broek M, Cutforth T, Grosveld F, Philipsen S, Suske G. Complex phenotype of mice homozygous for a null mutation in the Sp4 transcription factor gene. *Genes Cells*, 2001, **6**(8):689~697
- 17 Segura J A, Donadio A C, Lobo C, Mates J M, Marquez J, Alonso F J. Inhibition of glutaminase expression increases Sp1 phosphorylation and Sp1/Sp3 transcriptional activity in Ehrlich tumor cells. *Cancer Lett*, 2005, **218**(1):91~98
- 18 Al-Sarraj A, Day R M, Thiel G. Specificity of transcriptional regulation by the zinc finger transcription factors Sp1, Sp3, and Egr-1. *J Cell Biochem*, 2005, **94**(1):153~167
- 19 Cartel A L, Shchors K. Mechanisms of c-myc-mediated transcriptional repression of growth arrest genes. *Exp Cell Res*, 2003, **283**(1):17~21
- 20 Lagger G, Doetzlhofer A, Schuettengruber B, Haidweger E, Simboeck E, Tischler J, Chiocca S, Suske G, Rotheneder H, Wintersberger E, Seiser C. The tumor suppressor p53 and histone deacetylase 1 are antagonistic regulators of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21/WAF1/CIP1 gene. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(8):2669~2679
- 21 Chu S J, Thomas J. Sp1: Regulation of gene expression by phosphorylation. *Gene*, 2005, **348**:1~11
- 22 Milanini-Mongiati J, Bouyssegur J, Pages G. Identification of two Sp1 phosphorylation sites for p42/p44 mitogen-activated protein kinases: their implication in vascular endothelial growth factor gene transcription. *J Biol Chem*, 2002, **277**(23):20631~20639
- 23 Majumdar G, Wright J, Markowitz P, Martinez-Hernandez A, Raghov R, Solomon SS. Insulin stimulates and diabetes inhibits O-linked N-acetylglucosamine transferase and O-glycosylation of Sp1. *Diabetes*, 2004, **53**(12):3184~3192
- 24 Sapetschnig A, Rischitor G, Braun H, Doll A, Schergaut M, Melchior F, Suske G. Transcription factor Sp3 is silenced through SUMO modification by PIAS1. *EMBO J*, 2002, **21**(19):5206~5215
- 25 Ross S, Best J L, Zon L I, Gill G. SUMO-1 modification represses Sp3 transcriptional activation and modulates its subnuclear localization. *Mol Cell*, 2002, **10**(4):831~842
- 26 Ammanamanchi S, Freeman J W, Brattain M G. Acetylated Sp3 is a transcriptional activator. *J Biol Chem*, 2003, **278**(37):35775~35780
- 27 Zhu W, Srinivasan K, Dai Z, Duan W, Druhan L J, Ding H. Methylation of adjacent CpG sites affects Sp1/Sp3 binding and activity in the p21(Cip1) promoter. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(12):4056~4065