

DOI: 10.13376/j.cblls/2015122

文章编号: 1004-0374(2015)07-0892-06

## Sin3A蛋白调节细胞功能综述

张梓卉, 王振东, 白光宇, 张娜, 李彤, 雷蕾\*

(哈尔滨医科大学组织学与胚胎学教研室, 哈尔滨 150081)

**摘要:** SIN3 转录调控蛋白家族成员 A (SIN3 transcription regulator family member A, Sin3A) 包含许多蛋白质相互作用结构域, 是一个多蛋白的转录共阻遏复合物的核心组分, 通过结合该转录阻遏复合物中的组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 起到转录抑制的作用。Sin3A 通过与不同的功能蛋白, 如 Mad (Max dimerization protein)-Max (MYC associated factor X)、Myc (Myelocytomatosis oncogene)、甲基 CpG 结合蛋白 2 (Methyl CpG binding protein 2, Mecp2) 等相互作用, 在细胞增殖、分化、凋亡, 肿瘤的形成、细胞周期调控、植入前胚胎发育以及组织器官发育过程中扮演重要角色。近来有研究表明, Sin3A 在体细胞重编程过程中显著上调, 因此, Sin3A 可能在体细胞重编程中也起到重要作用。

**关键词:** Sin3A/HDAC 复合物; 细胞功能调控; 早期胚胎发育; 体细胞重编程

**中图分类号:** Q813; R363.21 **文献标志码:** A

## Sin3A regulates cell functions

ZHANG Zi-Hui, WANG Zhen-Dong, BAI Guang-Yu, ZHANG Na, LI Tong, LEI Lei\*

(Department of Histology and Embryology, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

**Abstract:** SIN3 transcription regulator family member A (Sin3A) contains a lot of protein interaction domains. It is a core component of transcription repression complex, in which it can repress transcription through combining histone deacetylase (HDAC). By interacting with other proteins, such as Mad-Max, Myc, Mecp2, Sin3A plays very important roles in cell proliferation, differentiation, apoptosis, formation of tumor, cell cycle regulation, preimplantation embryonic development, tissues and organs development. Recent research reported that Sin3A was upregulated significantly in somatic cell reprogramming, indicating a potential function of Sin3A in this process.

**Key words:** Sin3A/HDAC complex; cell functions regulation; early embryonic development; somatic cell reprogramming

Sin3A 是一个全基因组的转录调控因子, 它可以促进或抑制功能基因的转录。Sin3A 含有多个蛋白质相互作用结构域, 是一个大分子蛋白质, 它可以募集 HDAC 来调节组蛋白的去乙酰化。从发现至今, Sin3A 更多地是作为一个转录共阻遏物的角色被研究。Sin3A 最主要的功能是以 Sin3A/HDAC 转录共阻遏复合物结合各种转录因子实现的, 最终直接或间接地调节多种细胞功能和维持细胞稳态<sup>[1]</sup>。但是, 越来越多的证据显示, Sin3A 不仅具有转录抑制功能, 还可以促进转录的进行, 表明其具有双向调控功能。

胚胎发生和早期胚胎发育是发育生物学的重要

研究领域。Sin3A 对早期胚胎发育具有重要的调控作用, 其作用机制主要是细胞周期调控、DNA 损伤修复。*Sin3a*<sup>-/-</sup> 的小鼠胚胎在发育早期即出现了严重的细胞凋亡, 只能发育到囊胚阶段; 而敲除生殖细胞中的 *Sin3a*, 小鼠出生后细胞增殖标记物增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 和在雄性生殖细胞中维持自我更新的标记物早幼粒锌指蛋白 (promyelocytic leukemia zinc-finger, PLZF) 的表达明显降低, 细胞凋亡蛋白酶 -3 (caspase-3) 的

收稿日期: 2015-01-15; 修回日期: 2015-03-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(31271590)

\*通信作者: E-mail: leiys2002@yahoo.com

表达明显升高, 导致小鼠在出生第一天就出现生殖细胞大量凋亡, 最终造成不育<sup>[2]</sup>。本文主要从 Sin3A/HDAC 转录共阻遏复合物的角度, 探讨 Sin3A 在调节各项细胞功能中的作用, 为发掘新的 Sin3A 研究方向提供依据。

### 1 Sin3/HDAC复合物的基本结构

1991年, Vidal 和 Gaber<sup>[3]</sup> 在酵母菌中首次发现 Sin3 可通过组蛋白去乙酰化作用来抑制转录。它在由 HDAC 起主要作用的转录共阻遏复合物中起支架和连接转录因子的作用。Sin3/HDAC 共阻遏复合物的核心组分, 从酵母菌到人类都是高度保守的, 共包含 8 个核心组分: Sin3、Sap30 (Sin3A-associated protein, 30 kDa)、Sap18 (Sin3A-associated protein, 18 kDa)、HDAC1、HDAC2、SDS3 (suppressor of defective silencing 3)、RBBP4 (Retinoblastoma binding protein 4) 以及 RBBP7 (Retinoblastoma binding protein 4)(图 1), 不同的是酵母中的 Sin3/HDAC 复合物只有一个 HDAC 且不含 SAP 蛋白。Sin3 在其中作为支架为 HDAC 的作用提供平台, 其他的组分则主要维持复合物本身以及复合物与组蛋白之间的稳定<sup>[4]</sup>, 如 SAP30 主要连接 Sin3A 与 HDAC, 维持两者的稳定<sup>[5]</sup>。1995年, Ayer 等<sup>[6]</sup> 首次发现哺乳动物 Sin3 蛋白是由 Sin3A 和 Sin3B 组成的。小鼠 Sin3A 蛋白由 1 219 个氨基酸构成, 而 Sin3B 蛋白则相对较小, 由 954 个氨基酸构成, 它们对于一些特定序列的转录因子

有共阻遏作用, 其中包括 Myc 家族拮抗剂 Mad 蛋白。之后, 在人类细胞中也发现了 SIN3A 和 SIN3B 蛋白<sup>[6-9]</sup>。与酵母中的 Sin3 一样, Sin3A 和 Sin3B 包含 6 个高度保守的结构域: 4 个成对的两亲性螺旋 (paired amphipathic helix protein, PAH)、1 个 HDAC 相互作用结构域 (HDAC interaction domain, HID) 以及 1 个高度保守域 (highly conserved region, HCR)。4 个 PAH 直接结合各种转录因子, 其中 PAH1、PAH2 可特异性识别转录因子, 而 PAH3 和 PAH4 则倾向于在复合物中起支架作用。Sin3A 和 Sin3B 具有同样的 HID, 它是 Suds3 募集 HDAC1/2 所必需的<sup>[7]</sup>, Sin3B 的 PAH1 前含有一个较短的氨基酸末端<sup>[10]</sup>。虽然 Sin3A 与 Sin3B 高度同源且广泛表达<sup>[6-7]</sup>, 但是 Sin3B 不能挽救 Sin3a 敲除导致的胚胎发育阻滞, 说明两者的作用虽然相似, 但并不完全重复。近來有研究表明, Sin3A 和 Sin3B 对于胚胎发育均有重要作用, 前者主要影响胚胎植入前阶段的发育, 而后者主要作用于发育的后期<sup>[7]</sup>。

### 2 Sin3A发挥生物学功能的途径

Sin3A 可为各种转录因子提供平台。因为 Sin3A/HDAC 复合物缺乏固有的 DNA 结合活性, 所以, 它只能通过与 DNA 结合蛋白结合介导靶基因的上调或下调, 如 Sin3A 结合 Sox2 后, Sin3A/HDAC 复合物激活 Nanog 的启动子, 上调 Nanog 的表达<sup>[11]</sup>。有时, Sin3A/HDAC 复合物只在某些特

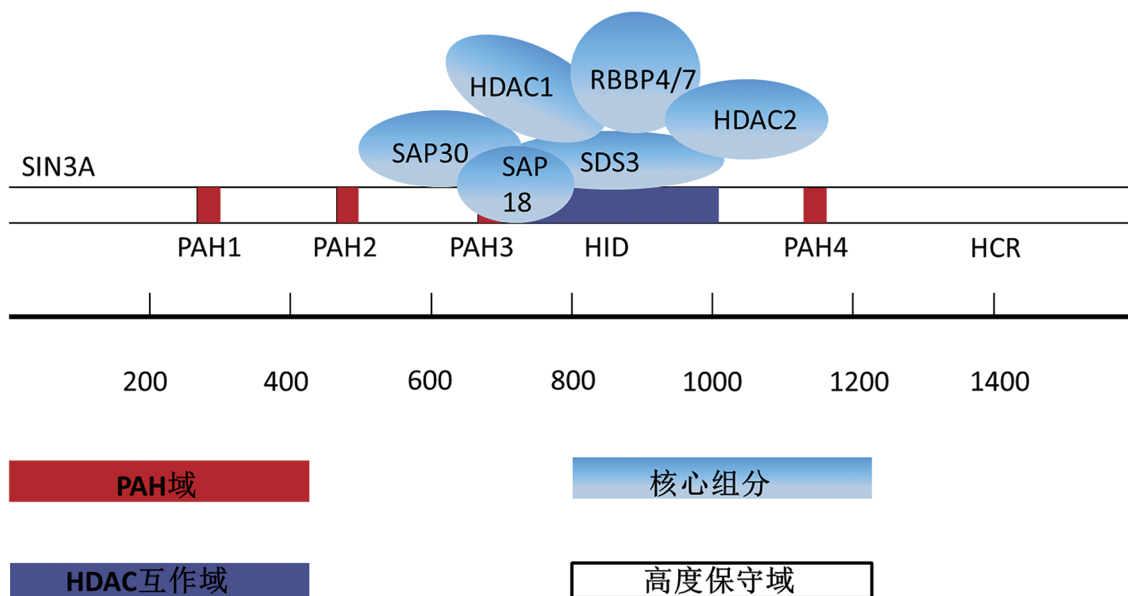


图1 Sin3A/HDAC复合物结构示意图

定的分子存在时才能发挥作用。核受体辅阻遏物 (nuclear receptor corepressor, NcoR) 以及维甲酸 / 甲状腺受体沉默因子 (silencing mediator for retinoic acid and thyroid hormone receptor, SMRT) 可以为 Sin3A 和核激素受体提供连接的桥梁<sup>[4]</sup>。在这个复合物中, HDAC 的活性是关键, 组蛋白去乙酰化之后, 与带负电的 DNA 分子紧密结合, 导致组蛋白八聚体结合紧密, 核小体结构压缩, 染色质致密卷曲, 各种转录因子无法与 DNA 结合位点特异结合, 转录无法进行<sup>[12]</sup>。然而, 除了 HDACs 之外, Sin3 也可影响其他酶的作用, 如 *N*-乙酰基葡萄糖转移酶的活性, 并且参与表观遗传的修饰, 如核小体重塑、DNA 甲基化和组蛋白甲基化<sup>[4]</sup>。Sin3A/HDAC 共阻遏复合物还可以调控着丝粒乙酰化状态, 维持着丝粒异染色质区的沉默, 这对维持整个基因组的完整性意义重大。

### 3 Sin3A调控细胞功能研究进展

Sin3A/HDAC 复合物可参与调节生物功能和细胞稳态, 如细胞存活、细胞周期调控、蛋白质稳定、肿瘤的发生等<sup>[1]</sup>。

#### 3.1 Sin3A维持蛋白质稳定性

Sin3A 对于维持内源性和外源性 P53 (tumor protein 53) 的稳定性均有重要作用<sup>[13]</sup>。Sin3A 可与 P53 蛋白上的 Sin3A 相互作用结构域 (Sin3A interaction domain, SID) 结合, 此时 P53 处于相对稳定状态, 隐藏了可导致 P53 降解的启动子, 以此来应对细胞压力<sup>[4]</sup>。同时, *Sin3a* 的表达可抑制蛋白酶体介导的 P53 降解, 维持内源性和外源性 P53 翻译后的稳定<sup>[13]</sup>。除了维持自身的稳定, P53 与 Sin3A 结合之后, 可与 Sin3A/HDAC 共阻遏复合物相互作用来抑制靶基因 *Tsa* (tryptophan synthase alpha) 和 *Map4* (microtubule-associated protein 4) 的转录<sup>[14-15]</sup>。Runx 相关转录因子 1 (runx-related transcription factor 1, Runx1), 又称作 AML1, 在造血细胞中普遍表达, 调节造血细胞的分化和增殖。AML1 上第 181~210 氨基酸残基是它与 Sin3A 相互作用的结构域, 敲除这段区域的 AML1 突变体会发生降解, 这说明 Sin3A 也可以维持 AML1 蛋白的稳定<sup>[16]</sup>。

#### 3.2 Sin3A参与调节细胞周期

Dannenber 等<sup>[17]</sup>的研究表明, *Sin3a*<sup>-/-</sup> 的小鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblast, MEF) 生长阻滞、凋亡增加, DNA 复制、DNA 修复、染色质修饰均受到抑制, 细胞分裂严重阻滞, 除了 G<sub>2</sub>/

M 期阻滞之外, 也有部分细胞阻滞在 S 期。*Sin3a* 敲除的胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs) 和胚胎内细胞团 (inner cell mass, ICM) 不能表达细胞周期的关键促进因子, 出现细胞周期阻滞<sup>[14]</sup>。这可能与 Sin3A 能结合一些细胞周期调控蛋白有关, 如 CUL4B (Cullin 4B) 可募集泛素连接酶复合物 (cullin-ring ligase 4B, CRL4B) 参与到许多细胞生物活动, 缺少 CUL4B 时细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 P21 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A) 和 P57 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1C, CDKN1C) (分别由 CDKN1A 和 CDKN1C 编码) 均发生上调, P21 和 P57 的上调可导致细胞增殖明显减少且细胞阻滞在 G<sub>1</sub> 期。CUL4B 由 Sin3A 募集到 Sin3A/HDAC 复合物上并作用于 P21 和 P57 的启动子, 抑制 P21 和 P57 的转录, 从而起到细胞周期调节的作用<sup>[18]</sup>。

FAM60A (family with sequence similarity 60A) 是一个细胞周期调控蛋白, 在人骨肉瘤细胞 (U2OS 细胞) 周期的 G<sub>1</sub> 期和 S 期表达达到峰值, 它与 Sin3A/HDAC 复合物相连, 作用于 G<sub>1</sub> 期调控因子细胞周期素 D1 (CyclinD1) 蛋白的启动子上。当 FAM60A 敲除时, 与它协同调节 CyclinD1 蛋白的 Sin3A/HDAC 复合物的作用也随之减弱, 使细胞中 CyclinD1 的启动子乙酰化程度增高, mRNA 和蛋白质水平也相应增加, 使细胞提前进入 S 期<sup>[19]</sup>。

#### 3.3 Sin3A调控细胞生长、增殖和凋亡

Myc/Max/Mad 网络结构是调节细胞生长的重要结构, 这 3 个蛋白均属于具有 DNA 连接作用的 bHLH-ZIP (basic region helix-loop-helix-leucine zipper protein) 蛋白。Max 在 Myc/Max/Mad 网络结构中起连接作用。Mad 可以诱导分化, 它与 Max 形成序列特异性转录抑制异质二聚体, Mad-Max 募集 Sin3A/HDAC 复合物到 DNA 上阻遏转录<sup>[20]</sup>, 抑制细胞生长<sup>[21]</sup>。原癌基因 Myc 家族是致癌的转录因子, 也可与 Max 形成异质二聚体, 主要调控细胞生长、增殖、分化和凋亡<sup>[21]</sup>。Mad-Max 复合物与 Myc-Max 复合物具有相反作用: Mad-Max 复合物可以抑制 Myc 靶基因转录在终末分化、细胞生长过程中的作用, 并且拮抗 Myc 诱导的癌变<sup>[6,22]</sup>。

Myc/Max/Mad 网络结构通过调节靶基因的转录, 从而调节细胞生长, Sin3A 则可调控这 3 个蛋白质的转录抑制作用。Mad 可通过其 N 末端的 SID 结构域与 Sin3A 中的 PAH2 特异结合, 由此, Sin3A 可调控 Mad 蛋白与 HDAC 的协同作用, Sin3A/

HDAC 复合物与 Mad 蛋白就像一个具有 DNA 结合作用的融合蛋白并且可以抑制基因的转录, Sin3A 可调节 Mad-Max 的转录抑制作用, 是 Mad-Max 的辅助抑制因子<sup>[20-21,23]</sup>。Sin3A 不仅可以通过 Mad-Max 复合物作用于 Myc 家族的基因, 还可导致 c-Myc 去乙酰化从而抑制 c-Myc 的活性。敲除 *Sin3a* 之后, c-Myc 表达水平增高且重新激活 c-Myc 的靶基因, 致使表皮分化增殖异常, 同时敲除 c-Myc 和 Sin3A 之后皮肤表型又趋于正常<sup>[24]</sup>。不论是直接抑制蛋白活性还是调控蛋白靶基因的转录, Sin3A 通过 Myc/Max/Mad 网络调控着细胞的生长、增殖和凋亡。

### 3.4 Sin3A抑制肿瘤发生

Sin3A 与许多肿瘤相关蛋白存在相互作用, 如 TSG (twisted gastrulation)、c-Myc、P53、STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) 等, 通过与这些蛋白质的相互作用影响肿瘤细胞周期及增殖。2006 年, Suzuki 等<sup>[25]</sup> 第一次发现在人类癌症中 *Sin3a* 的表达明显下调, *Sin3a* 表达水平的降低引起组蛋白乙酰化, 使肺癌发生相关基因表达上调, 从而导致肺癌细胞的增殖。

除了肺癌, Sin3A 也可抑制乳腺癌的发生与转移。Sin3A 可以抑制雌激素受体 1 (estrogen receptor, ESR1) 的表达, 特异性地加快 ESR1<sup>+</sup> 癌细胞的凋亡, 且 Sin3A 蛋白的表达会随着雌激素水平的增高而增高。ARID4B (AT rich interactive domain 4B) 可以加快肿瘤的生长, *Arid4b* 过表达可以导致乳腺癌向肺部转移, 而将其敲除则可减少肺转移的发生率, Sin3A/HDAC 使 ARID4B 蛋白去乙酰化, 可抑制乳腺癌的发生和转移<sup>[26-27]</sup>。

## 4 Sin3A调控胚胎发育研究进展

从现有的研究来看, 在发育过程尤其是植入前的胚胎发育中, Sin3A/HDAC 复合物都扮演着至关重要的角色: 它是贯穿整个发育过程的转录调节因子, 能有效防止 DNA 断裂以及多能干细胞周期的阻滞, 维持细胞的多能性。McDonel 等<sup>[14]</sup> 的研究进一步证明, Sin3A 有助于维持囊胚内细胞团的稳定性和多能性。外胚层的形成同样需要 Sin3A: *mSin3a*<sup>-/-</sup> 的胚胎 DNA 严重损伤而不能出生, 且在 E3.5-4.5 d 的外胚层中出现了 P53 依赖的急性细胞凋亡。Sharma 等<sup>[28]</sup> 也证明 Sin3A 同样参与到了果蝇各个时期的发育, 敲除 *Sin3a* 的胚胎无法存活。

Sin3A 对于后期的发育也有重要作用。敲低果蝇翅膀中的 *Sin3a* 会出现弯曲的翅膀表型<sup>[29]</sup>。由于

细胞毒素 (CD8)T 细胞的发育依赖 Sin3A 来维持下游的信号转导, 当 *Sin3a* 单等位敲除, 双阳性 CD8 T 细胞的数量锐减而辅助 (CD4)T 细胞则不受影响, 导致小鼠出生后患有巨脾以及淋巴细胞比例失调引起的肾功能不全<sup>[30]</sup>。条件性敲除雄性小鼠生殖细胞中的 *Sin3a* 则会导致小鼠睾丸大小和重量减少, 生殖细胞逐渐凋亡, 导致严重的精子发生障碍和不育<sup>[2]</sup>。

## 5 总结与展望

1995 年, Ayer 等<sup>[6]</sup> 首次在哺乳动物中发现 Sin3A 是转录共阻遏复合物的核心组分, 在该复合物中起连接作用。Sin3A/HDAC 复合物可通过与 DNA 结合蛋白相互作用来结合靶基因的启动子, 也可直接结合各种转录因子, 之后 HDAC 引起的组蛋白去乙酰化使得转录因子无法与 DNA 特异性结合, 转录被抑制。通过以上机制, Sin3A 与不同的基因或蛋白质相互作用, 参与调节多项细胞功能, 如维持 P53 蛋白质的稳定, 保证细胞周期的顺利进行, 维持细胞增殖、分化、凋亡之间的动态平衡以及抑制肿瘤的发生。

近年来, 关于 Sin3A 与胚胎发育、体细胞重编程关系的研究提示, Sin3A 的功能远不止我们所了解的这些。Sin3A 对于维持小鼠囊胚 ICM 的多能性十分重要, *mSin3a*<sup>-/-</sup> 的胚胎会在 E3.5-4.5 死亡且 *mSin3a*<sup>+/-</sup> 的胚胎即使可以出生, 随后也会出现免疫系统的发育不全。Sin3A/HDAC 复合物可协同 Mesp2 抑制其下游靶基因的转录, 通过 Mesp2 间接地影响胚胎发育。

胚胎发育、X 染色体失活、印记基因以及单等位失活都离不开 DNA 甲基化, 最早发现的位于 X 染色体上的甲基结合蛋白 (methyl-CpG binding domain protein, MBD) 家族成员 Mesp2 是甲基化特异的转录抑制因子, 它包含的转录抑制域 (transcription repression domain, TRD) 可以特异性结合甲基化状态的 CpG, 从而抑制靶基因的转录。Mesp2 也可募集 Sin3A/HDAC 共阻遏复合物, 通过与 Sin3A 形成稳定的络合物连接靶基因上游的启动子区, 起到抑制转录的作用<sup>[31-32]</sup>, Mesp2 导致的基因沉默可以通过抑制 HDAC 介导的染色质重塑和转录抑制作用来缓解<sup>[33]</sup>。HDAC 可通过基因组的甲基化形式被引导到特异的染色质区域, 曲古抑菌素 A (Trichostatin A, TSA) 是 HDAC 的特异性抑制剂, 同时也可抑制甲基化介导的转录抑制, 这更加说明了甲基化所引起的转录抑制需要 HDAC 的协同作

用。由此可以判定, DNA 甲基化和组蛋白乙酰化被 Mecp2 连接到了一起, 两者共同决定基因的沉默<sup>[12,34]</sup>。此外, Mecp2/Sin3A 转录抑制复合物可能在较晚的胚胎发育和成熟成体组织中起作用<sup>[35]</sup>。

本课题组的前期研究比较了体细胞核移植(somatic cell nuclear transfer, SCNT) 和胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 的囊胚, 发现 Sin3A/HDAC 共阻遏复合物中两个核心组分 Sin3A 和 Sap30 在 SCNT 的囊胚中出现了显著的上调, 这提示 Sin3A 和 Sap30 表观遗传修饰有密切关系, 由此推测 Sin3A 和 Sap30 或许对 SCNT 重编程效率有影响<sup>[36]</sup>。

体细胞核移植诱导重编程在基础研究和实际应用方面有着广泛的前景, 如畜牧业的发展、濒危动物的保护以及人类疾病的研究, 但是效率低一直是影响体细胞重编程发展的主要问题之一。本课题组的前期研究已经证明了在 SCNT 囊胚中 Sin3A/HDAC 转录共阻遏复合物的核心组分 Sin3a 和 Sap30 mRNA 出现了显著上调。Sin3A 在早期胚胎发育中功能显著, 它在体细胞重编程中会不会同样不可或缺, 它的作用机制又是什么。这些问题都需要在今后的实验中寻求解答。

### [参 考 文 献]

- [1] Kadamb R, Mittal S, Bansal N, et al. Sin3: insight into its transcription regulatory functions. *Eur J Cell Biol*, 2013, 92(8-9): 237-46
- [2] Pellegrino J, Castrillon DH, David G. Chromatin associated Sin3A is essential for male germ cell lineage in the mouse. *Dev Biol*, 2012, 369(2): 349-55
- [3] Vidal M, Gaber RF. RPD3 encodes a second factor required to achieve maximum positive and negative transcriptional states in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol*, 1991, 11(12): 6317-27
- [4] Silverstein RA, Ekwall K. Sin3: a flexible regulator of global gene expression and genome stability. *Curr Genet*, 2005, 47(1): 1-17
- [5] Laherty CD, Billin AN, Lavinsky, et al. SAP30, a component of the mSin3 corepressor complex involved in N-CoR-mediated repression by specific transcription factors. *Mol Cell*, 1998, 2(1): 33-42
- [6] Ayer DE, Lawrence QA, Eisenman RN. Mad-Max transcriptional repression is mediated by ternary complex formation with mammalian homologs of yeast repressor Sin3. *Cell*, 1995, 80(5): 767-76
- [7] McDonel P, Costello Ita, Hendrich B. Keeping things quiet: roles of NuRD and Sin3 co-repressor complexes during mammalian development. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(1): 108-16
- [8] Alland L, Muhle RA, Hou H, et al. Role for N-CoR and histone deacetylase in Sin3-mediated transcriptional repression. *Nature*, 1997, 387(6628): 49-55
- [9] Yang, Q, Kong Y, Rothermel B, et al. The winged-helix/forkhead protein myocyte nuclear factor beta (MNF- $\beta$ ) forms a co-repressor complex with mammalian Sin3B. *Biochem J*, 2000, 345(Pt 2): 335-43
- [10] Halleck MS, Pownall S, Harder KW, et al. A widely distributed putative mammalian transcriptional regulator containing multiple paired amphipathic helices, with similarity to yeast SIN3. *Genomics*, 1995, 26(2): 403-6
- [11] Baltus GA, Kowalski MP, Tutter AV, et al. A positive regulatory role for the mSin3A-HDAC complex in pluripotency through Nanog and Sox2. *J Biol Chem*, 2009, 284(11): 6998-7006
- [12] Bestor TH. Gene silencing. Methylation meets acetylation. *Nature*, 1998, 393(6683): 311-2
- [13] Zilfou JT, Hoffman WH, Sank M, et al. The corepressor mSin3a interacts with the proline-rich domain of p53 and protects p53 from proteasome-mediated degradation. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(12): 3974-85
- [14] McDonel P, Demmers JA, Tan DW, et al. Sin3a is essential for the genome integrity and viability of pluripotent cells. *Dev Biol*, 2012, 363(1): 62-73
- [15] Murphy M, Ahn J, Walker KK, et al. Transcriptional repression by wild-type p53 utilizes histone deacetylases, mediated by interaction with mSin3a. *Genes Dev*, 1999, 13(19): 2490-501
- [16] Imai Y, Kurokawa M, Yamaguchi Y, et al. The corepressor mSin3A regulates phosphorylation-induced activation, intranuclear location, and stability of AML1. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(3): 1033-43
- [17] Dannenberg JH, David G, Zhong S, et al. mSin3A corepressor regulates diverse transcriptional networks governing normal and neoplastic growth and survival. *Genes Dev*, 2005, 19(13): 1581-95
- [18] Ji Q, Hu H, Yang F, et al. CRL4B interacts with and coordinates the SIN3A-HDAC complex to repress CDKN1A and drive cell cycle progression. *J Cell Sci*, 2014, 127(21): 4679-91
- [19] Munoz IM, Macartney T, Sanchez-Pulido L, et al. Family with sequence similarity 60A (FAM60A) protein is a cell cycle-fluctuating regulator of the SIN3-HDAC1 histone deacetylase complex. *J Biol Chem*, 2012, 287(39): 32346-53.
- [20] Eilers AL, Billin AD, Liu J, et al. A 13-amino acid amphipathic-helix is required for the functional interaction between the transcriptional repressor mad1 and mSin3A. *J Biol Chem*, 1999, 274(46): 32750-6
- [21] Sommer A, Hilfenhaus S, Menkel A, et al. Cell growth inhibition by the Mad/Max complex through recruitment of histone deacetylase activity. *Curr Biol*, 1997, 7(6): 357-65
- [22] Boulton JK, Tanière P, Hallissey MT, et al. Oesophageal adenocarcinoma is associated with a deregulation in the MYC/MAX/MAD network. *Br J Cancer*, 2008, 98(12): 1985-92
- [23] Cowley SM, Cowley SM, Kang RS, et al. Functional analysis of the Mad1-mSin3A repressor-corepressor

- interaction reveals determinants of specificity, affinity, and transcriptional response. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(7): 2698-709
- [24] Nascimento EM, Cox CA, MacArthur S, et al. The opposing transcriptional functions of Sin3a and c-Myc are required to maintain tissue homeostasis. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(12): 1395-405
- [25] Suzuki H, Ouchida M, Yamamoto H, et al. Decreased expression of the SIN3A gene, a candidate tumor suppressor located at the prevalent allelic loss region 15q23 in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2008, 59(1): 24-31
- [26] Winter SF, Lukes L, Walker RC, et al. Allelic variation and differential expression of the mSIN3A histone deacetylase complex gene *Arid4b* promote mammary tumor growth and metastasis. *PLoS Genet*, 2012, 8(5): e1002735
- [27] Ellison-Zelski SJ, Alarid ET. Maximum growth and survival of estrogen receptor-alpha positive breast cancer cells requires the Sin3A transcriptional repressor. *Mol Cancer*, 2010, 9: 263
- [28] Sharma V, Swaminathan A, Bao R, et al. *Drosophila* SIN3 is required at multiple stages of development. *Dev Dyn*, 2008, 237(10): 3040-50
- [29] Swaminathan A, Barnes VL, Fox S, et al. Identification of genetic suppressors of the Sin3A knockdown wing phenotype. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49563
- [30] Cowley SM, Iritani BM, Mendrysa SM, et al. The mSin3A chromatin-modifying complex is essential for embryogenesis and T-cell development. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(16): 6990-7004
- [31] Yu F, Thiesen J, Stratling WH. Histone deacetylase-independent transcriptional repression by methyl-CpG-binding protein 2. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(10): 2201-6
- [32] Klose RJ, Bird AP. MeCP2 behaves as an elongated monomer that does not stably associate with the Sin3a chromatin remodeling complex. *J Biol Chem*, 2004, 279(45): 46490-6
- [33] Jones PL, Veenstra GC, Wade PA, et al. Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription. *Nat Genet*, 1998, 19(2): 187-91
- [34] Nan X, Ng HH, Johnson CA, et al. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature*, 1998, 393(6683): 386-9
- [35] Kantor B, Makedonski K, Shemer R, et al. Expression and localization of components of the histone deacetylases multiprotein repressory complexes in the mouse preimplantation embryo. *Gene Expr Patterns*, 2003, 3(6): 697-702
- [36] Duan L, Wang ZD, Shen J, et al. Comparison of reprogramming genes in induced pluripotent stem cells and nuclear transfer cloned embryos. *Stem Cell Rev*, 2014, 10(4): 548-60