

· 综 述 ·

# 锌指蛋白家族转录因子 ZKSCAN3 的生物功能及其作用机制的研究进展

李文芳,徐建雄,苏正定\*

(新疆大学药学院(药物研究所),生命科学与技术学院,新疆 乌鲁木齐 830046)

**摘要:** [背景] ZKSCAN3 是一种具有锌指结构的转录因子,属于 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> 类锌指蛋白家族,其结构包含 KRAB 结构域、SCAN 结构域以及锌指结构域。它在调控细胞的生长、移动、血管生成和蛋白质分解等过程中发挥重要作用。ZKSCAN3 通过与染色体 DNA 上的特定序列相互作用,影响下游基因的活性,从而对细胞的增殖、分裂和信号传递过程产生调节作用。[进展] 在肿瘤细胞中,ZKSCAN3 被证实调控重要的基因表达,并在直肠癌、前列腺癌、骨髓瘤等多种肿瘤的发展、转移和病理发生过程中发挥重要作用。过表达 ZKSCAN3 可促进肿瘤细胞生长,而敲除其编码基因则导致细胞生长停滞、衰老加速;同时,作为自噬转录抑制因子,抑制相关基因表达。ZKSCAN3 还调控干细胞衰老,增强基因组稳定性。此外,ZKSCAN3 平衡体液免疫应答是 B 细胞负调控因子。[展望] ZKSCAN3 作为一种重要的转录因子,尽管在肿瘤细胞增殖、衰老调控以及体液免疫应答等过程中的作用已被广泛研究,但仍有许多未知的机制需要进一步探究。另外,ZKSCAN3 作为基因治疗靶点虽有潜力,但需要进一步研究其在不同状态下的作用机制,以实现精确调控和治疗应用。未来的研究将进一步揭示 ZKSCAN3 的更多生物功能及其作用机制,为相关疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。

**关键词:** ZKSCAN3;生物功能;作用机制;锌指蛋白

中图分类号:Q71

文献标志码:A

文章编号:0438-0479(2025)05-0747-12

## Research progress on the biological functions and mechanisms of zinc finger protein family transcription factor ZKSCAN3

LI Wenfang, XU Jianxiong, SU Zhengding\*

(School of Pharmaceutical Sciences, Institute of Materia Medica, College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, China)

**Abstract:** [Background] ZKSCAN3 is a zinc finger transcription factor located on chromosome 6 (6p22.1), belonging to the C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-type zinc finger protein family. Its structure comprises a KRAB domain, a SCAN domain, and zinc finger motifs, which confer diverse biological functions. As the primary transcriptional repressor of autophagy, silencing ZKSCAN3 induces autophagy and enhances lysosomal biogenesis, processes critical for cellular homeostasis. ZKSCAN3 also plays significant roles in regulating cellular growth, motility, angiogenesis, and protein catabolism. Specifically, it maintains heterochromatin stability by interacting with nuclear envelope proteins and heterochromatin-associated proteins. This interaction enhances genomic stability and suppresses the expression of repetitive elements, which is essential for preserving stable gene expression and preventing aberrant gene activation. Furthermore, ZKSCAN3 modulates cellular proliferation, division, and signaling pathways by binding to specific sequences on chromosomal DNA.

收稿日期:2024-12-23 录用日期:2025-04-28

基金项目:国家自然科学基金(32471260);2024 级校级大学生创新创业计划项目(XJU-SRT-24095)

\* 通信作者:james\_su@xju.edu.cn

引文格式:李文芳,徐建雄,苏正定. 锌指蛋白家族转录因子 ZKSCAN3 的生物功能及其作用机制的研究进展[J]. 厦门大学学报(自然科学版),2025,64(5):747-758.

Citation: LI W F, XU J X, SU Z D. Research progress on the biological functions and mechanisms of zinc finger protein family transcription factor ZKSCAN3[J]. J Xiamen Univ Nat Sci, 2025, 64(5): 747-758. (in Chinese)



thereby influencing the activity of downstream genes. **[Progress]** ZKSCAN3 participates in diverse cellular regulations, playing critical roles in multiple physiological processes through direct or indirect modulation of gene expression, epigenetic modifications, and cellular signaling pathways. However, its functions vary across cell types, involving B-cell function, erythropoiesis, stem cell homeostasis, cardiomyocyte remodeling, autophagy regulation, and metabolic balance. Specifically, ZKSCAN3 exerts a crucial balancing effect on humoral immune responses and may act as a negative regulator of B-cell function. ZKSCAN3 gene knockout mice exhibit increased plasma cell numbers. Additionally, ZKSCAN3 expression is downregulated in mesenchymal stem cells (MSCs) derived from patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome, replicatively senescent MSCs, and primary MSCs isolated from elderly individuals, suggesting a potential link to aging regulation. Further studies demonstrate that ZKSCAN3 delays human stem cell senescence in an autophagy-independent manner by stabilizing interactions between nuclear envelope proteins and heterochromatin, thereby enhancing genomic stability and suppressing repetitive element expression. In addition to its role in normal cells, the biological functions of ZKSCAN3 in tumor cells have also garnered significant attention. In cancer, ZKSCAN3 regulates critical gene expression programs and plays important roles in the development, metastasis, and pathogenesis of various tumors, including hepatocellular carcinoma, gastric cancer, breast cancer, cervical cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, bladder cancer, epithelial ovarian cancer, and multiple myeloma. Overexpression of ZKSCAN3 promotes tumor cell growth, while its knockout leads to growth arrest and accelerated senescence. Moreover, ZKSCAN3 represses a suite of genes associated with autophagy and lysosomal biogenesis. Beyond oncology, the role of ZKSCAN3 in other pathological processes is widely recognized. It influences disease progression in Parkinson's disease, spinal and bulbar muscular atrophy, acute pancreatitis, acute lung injury, and sepsis by regulating autophagy-lysosomal function, inflammatory responses, and cell death pathways. **[Perspective]** As a critical transcription factor, ZKSCAN3 has been extensively studied for its roles in tumor cell proliferation, senescence regulation, and humoral immune responses. Nevertheless, numerous underlying mechanisms remain to be elucidated. Future research should focus on developing precisely targeted therapeutics against ZKSCAN3 and exploring its influence on tumor cell survival through the regulation of processes such as apoptosis and autophagy. Furthermore, in-depth investigation into the specific mechanisms of ZKSCAN3 in different cancer types, including its regulation of cellular proliferation, migration, and invasion, is warranted. Elucidating its interactions with other signaling pathways and assessing its potential to enhance cancer therapeutic efficacy are also key research priorities. Although progress has been made in studying ZKSCAN3 in tumor cell lines and model organisms, its biological functions in diploid cells, such as normal human stem cells, require further exploration. Specific mechanisms, including the potential impact of ZKSCAN3 on erythrocyte survival equilibrium via its regulation of *Tiam1* gene transcription and its putative role in modulating B-cell function, remain poorly defined. The interactions between ZKSCAN3 and transcription factors such as TFE3 and TFEB, and their functional consequences, represent another critical area for future research. Therefore, while ZKSCAN3 holds promise as a therapeutic target for gene therapy, a deeper understanding of its mechanisms of action across different physiological states is essential for realizing its therapeutic applications. Future research will unveil the broader biological functions and molecular mechanisms of ZKSCAN3, providing novel insights and approaches for the prevention and treatment of related diseases.

**Keywords:** ZKSCAN3; biological function; functional mechanism; zinc finger protein

锌指蛋白最早发现存在于非洲爪蟾 (*Xenopus laevis*) 软母细胞的转录因子 III A 中, 是一类含有锌指 (ZF) 结构域的转录因子<sup>[1]</sup>. 它们通过锌离子与氨基酸残基的非共价键结合, 形成稳定的 DNA 结合结构域, 对调节生物功能至关重要, 广泛分布于生物体中<sup>[1-2]</sup>. 锌指蛋白可以分为多类, 其中最常见的是 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> 类锌指蛋白、高音谱号锌指蛋白和带状锌指蛋白. ZKSCAN3 是 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> 类锌指蛋白, 能够调节与细胞增殖、迁移、血管新生和蛋白水解相关的基因表达<sup>[3]</sup>. 它通过影响染色体 DNA 特定序列控制下游基因的表达, 从而调节细胞生长、分裂和信号传导<sup>[4-5]</sup>.

本文对 ZKSCAN3 基因和蛋白的基本结构特征, 及其在正常细胞和肿瘤细胞中的功能和作用机制的

研究进展进行综述, 并总结 ZKSCAN3 在其他疾病中的潜在作用, 探讨其作为潜在基因治疗靶点的可能性和面临的挑战, 为后续相关研究提供新思路.

## 1 ZKSCAN3 基因及其编码蛋白结构域的基本特征

ZKSCAN3 位于 6 号染色体上 (6p22.1), 编码含 KRAB 和 SCAN 结构域的锌指转录因子家族成员<sup>[3,6-7]</sup>. KRAB 结构域作为一种高效的转录抑制单元, 通过蛋白-蛋白相互作用与共抑制因子和转录因子结合, 实现依赖于 DNA 结合的转录抑制效果, 并在胚胎发育、细胞分化、细胞转化及细胞周期调控等多个

关键生物过程中起重要作用<sup>[8-10]</sup>. 而关于 SCAN 结构域的研究较少, 有研究发现它是一个高度保守的区域, 通过自我关联或与其他蛋白结合, 达成蛋白之间的相互作用<sup>[11]</sup>; 另有研究认为它参与多种生物学过程, 包括基因表达调控、细胞分化和胚胎发育等, 但确切功能尚未完全阐明<sup>[12-13]</sup>.

ZKSCAN3 基因存在 3 种不同的 mRNA 转录本变体, 如图 1 所示. 变体 1 包含完整的 SCAN、KRAB 及 ZF 结构域的编码信息, 翻译生成较长的蛋白异构体 1, 其 KRAB 结构域可招募 KRAB 相关蛋白 1 (KAP1) 形成抑制复合物(如 SETDB1/HP1), 抑制自噬基因(如 *Map1LC3b*) 和转座子活性, 并在肿瘤中通过激活整合素  $\beta 4$ (ITG $\beta 4$ )/血管内皮生长因子(VEGF) 通路促进增殖、迁移和血管生成. 变体 2 翻译后虽因缺失 KRAB 结构域而无法结合 KAP1, 但仍与变体 1 部分重叠(可编码相同蛋白), 在正常细胞中通过 SCAN 结构域介导蛋白-蛋白相互作用维持稳态, 而在肿瘤中可能通过结合  $\beta$ -catenin 等促癌因子增强侵袭性. 变体 3 翻译后因 ZF 结构域剪接改变导致 DNA 结合特异性偏移, 同时其 5'-非翻译区(5'-UTR) 差异及下游起始密码子的使用使其编码氨基(N) 端截短的蛋白异构体 2, 在肿瘤中靶向 *Cyclin D2* 等基因驱动细胞异常增殖, 而在正常细胞中参与分化或凋亡调控<sup>[11-12, 14]</sup>.

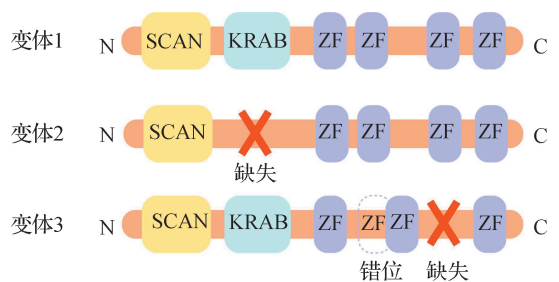


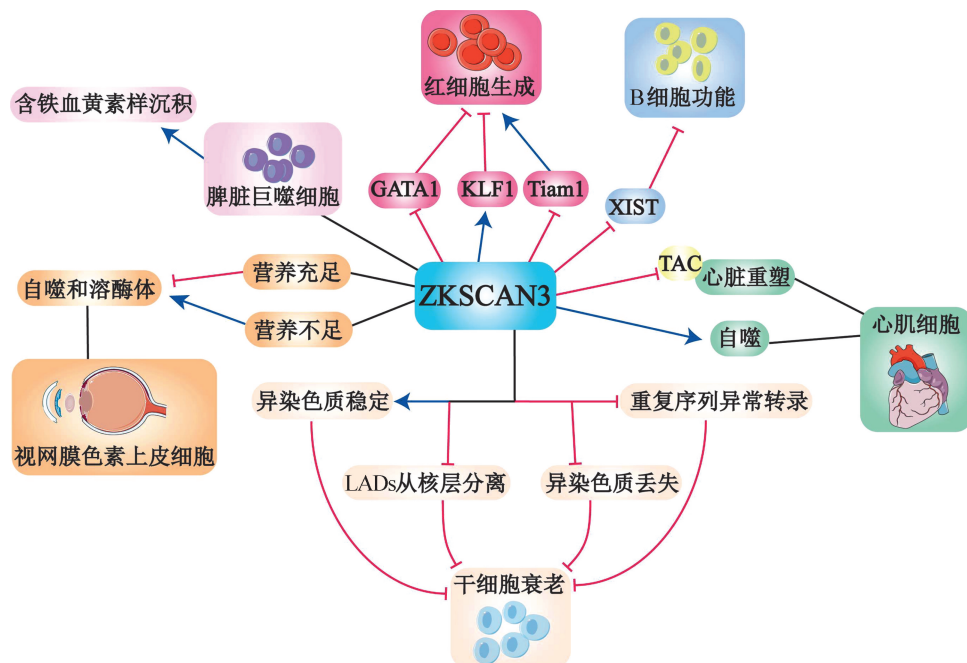
图 1 ZKSCAN3 基因的 mRNA 转录本变体  
Fig. 1 mRNA transcript variants of ZKSCAN3 gene

## 2 ZKSCAN3 在正常细胞中的生物学功能

基于 ZKSCAN3 的基本特征, 其能够参与多种细胞功能的调节. ZKSCAN3 通过直接或间接调控基因表达、表观遗传修饰和细胞信号通路, 在多种生理过程中发挥关键作用; 但其在不同细胞中功能有所差别, 涉及 B 细胞功能、红细胞生成、干细胞稳态、心肌细胞重塑、自噬调控及代谢平衡等(图 2).

### 2.1 对免疫细胞功能的影响

为了探究 ZKSCAN3 对 B 细胞功能的影响, 研究者构建了 ZKSCAN3 基因敲除小鼠模型, 发现这些小



GATA1. GATA 结合蛋白; KLF1. Kruppel 样因子 1; Tiam1. T 淋巴瘤侵袭和转移 1; XIST. X 染色体失活特异转录物; TAC. 横主动脉收缩; LADs. 层相关结构域.

图 2 ZKSCAN3 在多种细胞中的生物学功能

Fig. 2 Biological functions of ZKSCAN3 in a variety of cells

鼠的浆细胞数量增加<sup>[15]</sup>. RNA-seq 和定量 PCR 显示, 模型小鼠脾脏 B 细胞中 XIST 表达上调. XIST 在成人 B 细胞中是持续需要的, 其功能是抑制 X 染色体上的某些免疫相关基因, 这些基因在免疫反应中起着重要作用<sup>[16]</sup>. 进一步研究发现, ZKSCAN3 通过抑制 XIST 表达来负调控浆细胞的发育<sup>[17]</sup>. 这些研究结果表明 ZKSCAN3 通过调节相关基因的表达来影响 B 细胞的功能和免疫反应. 组织特异性分析显示, ZKSCAN3 在性成熟小鼠的肝脏、脾脏、子宫和垂体中高表达, 但 ZKSCAN3 基因敲除后仅脾脏出现病理变化, 表现为含铁血黄素样沉积, 提示其缺失导致巨噬细胞功能异常<sup>[15]</sup>. 因此, ZKSCAN3 一方面通过 XIST 依赖的途径限制 B 细胞过度活化, 另一方面可能在脾脏中通过独立通路维持巨噬细胞功能.

## 2.2 对红细胞生成的影响

ZKSCAN3 除在脾脏中调控巨噬细胞功能外, 对红细胞生成也会有影响. GATA1 和 KLF1 是两种重要的转录因子, 在红细胞生成中发挥关键作用, 调节 GATA1 和 KLF1 的转录活性可影响红细胞的生成<sup>[18-20]</sup>. ZKSCAN3 能直接与 GATA1 基因相互作用并抑制其转录活性, 同时促进 KLF1 基因的表达. ZKSCAN3 基因敲除小鼠模型中, 脾脏中早期和晚期红细胞数量增多, 而骨髓中晚期红细胞数量减少, 结果导致溶血性贫血. 此外, ZKSCAN3 还可与 *Tiam1* 基因启动子结合, 在 DNA 损伤诱导的细胞凋亡中发挥重要作用<sup>[21]</sup>. 由此可见, ZKSCAN3 可能影响红细胞的凋亡. 凋亡过程受到干扰则会导致贫血或其他血液疾病<sup>[18]</sup>. 这些发现揭示了 ZKSCAN3 在红细胞生成中的关键作用, 为贫血等血液疾病治疗提供了新的潜在靶点.

## 2.3 对细胞稳态的影响

干细胞衰竭会削弱成人组织自我更新的能力, 被视为衰老过程中生理功能衰退和老年相关疾病发生的关键因素<sup>[22]</sup>. 在干细胞研究中发现: ZKSCAN3 在人类间充质干细胞(hMSCs)中对抗衰老有重要作用, 且这种作用独立于其自噬功能; ZKSCAN3 在衰老的 hMSCs 中表达下调, 其缺失则会加速细胞衰老; 机制上, ZKSCAN3 维持异染色质稳定性, 防止基因组 LADs 从核层分离和异染色质丢失, 减少重复序列异常转录; ZKSCAN3 过表达能逆转 ZKSCAN3 缺陷型 hMSCs 的早衰表型, 并恢复衰老 hMSCs 的活力; 成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)/CRISPR 相关蛋白 9(Cas9)介导的 ZKSCAN3 基因敲除实验证实其通过表观遗传调控抑制人类胚胎干细胞(hESCs)和

hMSCs 衰老的作用, 为干细胞衰老提供了新见解<sup>[7]</sup>.

## 2.4 对终末分化细胞稳态的影响

ZKSCAN3 在心肌细胞中具有调节自噬和心脏重塑基因转录的作用. 特异性敲除 ZKSCAN3 基因会破坏自噬激活和抑制的平衡, 加剧 TAC 后的心脏重塑; 基因敲除小鼠相较于对照组死亡率增加, 心脏肥大且功能下降; 自噬基因表达因 ZKSCAN3 缺失而减少, 且 TAC 对对照组小鼠的自噬基因表达有抑制作用, 但对基因敲除小鼠无影响<sup>[23]</sup>. 这些发现表明了 ZKSCAN3 在心脏健康和疾病中的重要性.

ZKSCAN3 通过组织特异性机制调控细胞稳态, 这种调控模式在其他终末分化细胞中同样存在. 如在视网膜色素上皮细胞中, ZKSCAN3 作为转录抑制因子, 通过核定位变化动态调控自噬和溶酶体功能; 营养充足时发挥抑制作用, 营养胁迫时则通过 p38 丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号通路介导的核外移位解除抑制作用, 从而促进自噬流和溶酶体活化<sup>[24]</sup>.

类似地, 在果蝇(*Drosophila*)脂肪体中, ZKSCAN3 表达能防止与自噬过程相关的 Motif 1 结合蛋白(M1BP)缺失引起的过早自噬<sup>[24]</sup>. ZKSCAN3 与 M1BP 在果蝇细胞中结合相同的基因组位点, 控制大部分 M1BP 控制的基因, 而脊椎动物细胞中 M1BP 表达能防止 ZKSCAN3 引起的饥饿自噬. ZKSCAN3 和 M1BP 是功能同源物, 通过转录控制代谢基因表达; ZKSCAN3 与 M1BP 共享基因组靶标和调控机制, 通过 RNA 聚合酶 II (Pol II) 暂停控制转录; ZKSCAN3 失调与人类癌症相关, 果蝇模型可用于研究其在代谢、自噬和癌变中的作用<sup>[25]</sup>.

上述研究结果显示出 ZKSCAN3 在正常细胞中的复杂性和多样性, 其在不同类型细胞和组织中发挥不同作用. 随着研究深入, ZKSCAN3 在正常细胞中的生物学功能也将进一步得到阐明, 为发掘它在疾病中的作用奠定基础.

## 3 ZKSCAN3 在肿瘤细胞中的作用机制

在 2008 年, Yang 等<sup>[4]</sup>首次探究了 ZKSCAN3 在肿瘤发展中的功能, 并发现其在结直肠癌中的表达水平较高; 在体外和体内模型中, ZKSCAN3 高表达时会促进肿瘤细胞增殖, 而基因敲除则会引起细胞生长受到抑制和加速细胞衰老<sup>[3-4]</sup>. ZKSCAN3 在结直肠癌、肝细胞癌、胃癌、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、胰腺癌、膀胱癌、上皮性卵巢癌和多发性骨髓瘤等肿瘤中的作用机制<sup>[26]</sup>如图 3 所示, 这为 ZKSCAN3 在肿瘤细胞中

的作用提供了初步证据, 并为未来的癌症治疗提供了潜在的分子靶标。

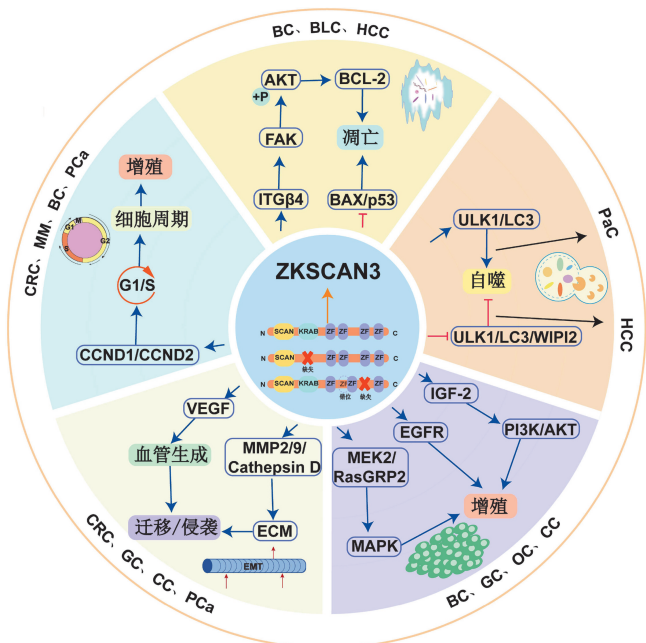


图 3 ZKSCAN3 在肿瘤细胞中的作用机制  
 Fig. 3 Molecular mechanisms of ZKSCAN3 in tumor cells

CRC. 结直肠癌; MM. 多发性骨髓瘤; BC. 乳腺癌; PCa. 前列腺癌; PaC. 胰腺癌; HCC. 肝细胞癌; BLC. 膀胱癌; GC. 胃癌; OC. 卵巢癌; CC. 宫颈癌; FAK. 黏着斑激酶; AKT. 蛋白激酶 B; BCL-2. B 细胞淋巴瘤-2; BAX. BCL-2 相关 X 蛋白; p53. 抑癌蛋白 p53; ULK1. UNC-51 样激酶 1; LC3. 微管相关蛋白 1 轻链 3; PI3K. 磷脂酰肌醇 3-激酶; WIP12. WD 重复域包含蛋白 2; IGF-2. 胰岛素样生长因子-2; EGFR. 表皮生长因子受体; MEK2. 丝裂原活化蛋白激酶激酶 2; RasGRP2. Ras 鸟苷酸释放蛋白 2; MMP. 基质金属蛋白酶; CCND. 细胞周期蛋白 D; ECM. 细胞外基质。

图 3 ZKSCAN3 在肿瘤细胞中的作用机制  
 Fig. 3 Molecular mechanisms of ZKSCAN3 in tumor cells

### 3.1 结直肠癌

锌指蛋白在基因调控中起关键作用, 对人类多种生物学过程有广泛影响, 并在结直肠癌的诊治中显示出巨大潜力<sup>[27]</sup>. ZKSCAN3 具有串联 ZF 结构, 是结直肠癌细胞生长的关键促进因子, 能够结合 DNA 并调节肿瘤相关基因表达. 利用核苷酸库, 发现其识别的 DNA 基序为 KRDGGG, 能显著上调 204 个基因和下调 76 个基因, 包括多个与细胞生长相关的基因<sup>[5]</sup>. 在结肠癌细胞和临床样本中, 无翅型小鼠乳腺肿瘤病毒 (MMTV) 整合位点家族 (WNT) 信号通路的激活通过  $\beta$ -catenin/转录因子 4 (TCF4) 转录复合物直接上调 ZKSCAN3 的表达, 且 ZKSCAN3 的表达水平与  $\beta$ -catenin 的核积累呈正相关<sup>[28]</sup>. ZKSCAN3 在侵袭性细

胞内的表达增加, 并能调节 VEGF 和 ITG $\beta$ 4 等肿瘤生长因子的表达. ITG $\beta$ 4 通过激活 FAK 触发 AKT 信号通路的磷酸化, AKT 的激活进而促进细胞增殖、抑制细胞凋亡, 参与肿瘤的发生和进展<sup>[5, 29]</sup>. ZKSCAN3 还通过 ITG $\beta$ 4/FAK/AKT 信号通路促进结直肠癌细胞的上皮间质转化 (EMT) 和转移潜能, 这一过程受到多种信号通路和转录因子的调控<sup>[28-30]</sup>. 此外, 一项 450 例结直肠癌患者的研究也表明 ZKSCAN3 的高表达与结直肠癌的肝转移相关: 在血清癌胚抗原 (CEA) 水平高的患者中, ZKSCAN3 蛋白的表达升高; 而在血清 CEA 水平正常的患者中, ZKSCAN3 蛋白的表达下降或相当<sup>[29-30]</sup>. 因此, 调节 ZKSCAN3 的活性可能成为一种潜在治疗结直肠癌患者的方法。

### 3.2 肝癌

在肝癌细胞中 EMT 标记物的变化证实了 ZKSCAN3 促进 EMT, 具体来说 N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 和波形蛋白 (vimentin) 及 MMP 表达下降, E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达增加<sup>[29]</sup>. ZKSCAN3 直接与 ITG $\beta$ 4 基因的启动子区域结合, 从而增强 FAK/AKT 信号通路, 而该通路是 EMT 的关键分子驱动机制<sup>[8]</sup>. 微小 RNA 124 (miR-124) 抑制 ZKSCAN3 在肝癌细胞中的表达<sup>[31]</sup>. miR-124 由于在抑制 EMT 和保持上皮细胞完整性方面的作用而受到重视, 它通过靶向 ZKSCAN3, 减少 ZKSCAN3 所介导的致癌作用来抑制肿瘤的发展和转移<sup>[32]</sup>. 另外, 肺转移模型证明 ZKSCAN3 可增强体外细胞的运动、侵袭能力及体内迁移, 通过与 ITG $\beta$ 4 基因的启动子区域相互作用来刺激其表达<sup>[5, 29]</sup>. 自噬是细胞内高度保守的分解代谢过程, 负责降解代谢废物、毒物、异常分子及故障细胞器, 再利用降解产物, 对蛋白质和细胞器质量控制至关重要<sup>[33]</sup>. ZKSCAN3 通过调节自噬和溶酶体生物发生, 控制约 60 个相关基因<sup>[34-35]</sup>. 抑制 ZKSCAN3 会激活自噬和溶酶体形成, 影响 ULK1、微管相关蛋白 1 轻链 3B (Map11C3b)、自噬相关双 FYVE 结构域蛋白 1 (DFCP1) 和 WIP12 等的表达, 解除 ZKSCAN3 对自噬基因的抑制可促进肝癌细胞自噬. 此外, ZKSCAN3 可与致癌蛋白染色质解旋酶/ATP 酶的 DNA 结合蛋白 1 样基因 (CHD1L) 特定位点结合并抑制其转录, 而 CHD1L 蛋白通过促进桩蛋白 (Paxillin) 降解和调节焦点黏附 (FA) 动力学, 增强肿瘤细胞迁移<sup>[36]</sup>. ZKSCAN3 还可通过抑制肝癌细胞衰老减少对化疗药物 5-氟尿嘧啶的敏感性<sup>[37-38]</sup>. ZKSCAN3 促进肝癌细胞增殖、侵袭、迁移和致瘤性与其高表达相关<sup>[39]</sup>. 总的来说, ZKSCAN3 在肝癌中涉及多方面的重要作用, 是

肝癌发展中的一个重要因素。

### 3.3 胃癌

胃癌的发生、发展和转移与肿瘤细胞特性及肿瘤微环境中的免疫细胞密切相关<sup>[40]</sup>。AlkB 同系物 5 (ALKBH5) 是一种 N<sup>6</sup>-甲基腺苷(m<sup>6</sup>A) 去甲基化酶。研究发现, ALKBH5 通过去除 ZKSCAN3 mRNA 的 m<sup>6</sup>A 修饰增强其稳定性和翻译效率, ALKBH5 基因被敲除会导致 ZKSCAN3 mRNA 的 m<sup>6</sup>A 修饰增加而表达下调, 而过表达 ALKBH5 则能降低 m<sup>6</sup>A 修饰水平从而上调 ZKSCAN3 表达<sup>[41]</sup>。为了研究 ZKSCAN3 与胃癌的关联性, 研究人员利用免疫组织化学分析技术观察到 32.2% 胃癌样本中存在 ZKSCAN3 表达, 且这种表达与淋巴侵犯和远端转移密切相关; ZKSCAN3 上调 MEK2、RasGRP2、IGF-2 和 ITGβ4 表达, 促进肿瘤增殖; 通过激活巨噬细胞刺激蛋白 1 受体(MST1R) 和上调 MMP2/9、Cathepsin D 增强迁移侵袭能力; 诱导 VEGF 表达以促进血管生成, 加速肿瘤发生发展<sup>[41-43]</sup>。此外, ZKSCAN3 阳性表达的胃癌患者总体生存期(OS) 与阴性表达患者相比更短<sup>[43]</sup>。上述研究结果表明 ZKSCAN3 可作为胃癌治疗的潜在靶点。

### 3.4 乳腺癌

ZKSCAN3 在乳腺癌模型中能促进癌细胞的增殖、迁移、侵袭<sup>[44-46]</sup>。虽然其在癌症中的具体作用机制尚未完全明确, 但是 ZKSCAN3 的高表达与多种信号通路激活有关。在 MCF-7 和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中, 通过利用短发夹 RNA (shRNA) 技术抑制 ZKSCAN3 的表达可以减少细胞增殖、迁移和侵袭, 减少 MMP-2/9、CCND1 和 BCL-2 的表达, 同时增加 BAX 的表达<sup>[31, 45]</sup>。在动物模型中, ZKSCAN3 基因的 shRNA 也能显著抑制肿瘤生长, 阻断 AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR) 信号通路<sup>[29, 47-48]</sup>。此外, ZKSCAN3 还能激活外部细胞凋亡通路, 如在膀胱癌和乳腺癌中激活 BCL-2 信号通路并诱导细胞凋亡<sup>[45-46]</sup>。

### 3.5 宫颈癌

Lee 等<sup>[49]</sup> 研究发现, ZKSCAN3 在宫颈癌组织中的表达显著高于邻近正常黏膜, 且宫颈癌样本中其基因拷贝数增多。临床分析显示: ZKSCAN3 高表达与患者 OS 缩短和疾病复发风险升高密切相关; 值得注意的是, 在低级别宫颈癌患者中, ZKSCAN3 高表达者的 OS 和无进展生存期均显著较短<sup>[26, 49]</sup>。其机制是 ZKSCAN3 通过转录调控促进宫颈癌细胞增殖。具体来说, ZKSCAN3 上调 MEK2、RasGRP2、IGF-2 和 ITGβ4 促进肿瘤细胞生长, 其中 ITGβ4 是关键靶点;

激活 MST1R 增强迁移能力; 诱导 VEGF 刺激血管生成; 上调 MMP26、Cathepsin D 和丝氨酸蛋白酶 3 (PRSS3) 等蛋白水解酶提升侵袭能力, 共同驱动肿瘤恶性进展<sup>[49]</sup>。因此, ZKSCAN3 有潜力被用作预测宫颈癌预后和早期诊断的分子标志物。

### 3.6 前列腺癌

在前列腺癌中, ZKSCAN3 能调控细胞周期、附着、迁移和运动。高表达 ZKSCAN3 的 PC3 前列腺癌细胞表现出更强的迁移、侵袭和脱离能力; 相反, 敲低 ZKSCAN3 基因表达能减少集落形成及细胞活力、侵袭、迁移, 并促进细胞凋亡<sup>[46]</sup>。ZKSCAN3 通过上调 VEGF、ITGβ4、Cyclin D1/D2 等的表达, 促进肿瘤进展, 且 ZKSCAN3 的表达与侵袭性病理特征和复发风险相关, 可用作预测标志物<sup>[50]</sup>。此外, ZKSCAN3 可能与输精管切除术后的前列腺癌风险增加有关<sup>[51-53]</sup>, 并能调节溶酶体功能、自噬及呼吸系统健康, 显示出其多样的生物学功能<sup>[54-55]</sup>。

### 3.7 胰腺癌

核仁蛋白 NOP53 通过促进 ZKSCAN3 的转录或蛋白稳定性上调其表达, 当敲除 NOP53 基因时, ZKSCAN3 的 mRNA 和蛋白水平显著降低, 导致自噬标志物 LC3-II 表达增加<sup>[56]</sup>。在胰腺癌细胞系中, ZKSCAN3 的表达与 OS 呈正相关, 降低 ZKSCAN3 表达可促进癌细胞增殖、迁移和侵袭能力, 而提高 ZKSCAN3 表达则对这些过程产生抑制效果, 这与 ZKSCAN3 在其他大多数肿瘤中功能相反, 这种差异与组织特异性或肿瘤微环境有关<sup>[57]</sup>。具体的机制是 ZKSCAN3 通过转录调控上调自噬关键基因(如 ULK1 和 LC3-II), 促进自噬体形成和溶酶体降解功能<sup>[26, 57]</sup>。裸鼠模型中, 降低 ZKSCAN3 的表达, 人胰腺导管腺癌细胞系 MIA PaCa-2 形成的肿瘤体积和质量增加, LC3-II 表达上调, 细胞增殖活性标志物 Ki-67 指数升高, 细胞增殖增加<sup>[43, 57-58]</sup>。这些研究表明调节 ZKSCAN3 表达控制自噬可能是治疗胰腺癌的新靶点。

### 3.8 膀胱癌

与前列腺癌细胞类似, 通过抑制 ZKSCAN3 表达, UMUC3 和 647V 两种膀胱癌细胞的多项关键生物学特性(包括集落形成、细胞活力、侵袭性和迁移能力) 被显著抑制, 这些变化直接影响癌细胞的生长和扩散, 对肿瘤的进展产生影响; 此外, 抑制 ZKSCAN3 表达还导致癌基因 *c-myc/FGFR3* 以及 MMP2/9 的表达降低, 促进细胞凋亡和肿瘤抑制基因 *p53/PTEN* 的表达增加<sup>[56, 59]</sup>。在异种移植小鼠模型中, ZKSCAN3

基因的 shRNA 表达可显著抑制肿瘤的形成和发展, 进一步证实了 ZKSCAN3 在膀胱癌发生发展中的重要性, 并表明利用 RNA 干扰技术抑制 ZKSCAN3 基因表达可能成为治疗膀胱癌的有效方法<sup>[28,59]</sup>。

### 3.9 卵巢癌

EGFR 属于 I 型受体酪氨酸激酶家族, 与其配体共同参与调控多种细胞信号通路<sup>[60]</sup>。通常认为 EGFR 与癌症的发展有关, 其在癌细胞中扩增和突变<sup>[60-61]</sup>。卵巢癌是一种致死性极高的妇科恶性肿瘤, 其特点包括治疗挑战性大、易产生耐药性等<sup>[62]</sup>。上皮性卵巢癌组织中, ZKSCAN3 和 EGFR 的表达水平高于正常和良性卵巢肿瘤组织, 两者的表达可能呈正相关, 联合检测这两个指标可能有助于卵巢癌的诊断和治疗, 为临床提供新的诊疗机会<sup>[63]</sup>。

### 3.10 多发性骨髓瘤

ZKSCAN3 能与 CCND2 和 VEGF 基因的启动子区域发生相互作用, 进而促进这两个基因在多发

性骨髓瘤中的表达; 此外, 与正常样本相比, ZKSCAN3 在多发性骨髓瘤样本中的表达量显著升高<sup>[5,8]</sup>。具体来说, ZKSCAN3 特异性结合 CCND2 基因启动子序列来调控表达, ZKSCAN3 过表达诱导 CCND2 表达, ZKSCAN3 的表达沉默则降低 CCND2 水平, 并抑制骨髓瘤细胞增殖<sup>[31,35]</sup>。这些研究表明 ZKSCAN3 可能通过调控 CCND2 参与多发性骨髓瘤的发展<sup>[64]</sup>。

总的来说, ZKSCAN3 通过调控 VEGF、ITGβ4、MMP2/9、CCND1 和 CCND2 等关键分子来影响肿瘤发展<sup>[26]</sup>。根据 ZKSCAN3 的特性, 除上述几种癌症外, ZKSCAN3 还可能与其他癌症的进展有关。目前发现它在多种癌症中表达升高, 与不良预后相关。ZKSCAN3 在调节细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡和自噬等过程中起关键作用, 是潜在的生物标志物和治疗靶点(表 1), 但在不同癌症中的表达模式和调控机制还需进一步研究。

表 1 ZKSCAN3 对癌症标志的生物学意义  
Tab. 1 Biological significance of ZKSCAN3 for cancer markers

肿瘤	细胞系	癌症的特征	细胞表型	机制	参考文献
膀胱癌	UC13、UMUC3、647V、5637	持续增殖信号、衰老	ZKSCAN3 调节自噬、细胞增殖、迁移、侵袭	ZKSCAN3 沉默可促进膜起泡, 抑制细胞生长, 并通过 MMP-2、MMP-9、c-Myc/FGFR3、p53/PTEN 诱导衰老和自噬	[18,48]
宫颈癌	HeLa、C33a、Caski、HeLa、SiHa	持续增殖信号	ZKSCAN3 促进细胞增殖	ZKSCAN3 不能促进自噬和溶酶体基因的表达	[14,49]
结直肠癌	HCT116、LoVo、LS174T、SW480、RKO、CT26、MCA38	持续增殖信号、转移	ZKSCAN3 促进增殖、侵袭、转移	ZKSCAN3 促进锚定非依赖性生长和原位肿瘤生长; 调控 VEGF 和 ITGβ4、CEA 和 AKT 表达	[4,5,28,30,56]
多发性骨髓瘤	RPMI 8226	持续增殖信号	ZKSCAN3 促进细胞增殖	ZKSCAN3 调节多发性骨髓瘤中的 CCND2 表达	[31,35]
乳腺癌	MCF-7、MDA-MB-231	持续增殖信号	ZKSCAN3 调节细胞活力、迁移和侵袭	ZKSCAN3 影响 CCND1、BCL-2、MMP-2、MMP-9、BAX、AKT/mTOR 信号通路的表达。	[45]
前列腺癌	PC3、LNCaP、VcaP、PC3、DU145、C4-s2	持续增殖信号、转移	ZKSCAN3 促进细胞迁移		[46,50]

## 4 ZKSCAN3 在其他疾病中的潜在作用

ZKSCAN3 除在肿瘤中具有重要意义外, 在其他病理过程中的作用也受到广泛关注。已有研究揭示其在多种不同疾病中的多面性, 为其应用和开发提供了科学的解释。如图 4 所示, ZKSCAN3 在帕金森病、脊髓延髓肌萎缩症(SBMA)、急性胰腺炎、急性肺损伤、

脓毒症等疾病中通过调控自噬-溶酶体功能、炎症反应及细胞死亡通路, 影响疾病进展。

### 4.1 帕金森病

在 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPTP)/1-甲基-4-苯基吡啶鎓离子(MPP<sup>+</sup>)诱导的帕金森病模型中, 细胞自噬受损。沉默信息调节因子 1(SIRT1)是一种氧化态辅酶 I (NAD<sup>+</sup>) 依赖的类 III 组蛋白去乙酰化酶, 在调控自噬过程中发挥关键作用<sup>[65]</sup>。SIRT1 特异性激活

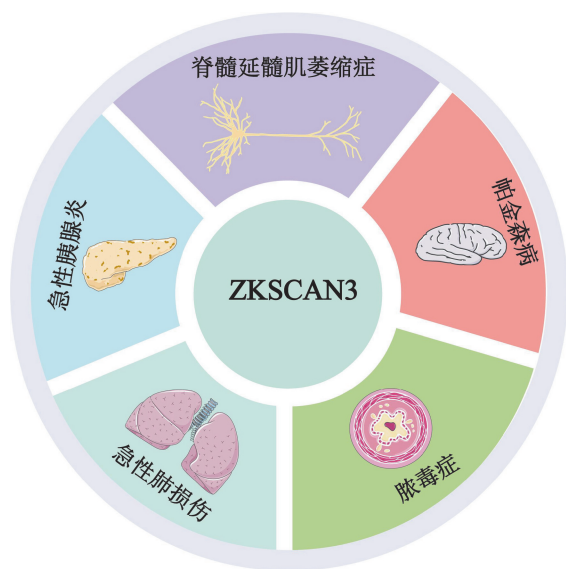


图 4 ZKSCAN3 在多种疾病中的治疗潜力

Fig. 4 Therapeutic potential of ZKSCAN3 in a variety of diseases

剂 SRT2104 可以通过抑制 ZKSCAN3 的核内定位来增强自噬过程<sup>[65-66]</sup>. 具体机制为 SIRT1 去乙酰化修饰 ZKSCAN3, 促进其出核, 解除 ZKSCAN3 对自噬相关基因的抑制作用; 降低 ZKSCAN3 表达水平可以有效恢复自噬流, 保护多巴胺神经元; 需要注意的是, 这一调控过程与活性氧自由基(ROS)水平密切相关, 原因是 ROS 降低可激活 SIRT1<sup>[66-67]</sup>. 这些发现表明, 调节 SIRT1 和 ZKSCAN3 的活性可能为帕金森病的治疗提供新的策略.

#### 4.2 SBMA

自噬调控的分子机制不仅在帕金森病中具有治疗潜力, 在 SBMA 这类神经肌肉疾病中同样展现出双向调控特性. 自噬过程在 SBMA 细胞模型小鼠中被激活. 转录因子 EB(TFEB)和 ZKSCAN3 在调控自噬中作用相互拮抗, TFEB 促进而 ZKSCAN3 抑制自噬基因的表达<sup>[68-69]</sup>. 通过筛选植物源小分子化合物, 化合物 HEP14 和 HEP15 能诱导 TFEB 核转位并抑制 ZKSCAN3 功能, 进而促进溶酶体生成, 具体机制为蛋白激酶 C 通过 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)/p38 MAPK 通路使 ZKSCAN3 失活<sup>[70-71]</sup>. 因此, 调节 TFEB 和 ZKSCAN3 的活性, 可能为 SBMA 的治疗提供新的选择<sup>[70]</sup>.

#### 4.3 急性胰腺炎

自噬的转录调控网络在炎症性疾病中进一步扩展. 在急性胰腺炎中, 表观修饰与 ZKSCAN3 的协同作用可加剧病理进程. 自噬受转录机制严格调控,

ZKSCAN3 是其中的调控因子之一<sup>[7,72]</sup>. 与胃癌类似, ALKBH5 通过去除 ZKSCAN3 mRNA 的甲基化来增加其表达并阻碍自噬, 加速小鼠急性胰腺炎模型的发展<sup>[73]</sup>. 由此说明 ZKSCAN3 与急性胰腺炎存在一定相关性, 通过调节 ZKSCAN3 表达水平, 可能对急性胰腺炎的治疗和预防具有潜在的影响.

#### 4.4 急性肺损伤

在呼吸系统疾病中, 急性肺损伤是肺内和肺外损伤因素引发的危及生命的疾病, 特征是肺部炎症和水肿, 导致肺泡-毛细血管膜损伤, 进而造成急性缺氧性呼吸功能不全<sup>[74]</sup>. 研究表明, ZKSCAN3 在调节脂多糖(LPS)诱导的肺损伤中起保护性作用; 当 ZKSCAN3 的表达受到抑制时, LPS 引起的肺组织损伤在小鼠中变得更加严重; 相关机制为 ZKSCAN3 抑制导致肺组织抗氧化防御能力下降以及组织坏死加剧, 最终导致小鼠肺组织的病理性损伤进一步恶化<sup>[55]</sup>. 此外, ZKSCAN3 参与调节人类肺组织的生长和发育, 并且它在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中的表达量与患者剩余的肺功能水平有关<sup>[55]</sup>. ZKSCAN3 的表达可能对急性肺损伤的预后具有重要临床意义, 可作为新的检测指标和治疗靶点, 为急性肺损伤的诊断和治疗提供新的机会<sup>[75]</sup>.

#### 4.5 脓毒症

肺部感染与脓毒症的病理关联进一步显示出 ZKSCAN3 在免疫调节中的重要地位, 尤其是在自噬-溶酶体通路对病原体清除的影响. 幸存脓毒症患者的死亡常由继发肺部感染和呼吸衰竭引起. LC3-II 和溶酶体相关膜蛋白 1(LAMP1)是细胞自噬过程中的两个重要标志物<sup>[76-77]</sup>. Ouyang 等<sup>[78]</sup>研究发现: 铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)引发的肺炎小鼠模型中, 吞噬体和溶酶体消耗殆尽, LC3-II 和 LAMP1 水平降低, 转录因子结合到 IgHM 增强子 3(TFE3)上, TFE3 表达下降, ZKSCAN3 表达上升, 抑制了自噬和溶酶体基因的转录; ZKSCAN3 基因敲除小鼠表现出更强的自噬-溶酶体基因表达和肺菌清除能力, 这表明 ZKSCAN3 可能通过影响吞噬溶酶体和溶酶体的生成参与肺部感染和脓毒症后免疫抑制, 有望成为治疗脓毒症及其并发症的潜在靶点.

综上, 从神经退行性疾病到感染性疾病, ZKSCAN3 通过调控自噬和炎症反应展现出广泛病理意义, 这些研究表明 ZKSCAN3 作为治疗靶点的可能性. 随着对 ZKSCAN3 研究的深入, 未来可能会有针对 ZKSCAN3 的新疗法, 为多种疾病的治疗开辟新途径.

## 5 总结与展望

本文综述了 ZKSCAN3 基因及其编码蛋白的基本特征、在正常细胞和肿瘤细胞中的功能, 以及在其它疾病中的潜在作用。总的来说, ZKSCAN3 是一种含有 KRAB 和 SCAN 结构域的锌指转录因子, 在正常细胞中具有多方面的生物学功能, 如调控 B 细胞发育、红细胞生成、干细胞衰老、心肌细胞和视网膜色素上皮细胞自噬等。其过度表达能促进肿瘤细胞增殖, 而敲除则抑制细胞生长。ZKSCAN3 通过促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移, 抑制凋亡和调节自噬等影响肿瘤的发生发展, 并与多种信号通路的激活有关。此外, ZKSCAN3 在帕金森病、SBMA、急性胰腺炎、急性肺损伤和脓毒症等疾病中也可能发挥作用。未来的研究需要进一步探索 ZKSCAN3 在不同的肿瘤细胞及正常细胞中的作用机制, 并深入理解其在不同疾病中的功能变化, 以揭示其作为生物标志物和肿瘤治疗靶点的可能性。目前还缺乏针对 ZKSCAN3 的特异性小分子抑制剂。虽有研究表明小分子化合物 LH2-051 可以抑制 ZKSCAN3, 促进溶酶体生成, 但并非直接作用于 ZKSCAN3<sup>[70]</sup>。此外, 植物源小分子化合物 HEP14 和 HEP15 抑制 ZKSCAN3, 促进溶酶体生成, 但也不是直接与 ZKSCAN3 结合, 而是靶向蛋白激酶 C delta<sup>[71]</sup>。SIRT1 激活剂 (如 SRT2104) 通过促进 ZKSCAN3 出核间接抑制其转录活性, 为开发间接靶向策略提供了方向<sup>[65-66]</sup>。另有研究表明通过 RNA 干扰 (如 shRNA 或 siRNA) 或表观遗传调控 (如 miR-124 靶向降解) 也可有效抑制 ZKSCAN3 表达和功能<sup>[39, 43, 75]</sup>。

当前的研究揭示了 ZKSCAN3 在癌症治疗中的巨大潜力<sup>[26]</sup>, 未来研究应着重于: 1) 深入探索 ZKSCAN3 在不同癌症中的具体作用机制, 包括其如何调控细胞增殖、迁移、侵袭等; 2) 开发特异性靶向 ZKSCAN3 的小分子化合物, 以其作为治疗靶点与其他疗法的联合应用; 3) ZKSCAN3 与其他信号通路的相互作用, 如何利用这些相互作用来提高癌症治疗的成功率等。

ZKSCAN3 在肿瘤细胞系及模式动物中的研究已经相对广泛, 但在正常人类干细胞等二倍体细胞中的生物学作用目前尚不清楚<sup>[79]</sup>。ZKSCAN3 通过影响 *Tiam1* 基因的转录可能改变红细胞的生存平衡, 其中的具体机制也需进一步探究<sup>[18]</sup>; ZKSCAN3 可能在调节巨噬细胞功能方面发挥作用, 但具体机制还有待研

究<sup>[16]</sup>。ZKSCAN3 如何与其他转录因子如 TFE3 和 TFEB 等相互作用, 以及这些相互作用如何影响细胞功能等<sup>[16, 78]</sup>都有待进一步研究。ZKSCAN3 作为基因治疗靶点虽有潜力, 但仍需要深入研究其在不同状态下的作用机制, 以实现精确调控和治疗应用。


## 参考文献:

- [1] MILLER J, MCLACHLAN A D, KLUG A. Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor III A from *Xenopus* oocytes [J]. The EMBO Journal, 1985, 4(6): 1609-1614.
- [2] HOOVERS J M N, MANNENS M, JOHN R, et al. High-resolution localization of 69 potential human zinc finger protein genes: a number are clustered [J]. Genomics, 1992, 12(2): 254-263.
- [3] 李甲璐. Zkscan3 的结构与功能分析 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [4] 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.
- [5] YANG L, ZHANG L, WU Q Y, et al. Unbiased screening for transcriptional targets of ZKSCAN3 identifies integrin  $\beta 4$  and vascular endothelial growth factor as downstream targets [J]. Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(50): 35295-35304.
- [6] URRUTIA R. KRAB-containing zinc-finger repressor proteins [J]. Genome Biol, 2003, 4(10): 231.
- [7] HU H F, JI Q Z, SONG M S, et al. ZKSCAN3 counteracts cellular senescence by stabilizing heterochromatin [J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(11): 6001-6018.
- [8] SOBOCIŃSKA J, MOLENDAS S, MACHNIK M, et al. KRAB-ZFP transcriptional regulators acting as oncogenes and tumor suppressors: an overview [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2212.
- [9] 普燕, 李琦涵. KRAB 锌指蛋白的研究进展 [J]. 生命的化学, 2004, 24(2): 4.
- [10] 田春艳, 张令强, 贺福初. KRAB 型锌指蛋白 (KZNF) 的研究进展 [J]. 遗传, 2006, 28(11): 1451-1456.
- [11] HUANG M X, CHEN Y Y, HAN D, et al. Role of the zinc finger and SCAN domain-containing transcription factors in cancer [J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(5): 816-836.
- [12] ECCO G, IMBEAULT M, TRONO D. KRAB zinc finger proteins [J]. Development, 2017, 144(15): 2719-2729.
- [13] CHENG Z L, ZHANG M L, LIN H P, et al. The Zscan4-Tet2 transcription nexus regulates metabolic rewiring

- and enhances proteostasis to promote reprogramming [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(2): 107877.
- [14] LI X M, WEN J H, FENG Z S, et al. Effect of lacking ZKSCAN3 on autophagy, lysosomal biogenesis and senescence[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7786.
- [15] 李甲璐. *zkscan3* 基因敲除小鼠模型的建立与其功能研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [16] YU B F, QI Y Y, LI R, et al. B cell-specific XIST complex enforces X-inactivation and restrains atypical B cells[J]. *Cell*, 2021, 184(7): 1790-1803.
- [17] 李自宣. *zkscan3* 基因是潜在的浆细胞发育的负调控因子[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [18] LI Z X, SHENG B J, ZHANG T T, et al. Zkscan3 affects erythroblast development by regulating the transcriptional activity of GATA1 and KLF1 in mice[J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(2): 423-436.
- [19] GUTIÉRREZ L, CABALLERO N, FERNÁNDEZ-CALLEJA L, et al. Regulation of GATA1 levels in erythropoiesis[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(1): 89-105.
- [20] MANSOOR A, MANSOOR M O, PATEL J L, et al. KLF1/EKLF expression in acute leukemia is correlated with chromosomal abnormalities[J]. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2020, 83: 102434.
- [21] ZHU G X, FAN Z Y, DING M, et al. DNA damage induces the accumulation of Tiam1 by blocking  $\beta$ -TrCP-dependent degradation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(22): 15482-15494.
- [22] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-1217.
- [23] OUYANG X S, BAKSHI S, BENAVIDES G A, et al. Cardiomyocyte ZKSCAN3 regulates remodeling following pressure-overload[J]. *Physiol Rep*, 2023, 11(9): e15686.
- [24] PAN H Y, VALAPALA M. Role of the transcriptional repressor zinc finger with KRAB and SCAN domains 3 (ZKSCAN3) in retinal pigment epithelial cells [J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2540.
- [25] BARTHEZ M, POPLINEAU M, ELREFAEY M, et al. Human ZKSCAN3 and *Drosophila* M1BP are functionally homologous transcription factors in autophagy regulation[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9653.
- [26] LI W, ZHANG H, XU J, et al. The biological roles of ZKSCAN3 (ZNF306) in the hallmarks of cancer: from mechanisms to therapeutics[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(21): ijms252111532.
- [27] 艾廉杰, 朴大勋. 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.
- [28] CHO Y E, KIM J H, CHE Y H, et al. Role of the WNT/ $\beta$ -catenin/ZKSCAN3 pathway in regulating chromosomal instability in colon cancer cell lines and tissues [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9302.
- [29] LI J Q, HAO N, HAN J, et al. ZKSCAN3 drives tumor metastasis via integrin  $\beta$ /FAK/AKT mediated epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 216.
- [30] KIM C W, ROH S A, TAK K H, et al. ZKSCAN3 facilitates liver metastasis of colorectal cancer associated with CEA-expressing tumor[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(5): 2397-2406.
- [31] YANG L, WANG H, KORNBLAU S M, et al. Evidence of a role for the novel zinc-finger transcription factor ZKSCAN3 in modulating Cyclin D2 expression in multiple myeloma [J]. *Oncogene*, 2011, 30(11): 1329-1340.
- [32] BRAGA E A, FRIDMAN M V, BURDENNY A M, et al. Regulation of the key epithelial cancer suppressor miR-124 function by competing endogenous RNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13620.
- [33] LIU S Z, YAO S J, YANG H, et al. Autophagy: regulator of cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 648.
- [34] ADHIKARI M, ADHIKARI B, GHIMIRE B, et al. Cold atmospheric plasma and silymarin nanoemulsion activate autophagy in human melanoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1939.
- [35] FÜLLGRABE J, KLIONSKY D J, JOSEPH B. The return of the nucleus: transcriptional and epigenetic control of autophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(1): 65-74.
- [36] 张晓锋. CHD1L 靶向抑制 ZKSCAN3 转录促进肝癌细胞的自噬及迁移[D]. 广州: 广州医科大学, 2018.
- [37] 龚莲. ZKSCAN3 对肝癌细胞生物学行为的影响及相关机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [38] 秦文娟, 潘海萍, 苏泽杰, 等. 悬浮培养肿瘤细胞的生物钟同步化细胞模型建立及其在择时给药研究中的应用[J]. *厦门大学学报(自然科学版)*, 2021, 60(1): 138-143.
- [39] 韦力嘉. ZKSCAN3 在肝细胞癌的作用与机制的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2021.
- [40] 禹宝庆, 张雅琳, 时义林, 等. 基于肿瘤免疫微环境探讨中药治疗胃癌的研究进展[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2024, 50(10): 73-81.
- [41] WANG Q, HUANG Y F, JIANG M, et al. The demethylase ALKBH5 mediates ZKSCAN3 expression through the m<sup>6</sup>A modification to activate VEGFA transcription and thus participates in M<sub>1</sub>NG-induced gastric cancer progression[J]. *J Hazard Mater*, 2024, 473: 134690.

- [42] ZHANG L G, LI C J, SONG X R, et al. Targeting ONECUT2 inhibits tumor angiogenesis via down-regulating ZKSCAN3/VEGFA[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 225:116315.
- [43] TAKANO Y, SHIDA A, FUJISAKI M, et al. Prognostic significance of ZKSCAN3 (ZNF306) expression in gastric carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(1): 81-86.
- [44] GARCIA-MARTINEZ L, ZHANG Y S, NAKATA Y, et al. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1786.
- [45] CHI Y Y, XU H, WANG F, et al. ZKSCAN3 promotes breast cancer cell proliferation, migration and invasion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2583-2589.
- [46] ZHANG X D, JING Y, QIN Y, et al. The zinc finger transcription factor ZKSCAN3 promotes prostate cancer cell migration[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(7): 1166-1173.
- [47] GLAVIANO A, FOO A S C, LAM H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [48] CHAUHAN S, GOODWIN J G, CHAUHAN S, et al. ZKSCAN3 is a master transcriptional repressor of autophagy[J]. *Mol Cell*, 2013, 50(1): 16-28.
- [49] LEE S, CHO Y E, KIM J Y, et al. ZKSCAN3 upregulation and its poor clinical outcome in uterine cervical cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): E2859.
- [50] KAWAHARA T, TERAMOTO Y, LI Y, et al. Impact of vasectomy on the development and progression of prostate cancer: preclinical evidence[J]. *Cancers*, 2020, 12(8): 12082295.
- [51] HUSBY A, WOHLFAHRT J, MELBYE M. Vasectomy and prostate cancer risk: a 38-year nationwide cohort study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(1): 71-77.
- [52] JACOBS E J, ANDERSON R L, STEVENS V L, et al. Vasectomy and prostate cancer incidence and mortality in a large US cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(32): 3880-3885.
- [53] MUCCI L A, WILSON K M, PRESTON M A, et al. Is vasectomy a cause of prostate cancer? [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(1): 5-6.
- [54] KAKAVAS S, KOTSIUO O S, PERLIKOS F, et al. Pulmonary function testing in COPD: looking beyond the curtain of FEV1[J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2021, 31(1): 23.
- [55] SOLER ARTIGAS M, LOTH D W, WAIN L V, et al. Genome-wide association and large-scale follow up identifies 16 new loci influencing lung function[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(11): 1082-1090.
- [56] CHO Y E, KIM Y J, LEE S, et al. NOP53 suppresses autophagy through ZKSCAN3-dependent and -independent pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9318.
- [57] NONOYAMA K, MATSUO Y, SUGITA S, et al. Expression of ZKSCAN3 protein suppresses proliferation, migration, and invasion of pancreatic cancer through autophagy[J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(6): 1964-1978.
- [58] MENON S S, GURUVAYOORAPPAN C, SAKTHIVEL K M, et al. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 491: 39-45.
- [59] KAWAHARA T, INOUE S, IDE H, et al. ZKSCAN3 promotes bladder cancer cell proliferation, migration, and invasion[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 53599-53610.
- [60] RAJARAM P, CHANDRA P, TICKU S, et al. Epidermal growth factor receptor: role in human cancer[J]. *Indian J Dent Res*, 2017, 28(6): 687-694.
- [61] RUDE VOLDBORG B, DAMSTRUP L, SPANG-THOMSEN M, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials[J]. *Ann Oncol*, 1997, 8(12): 1197-1206.
- [62] 李君芬, 邢义涓, 吴岳霄, 等. 内质网应激在卵巢癌发生发展中的研究进展[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2024, 50(10): 88-94.
- [63] 张亚男. ZKSCAN3 及 EGFR 在上皮性卵巢癌组织中的表达及意义[D]. 济南: 山东第一医科大学, 2020.
- [64] EGAN J B, SHI C X, TEMBE W, et al. Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides [J]. *Blood*, 2012, 120(5): 1060-1066.
- [65] CHANG N, LI J Y, LIN S F, et al. Emerging roles of SIRT1 activator, SRT2104, in disease treatment[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 5521.
- [66] 吴弦. SIRT1-ZKSCAN3 通路调控帕金森病模型中神经元自噬溶酶体机制的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2022.
- [67] WU X, REN Y X, WEN Y, et al. Deacetylation of ZKSCAN3 by SIRT1 induces autophagy and protects SN4741 cells against MPP<sup>+</sup>-induced oxidative stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 181: 82-97.
- [68] RUSMINI P, CORTESE K, CRIPPA V, et al. Trehalose induces autophagy via lysosomal-mediated TFEB activation in models of motoneuron degeneration[J]. *Autophagy*, 2019, 15(4): 631-651.
- [69] CHUA J P, REDDY S L, MERRY D E, et al. Transcrip-

- tional activation of TFEB/ZKSCAN3 target genes underlies enhanced autophagy in spinobulbar muscular atrophy[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(5):1376-1386.
- [70] YIN L M, ZHOU J H, LI T Y, et al. Inhibition of the dopamine transporter promotes lysosome biogenesis and ameliorates Alzheimer's disease-like symptoms in mice [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(4):1343-1357.
- [71] LI Y, XU M, DING X, et al. Protein kinase C controls lysosome biogenesis independently of mTORC1[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(10):1065-1077.
- [72] GUKOVSKAYA A S, GUKOVSKY I, ALGÜL H, et al. Autophagy, inflammation, and immune dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5):1212-1226.
- [73] 张韬. ALKBH5 去甲基化修饰 ZKSCAN3 介导急性胰腺炎中自噬流受阻[D]. 长沙:中南大学, 2023.
- [74] LI N, ZOU S S, WANG B, et al. Targeting immunometabolism against acute lung injury[J]. *Clin Immunol*, 2023, 249:109289.
- [75] 张蕾, 肖兴鹏, 丁煌. 沉默 ZKSCAN3 基因表达加重脂多糖诱导的小鼠肺损伤[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(2):164-170.
- [76] CHENG X T, XIE Y X, ZHOU B, et al. Revisiting LAMP1 as a marker for degradative autophagy-lysosomal organelles in the nervous system [J]. *Autophagy*, 2018, 14(8):1472-1474.
- [77] TANIDA I, UENO T, KOMINAMI E. LC3 and autophagy[J]. *Methods Mol Biol*, 2008, 445:77-88.
- [78] OUYANG X S, BECKER E, Jr, BONE N B, et al. ZKSCAN3 in severe bacterial lung infection and sepsis-induced immunosuppression [J]. *Lab Invest*, 2021, 101(11):1467-1474.
- [79] 科学家揭示 ZKSCAN3 延缓人干细胞衰老的表观遗传机制[J]. *微循环学杂志*, 2020, 30(2):52.

 厦门大学学报自然科学版

### 视频摘要简介:

锌指蛋白家族成员 ZKSCAN3 是细胞中一种特殊的“基因指挥官”，能通过调控基因的开关影响细胞生长、衰老、免疫反应等关键生命活动。研究发现，它在多种癌症中异常活跃，在结直肠癌、肝癌、乳腺癌等癌症中，它会加速肿瘤生长和转移。但若降低其活性，则可能抑制癌细胞增殖。此外，ZKSCAN3 还与帕金森病、急性肺损伤等疾病相关。在帕金森病中，它可能阻碍细胞“清洁工”自噬功能，导致有害物质积累。尽管它身份复杂，但科学家相信，摸清 ZKSCAN3 的“操作手册”，将为人类健康打开一扇新的大门。



扫一扫，观看视频

(责任编辑:徐婷婷)