

C₂H₂ 型锌指蛋白的研究进展

周 畅^{1,2} 李麓芸²

(1. 湖南师范大学 生命科学学院, 中国湖南 长沙 410081;
2. 中南大学 生殖与干细胞工程研究所, 中国湖南 长沙 410078)

摘 要: 锌指基因家族是人体中最大的基因家族, 它参与细胞分化、胚胎发育, 并与许多疾病的发生相关。根据半胱氨酸(C)和组氨酸(H)的数目和位置可将锌指蛋白分为 C₂H₂、C₂HC、C₂C₂、C₂HCC₂C₂、C₂C₂C₂C₂ 等亚类。C₂H₂ 型锌指是最普遍的类型, 它们作为重要的转录调控因子参与许多的生理过程。C₂H₂ 型锌指蛋白包含的锌指数目从 1 个到 30 多个不等。依据锌指的数量以及在蛋白中的分布情况, 大多数 C₂H₂ 型锌指蛋白属于下列 3 类之一: 1) 含 3 个 C₂H₂ 锌指的蛋白(₁C₂H₂); 2) 含多个锌指的 C₂H₂ 型锌指结构蛋白(_{ma}C₂H₂); 3) 锌指成对间隔排列的 C₂H₂ 型锌指蛋白(_{sp}C₂H₂)。一些 C₂H₂ 型锌指蛋白能识别并结合特异性 RNA 或 DNA 片段, 另一些则只能与 RNA 结合。通常锌指蛋白含锌指数目越多, 它选择结合的能力就越强。

关键词: 转录因子; C₂H₂ 锌指蛋白; DNA 结合蛋白结构域

中图分类号: Q51

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2004)03-0215-06

Advances in C₂H₂ Zinc Finger Proteins

ZHOU Chang^{1,2}, LI Lu-yun²

(1. College of Life Sciences, Hunan Normal University, Changsha 410081, Hunan, China;
2. Institute of Reproductive & Stem Cell Engineering, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China)

Abstract: Zinc finger gene family is the largest one of human gene families and involved in cell differentiation, embryo-genesis and disease generation. It could be divided into several types of zinc finger proteins, such as C₂H₂、C₂HC、C₂C₂、C₂HCC₂C₂、C₂C₂C₂C₂ etc, based on numbers and positions Cys and His residues. The most common zinc finger gene type is the C₂H₂ type, which plays an important role in many physiological processes as transcriptional regulators. Zinc finger proteins contain from 1 to more than 30 figures. Based on the number and the pattern of the fingers, most of the C₂H₂ finger proteins will be divided into one of three groups: triple- C₂H₂, multiple-adjacent- C₂H₂, and separated-paired- C₂H₂ finger proteins. Some C₂H₂ finger proteins can bind to RNA or protein in addition to DNA, and others bind to RNA alone. In general, the greater the number of fingers, the more fingers with specific affinity for different ligands.

Key words: transcription factor; C₂H₂ zinc finger proteins; DNA-binding protein domains

(Life Science Research, 2004, 8(3): 215 ~ 220)

收稿日期: 2004-07-05; 修回日期: 2004-07-25

基金项目: 湖南师范大学校内自然科学基金资助项目(24040616)

作者简介: 周畅(1972-), 女, 湖南长沙人, 湖南师范大学讲师, 中南大学博士研究生, 主要从事医学遗传学研究, Tel:

在生物体中一直困扰人们的一个问题是：遗传信息的表现过程离不开基因表达的调控，基因是如何启动的，生物体是如何调控其蛋白的转录、翻译与合成的。自从 1983 年在爪蟾卵母细胞中发现第一个具有基因转录调控作用的锌指蛋白 TFⅢA 以来，从而开始了一类重要的基因调控因子锌指类蛋白的研究。锌指(zinc finger motif)是存在于真核细胞转录因子中的重要结构域之一。目前发现锌指类蛋白广泛分布在动植物和微生物中，从酵母到人体，它们对基因的调控(抑制或激活)都起重要作用。其中人类基因组中的可能有将近 1% 的序列编码含有锌指结构的蛋白质。Pabo 等对锌指下了一个定义：在调节蛋白一小段氨基酸序列中，含有几个 Cys 残基，这些区域为依赖锌的 DNA 结合域，它通过结合 Zn²⁺自我折叠形成短的稳定的“手指”样结构^[1]。可以选择性的结合特异的靶结构，调节靶基因的表达以适应生物体发育、分化、成熟等生命过程的需要。比如，本课题组新克隆的小鼠基因组的新基因 *Zfp474* 在睾丸中高表达，可能参与精子的发生，即参与细胞分化^[2]。锌指蛋白基因这类转录因子，与其他转录因子(比如 SRY 基因)一样，具有重要的基因调控作用^[3]。

在锌指蛋白中，锌的地位是不可替代的，只有锌指蛋白才具有选择结合核酸的能力，脱锌或用 Fe、Cu、Mn、Co、Ni 等金属离子置换锌离子都将可能丧失其功能^[4]。迄今已发现的锌指种类很多，主要有以下 4 种：TFⅢA 型(经典型)，类固醇激素受体型，酵母转录因子 GAL4 型和逆转录病毒型。另外按其锌配位的氨基酸残基，可以分为 C₂H₂、C₂C₂、C₆和 C₂HC 等型^[5-7]。C₂H₂型也称经典型锌指，具有以下同源保守序列：(Tyr, Phe)-X-Cys-X₂₋₄-Cys-X₃-Phe-X₅-Leu-X₂-His-X₂₋₆His(X 为可变氨基酸)^[8]。这种锌指序列最先从 TFⅢA 中得到，至今已发现数百个这样的序列。C₂C₂型锌指主要包括类固醇激素受体、糖皮质激素受体、甲状腺激素受体、视黄酸受体、维生素 D₃受体等。整个锌指结构域长度为 150 个氨基酸残基左右，包含了 8 个相间的保守 Cys 残基，并且与它们相邻的氨基酸残基也具有相当的保守性，其特征序列如下：CLXCX₁₂TCGSKCX₁₃LCAXRNDXC₈NC PXCR。其 8 个保守的 Cys 残基以配位方式与 2 个 Zn²⁺结合形成了 2 个四面体的“锌扭”结构。C₆型锌指主要包括一些真菌转录调控因子。最有代

表性的，研究最多的是酵母转录活化因子 GAL4。这一类型的锌指具有 6 个相间排列并且十分保守的 Cys 残基：CX₂CX₆CX₆CX₂CX₆C，这 6 个保守的 Cys 残基通过配位键的作用，与 2 个 Zn²⁺共同形成了一个“锌簇”结构^[9]。C₂HC 型锌指首先在逆转录病毒 gag 蛋白中被鉴定出，因而被称为逆转录病毒型锌指。这一类型的锌指蛋白都含有一个或两个下列保守序列：CX₂CX₄HX₄C^[10]。本文仅就经典型锌指，即 C₂H₂型锌指蛋白进行综述。

C₂H₂型锌指蛋白中的锌指模体以线性重复的排列方式存在于蛋白质的 C 末端，依据锌指的数量以及在蛋白中的分布情况可以将 C₂H₂型锌指蛋白分为 3 类：1) 含 3 个锌指的 C₂H₂型锌指蛋白(tC₂H₂)；2) 含多个锌指的 C₂H₂型锌指蛋白(maC₂H₂)；3) 锌指成对间隔排列的 C₂H₂型锌指蛋白(spC₂H₂)。此外 GAGA 因子是唯一一个只具有一个 C₂H₂锌指结构的蛋白^[11]，它与 DNA 的结合需要两个与其相邻的 DNA 结合结构域的辅助，该锌指蛋白将不在本综述中讨论。

1 含 3 个锌指的 C₂H₂ 型锌指结构蛋白 (tC₂H₂)

1.1 Zif268

Zif268 又称为 Krox-24, NGFI-A 或 Egr1，是目前研究最为深入的锌指蛋白之一。它具有 3 个锌指，每一个锌指形成两个 β 折叠和一个 α 螺旋，锌指之间由接头连接，β 折叠和 α 螺旋以及接头内的氨基酸具有保守性。3 个锌指在蛋白内串联排列，并且具有相同的跨度与间隔，该特征提示每一个锌指均能够与一个或更多的核苷酸结合，对其与靶 DNA 结合形成的复合物的晶体结构分析证实了该推论。结果显示 Zif268 蛋白的 3 个锌指均结合到 DNA 双螺旋的“大沟”内，并且与之相结合的核苷酸序列为 5'-G¹-C²G³T⁴G⁵G⁶G⁷C⁸G⁹G¹⁰-3'。3 个锌指通过氢键与核苷酸与磷酸骨架结合包绕在 DNA 外围，而 DNA 的构象介于 B 型与 A 型之间；“大沟”依旧较宽同时变深^[12, 13]。在 3 个锌指中，锌指 3 与 5'-G¹C²G³-3'结合，锌指 2 与 5'-T⁴G⁵G⁶-3'结合，锌指 1 与 5'-G⁷C⁸G⁹-3'结合。所有锌指均与各自三核苷酸中的两个结合，同时还结合相邻三核苷酸中的一个，就亲和力而言，锌指 2>锌指 3>锌指 1^[14]。Rebar 和 Choo 通过噬菌体展示技术分别建立了 Zif268 的第 2 个锌指结构中 α-螺旋残基的随机肽展示库^[15, 16]。除了保守的 4 个残

基之外,随机化的位点共有 7 个,分别用随机三联体碱基对进行了 3 轮筛选,得到了与不同三连体碱基对相应结合的 64 个锌指序列,结果发现: α -螺旋的 3 个主要位(-1、+3、+6 位)和一个辅助位+2 位与 DNA 的识别密切相关.除了锌指本身,锌指之间的接头同样很重要,位于 3 个锌指之间的 TG(Q/E)KP 保守序列中的 K 残基可以与 DNA 的磷酸骨架相互作用而参与锌指与 DNA 的结合.接头序列可以与相邻锌指的 α 螺旋的羧基末端通过氢键结合,稳定锌指与 DNA 形成的复合物,该现象称为“羧基端加帽”(C-capping)^[12].此外对接头中的保守氨基酸进行替换证实接头序列对于维持锌指结合的特异性也具有作用.

1.2 KLF 家族(Krüppel 样因子)

哺乳动物中该家族蛋白在羧基末端有 3 个 C_2H_2 型锌指,SP1 是该家族的代表之一,该蛋白的锌指 2 和锌指 3 的氨基酸序列与 Zif268 相似,与 Zif268 蛋白的差别主要在锌指 1.提示该锌指在与 DNA 结合过程中发挥不同的作用.研究表明 SP1 与 DNA 的 GC 富集区结合,保守序列为 5'-G¹G²G³G⁴C⁵G⁶G⁷G⁸G⁹-3',但锌指 1 对这种特异性结合作用甚微^[17].实验证明锌指 1 只有一个氨基酸残基与 DNA 结合,而锌指 2 与锌指 3 分别有 4 个和 3 个氨基酸残基参与.该家族其它 15 个蛋白,包括碱性 KLF(basic KLF, BKLF)的锌指与 SP1 类似,其锌指 1 与 DNA 的结合很微弱.除了 DNA 外,SP1 还能够与 DNA-RNA 杂化双链结合,但这种结合的生物学效应尚不清楚^[18].SP1 还能与 GATA-1 结合,后者为一 C_2C_2 型转录因子,这种结合由两个蛋白锌指之间相互作用而实现.此外 SP1 还通过锌指与 GKLF(gut-enriched KLF)结合,从而抑制 CYP1A1 基因的转录^[19].类似的结合还可见于 SP1 与 GATA-2、GATA-3 以及 EKLF(erythroid-KLF)与 GATA-1 之间.这些结果提示 C_2H_2 锌指不仅在蛋白-DNA 而且在蛋白-蛋白相互作用中发挥重要功能.但是 tC_2H_2 锌指结合位点的相互重叠,该类型的蛋白一次只能与 DNA、RNA 或蛋白质中的一种配体相结合,或许将 tC_2H_2 锌指二聚体或多聚体化后,可以同时结合多个不同的配体.

2 含多个锌指的 C_2H_2 型锌指结构蛋白(maC_2H_2)

该组锌指蛋白含有 4 个或以上的锌指结构域

一些蛋白含有 30 个以上的锌指,各锌指间的间隔较均匀,TFⅢA 是该类型锌指蛋白的代表.虽然该组锌指蛋白具有多个锌指结构,但并非每个锌指都可以与 DNA 结合,例如 TFⅢA 含有 9 个锌指,但主要依靠锌指 1~3 与 DNA 结合.该组的其它成员如 WT1 和 Roza 等蛋白中参与 DNA 结合的锌指仅占其锌指总数的 24%~75%,余下的锌指发挥其它的功能,如结合 RNA 与蛋白质.

2.1 结合 DNA 与 RNA 的 maC_2H_2 锌指——WT1

WT1 含有 4 个锌指,其中锌指 2-4 与 Zif268 有 64% 的氨基酸相同,而锌指 1 则不同,突变实验证实其对 DNA 结合的能力明显低于锌指 2-4.此外实验还显示锌指 2-4 片段对靶 DNA 的亲合力要高于完整的锌指 1-4 结构^[20, 21].WT1 有多个异构体,分子质量为 52~65 kDa 不等.异构体产生的原因是 mRNA 的选择性剪切以及翻译起始位点的不同^[22].由于翻译起始位点的不同或位于第 5 外显子的选择性剪切形成的异构体的 DNA 结合功能不受影响.但若是在第 9 外显子后选择性剪切,将在锌指 3 与 4 之间的接头内插入 3 个氨基酸,从而使原来的保守序列发生改变,导致 DNA 结合力的下降.核磁共振研究表明是由于插入这 3 个氨基酸后破坏了锌指 3 的“羧基端加帽”效应,这也证实了保守的接头序列对于维持锌指的 DNA 结合特性也具有重要作用^[23].除了 DNA 外,WT1 还能特异性结合单链 RNA,并且各个锌指结合的 RNA 并不一致.

2.2 TFⅢA 是结合 DNA 与 5S RNA 的 maC_2H_2 锌指

TFⅢA 含有 9 个串联排列的锌指,对非洲爪蟾 TFⅢA 序列的研究显示其锌指具有如下特征:1)各锌指之间除了亮氨酸与苯丙氨酸外,其余氨基酸无明显的同源性,这两个氨基酸对于维持锌指的构象是必需的,但对锌指的配体结合特性无影响;2)在 8 个锌指接头中只有锌指 1 与 2 以及锌指 2 与 3 之间具有典型的保守序列,分别为 TGEKP 和 TGEKN;3)锌指 5 与 6 以及锌指 6 与 7 之间的接头非常短.晶体结构分析显示 TFⅢA 主要通过锌指 1-3 与 DNA 结合,并且其结合方式与 Zif268 类似,通过 α 螺旋的 -1、+2、+3、+6 位与 DNA 结合,包绕在 DNA 的“大沟”周围^[24-26].锌指 7-9 也被认为能够与 DNA 的“大沟”结合,但其亲合力要明显低于锌指 1-3^[27, 28].TFⅢA 与

DNA 结合最显著的特点来自于锌指 4-6, 这 3 个锌指位于 DNA 螺旋“大沟”的另一侧“横跨”小沟”但并不包绕 DNA 双螺旋, 而是形成一个开放延展的结构. 这样一个结构在 TFⅢA 的两个主要 DNA 结合域: 锌指 1-3 和锌指 7-9 之间形成一个跨度很大的连接体, 使锌指 1-3 和锌指 7-9 得以跨越 5S RNA 基因的启动子区, 该启动子跨度较大, 所含 box C、IE 和 box A 几个顺式反应元件间隔很远^[24, 29]. TFⅢA 还能够与 5S RNA 结合, 并且由锌指 4-7 完成该功能, 其中锌指 4-6 结合在 RNA 的核心区域而锌指 7 结合在 II 型螺旋 -B 环区域^[30, 31]. 与结合 DNA 一样, TFⅢA 通过 α 螺旋与 RNA 结合, 但只有 -1、2 位氨基酸残基参与.

2.3 结合 DNA 与蛋白质的 maC_2H_2 锌指——Ikaros 和 Roaz

Ikaros 蛋白有 6 个锌指, 其中氨基端 4 个可以与 DNA 结合, 而羧基端两个锌指可以相互结合形成同源二聚体, 其中半胱氨酸与组氨酸是形成二聚体所必需的, 而 -1、+2、+3 位氨基酸则并非必需, 同源二聚体的存在可以增强氨基端 4 个锌指与靶序列 GGGAA 的结合^[32]. Ikaros 还有两个同源蛋白: Alios 与 Helios, 这 3 种蛋白自身或俩俩之间可以形成二聚体, 启动子中具有 GGGAA 序列的基因可受其驱动而表达. Ikaros 和 Alios 均可以与 Sin 家族的蛋白作用, 活化组氨酸脱酰酶抑制靶基因的表达^[33].

Roaz 蛋白具有 29 个锌指, 可以与两个间隔为 2 个 bp 的 GCACCC 重复序列结合, 由锌指 1-7 完成该功能, 并且当 Roaz 形成同源二聚体后亲和力更高. 当去除第 25-29 锌指以及羧基端侧翼序列后 Roaz 蛋白失去形成同源二聚体能力. Roaz 还可以与 Olf-1/EBF 蛋白结合, 使后者失去转录活性, 第 29 锌指是 Roaz 与 Olf-1/EBF 形成同源二聚体所必需的, 氨基端及中间的锌指也参与其中^[34].

2.4 结合 RNA 的 maC_2H_2 锌指——dsRBP-Zfa 和 JAZ

dsRBP-Zfa 是从非洲爪蟾卵巢 cDNA 文库中发现的第一个可以与双链 RNA 结合的 C_2H_2 型锌指蛋白, 具有 7 个锌指^[35]. 该蛋白与其它 maC_2H_2 锌指蛋白的最大区别在于其锌指间的间隔较大, 达 33~34 个氨基酸 (其它 maC_2H_2 锌指蛋白一般为 6~8 个氨基酸). dsRBP-Zfa 蛋白氨基端的 3 个锌指在一级结构上不具备明显的同源性. 但羧基

端 4 个锌指包括其间的接头序列几乎一致. dsRBP-Zfa 蛋白可以与双链 RNA 高亲和力结合, 而几乎不能结合单链 RNA 与双链 DNA, 并且 dsRBP-Zfa 与双链 RNA 的结合无序列特异性但明显偏向于结合 A 型螺旋构象的双链 RNA. JAZ 在小鼠与人各组织广泛表达, 具有 4 个锌指, 分别与 dsRBP-Zfa 蛋白相应位置上的 4 个锌指具有同源性^[36]. JAZ 蛋白各锌指之间的连接序列也较长, 达到 281 个氨基酸, 含 3 个锌指的 C_2H_2 型锌指蛋白 (tC_2H_2): 2) 含多个锌指的 C_2H_2 型锌指蛋白 (maC_2H_2): 3) 锌指间隔成对存在的 C_2H_2 型锌指蛋白 (spC_2H_2). 28~38 个氨基酸, 但与 dsRBP-Zfa 蛋白锌指间的连接序列无同源性. JAZ 锌指主要与双链 RNA 以及 DNA-RNA 杂化双链结合, 在小鼠成纤维细胞诱导 JAZ 高表达可以导致细胞凋亡.

3 锌指成对间隔排列的 C_2H_2 型锌指蛋白 (spC_2H_2)

该类锌指蛋白的特征为锌指结构成对出现, 各锌指对之间存在一定的间隔. Tramtrack (TTK) 是该类锌指蛋白的代表之一, 该蛋白是果蝇进化基因 fushi-tarazu 的转录调节基因, 具有两个 C_2H_2 锌指, 位于蛋白的羧基端. Fairall 等通过 tramtrack 蛋白与 DNA 作用, 获得了 tramtrack-DNA 复合物晶体, X 射线衍射证明 tramtrack 识别 5 bp 特异序列 5'-A¹G²G³A⁴T⁵-3', 其中锌指 1 识别 3'-T¹A²G³-5', 锌指 2 识别 3'-G⁴A⁵-5', 同时锌指 2 通过 +2 位的 Ser 与紧邻的锌指 1 识别序中 G³ 的互补碱基 C 相互作用, 这一结合模式与 Zif268 类似^[37]. TTK 与前述 tC_2H_2 以及 maC_2H_2 锌指的一个区别在于锌指间的连接序列, TTK 含有 KRNVKVYP 保守序列, 而后者含 TGERP 保守序列. TTK 的接头序列似乎更为灵活与无序, 且不影响蛋白与 DNA 的结合. 在 TTK 第一锌指除了两个保守的 β 折叠外, 在其氨基端还含有一个额外的 β 折叠, 但其对 DNA 结合功能没有影响, 而只参与维持蛋白的正常结构. 一些蛋白含有数个锌指对, 各锌指对之间的间隔非常大, 例如 RPD II-BF1 具有两个同源的锌指对, 其间间隔 1630 个氨基酸. RPD II-BF1 的两个锌指对可以与同样的 DNA 序列结合, 亲和力也相似, 并且都受 DNA 甲基化的影响. 由于 RPD II-BF1 可以同时识别与结合两个间隔很远的 DNA 序列, 因此推测其可能参与多组分 DNA-蛋白质

复合物的形成, 或者可以同时结合不同染色体上的相同 DNA 序列^[38]. Shn 和 Sal 是 spC_2H_2 型锌指蛋白的另一代表, 均含有 3 个锌指对, 二者的锌指序列与 RPD II-BF1 类似, 这提示 Shn 和 Sal 的锌指对与 RPD II-BF1 的两个锌指一样各自独立发挥作用.

4 小结

C_2H_2 型锌指蛋白的主要功能是识别与结合特异性 DNA 片段, 参与基因表达的调控. 但锌指究竟如何识别与结合靶 DNA 目前尚不完全清楚. 对 Zif268-DNA、tramtrack-DNA 等锌指蛋白-DNA 复合物的晶体结构的分析, 为了解 C_2H_2 锌指与 DNA 的作用模式提供了许多直接的证据. 但是, 对于大多数锌指蛋白与 DNA 的结合体还无法获得其晶体, 并且一种固定的结合模式也不能为考察锌指蛋白中不同氨基酸与 DNA 的作用提供更多更详细的信息. 因此, 一方面可以通过定点突变技术来考察锌指中某些氨基酸对其与 DNA 结合的影响以及锌指中对识别特定 DNA 序列起重要作用的氨基酸, 以获得锌指蛋白中氨基酸和 DNA 中碱基对应的识别码, 并为设计锌指蛋白结构, 进而调控基因奠定基础.

另一方面可以通过噬菌体展示技术和锌指连接区的设计, 筛选出可与任意 DNA 序列特异性结合的锌指, 并获得锌指蛋白中氨基酸和 DNA 中碱基对应的识别码, 并为设计锌指蛋白结构, 进而调控基因奠定基础. Rebar 等设计并构建了可特异性结合 VEGF-A 的锌指蛋白, 并在 CD-1 小鼠模型中激活 VEGF-A 的转录, 促进了血管的生长、加速伤口的愈合^[39].

参考文献 (References):

[1] FRANKEL A D, PABO C O. Fingering too many proteins [J]. *Cell*, 1988, 53(6): 675

[2] 周畅, 李麓芸, 卢光琇. 小鼠睾丸和卵巢特异表达基因 Zfp474 的克隆与特征分析 [J]. *遗传学报* (ZHOU Chang, LI Lu-yun, LU Guang-xiu. Molecular cloning and character analysis of the mouse zinc finger protein gene Zfp474 of exclusively expressed in testis and ovary [J]. *Acta Genetica Sinica*), 2005, 32(1): 21-26.

[3] 周畅, 李麓芸, 付俊江, 等. 46, XY 女性性反转患者 SRY 基因的一个新突变类型 [J]. *中华医学遗传学杂志* (ZHOU Chang, LI Lu-yun, FU Jun-jiang, *et al.* 46, XY female sex reversal patient with a novel point mutation in the coding sequence of the SRY gene [J]. *Chinese Journal of Medical Ge-*

netics), 2003, 20(5): 369-372.

- [4] MILLER J, MCLACHLAN A D, KLUG A. Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor IIIA from *Xenopus oocytes* [J]. *EMBO J*, 1985, 4(6): 1609-1614.
- [5] KLUG A, SCHWABE J W. Protein motifs 5: zinc fingers [J]. *FASEB J*, 1995, 9(8): 597-604.
- [6] MACKAY J P, CROSSLEY M. Zinc fingers are sticking together [J]. *Trends Biochem Sci*, 1998, 23(1): 1-4.
- [7] SANCHEZ-GARCIA I, RABBITS T H. The LIM domain: a new structural motif found in zinc-finger-like proteins [J]. *Trends Genet*, 1994, 10(9): 315-320.
- [8] STEPHEN C, HARRISON. A structural taxonomy of DNA-binding domains [J]. *Nature*, 1991, 353(6346): 715-719.
- [9] VALLEE B L, FALCHUK K H. The biochemical basis of zinc physiology [J]. *Physiol Rev*, 1993, 73(1): 79-118.
- [10] SUMMERS M F, SOUTH T L, KIM B, *et al.* High-resolution structure of an HIV zinc fingerlike domain via a new NMR-based distance geometry approach [J]. *Biochem*, 1990, 29(2): 329-340.
- [11] OMICHINSKI J G, PEDONE P V, FELSENFELD G, *et al.* The solution structure of a specific GAGA factor-DNA complex reveals a modular binding mode [J]. *Nat Struct Biol*, 1997, 4(2): 122-132.
- [12] ELROD-ERICKSON M, ROULD M A, NEKLUDOVA L, *et al.* Zif268 protein-DNA complex refined at 1.6 Å: a model system for understanding zinc finger-DNA interactions [J]. *Structure*, 1996, 4(10): 1171-1180.
- [13] NEKLUDOVA L, PABO C O. Distinctive DNA conformation with enlarged major groove is found in Zn-finger-DNA and other protein-DNA complexes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(15): 6948-6952.
- [14] CHOO Y. End effects in DNA recognition by zinc finger arrays [J]. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26(2): 554-557
- [15] REBAR E J, PABO C O. Zinc finger phage: affinity selection of fingers with new DNA-binding specificities [J]. *Science*, 1994, 263(5147): 671-673.
- [16] CHOO Y, KLUG A. Selection of DNA binding sites for zinc fingers using rationally randomized DNA reveals coded interactions [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(23): 11168-11172.
- [17] YOKONO M, SAEGUSA N, MATSUSHITA K, *et al.* Unique DNA binding mode of the N-terminal zinc finger of transcription factor Sp1 [J]. *Biochemistry*, 1998, 37(19): 6824-6832.
- [18] SHI Y, BERG J M. Specific DNA-RNA hybrid binding by zinc finger proteins [J]. *Science*, 1995, 268(5208): 282-284.
- [19] ZHANG W, SHIELDS J M, SUGAWA K, *et al.* The gut-enriched Kruppel-like factor suppresses the activity of the CYP1A1 promoter in an Sp1-dependent fashion [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(28): 17917-17925.
- [20] NAKAGAMA H, HEINRICH G, PELLETIER J, *et al.* Sequence and structural requirements for high-affinity DNA

- binding by the WT1 gene product[J]. *Mol Cell Biol*, 1995, 15(3): 1489-1498.
- [21] CARICASOLE A, DUARTE A, LARSSON S H, *et al.* RNA binding by the Wilms tumor suppressor zinc finger proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(15): 7562-7566.
- [22] ENGLERT C. WT1-more than a transcription factor? [J]. *Trends Biochem Sci*, 1998, 23(10): 389-393.
- [23] LAITY J H, CHUNG J, DYSON H J, *et al.* Alternative splicing of Wilms' tumor suppressor protein modulates DNA binding activity through isoform-specific DNA-induced conformational changes[J]. *Biochemistry*, 2000, 39(18): 5341-5348.
- [24] NOLTE R T, CONLIN R M, HARRISON S C, *et al.* Differing roles for zinc fingers in DNA recognition: structure of a six-finger transcription factor III A complex[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(6): 2938-2943.
- [25] WUTTKE D S, FOSTER M P, CASE D A, *et al.* Solution structure of the first three zinc fingers of TF III A bound to the cognate DNA sequence: determinants of affinity and sequence specificity[J]. *J Mol Biol*, 1997, 273(1): 183-206.
- [26] FOSTER M P, WUTTKE D S, RADHAKRISHNAN I, *et al.* Domain packing and dynamics in the DNA complex of the N-terminal zinc fingers of TF III A[J]. *Nat Struct Biol*, 1997, 4(8): 605-608.
- [27] LIAO X B, CLEMENS K R, TENNANT L, *et al.* Specific interaction of the first three zinc fingers of TF III A with the internal control region of the *Xenopus* 5S RNA gene[J]. *J Mol Biol*, 1992, 223(4): 857-871.
- [28] CLEMENS K R, ZHANG P, LIAO X, *et al.* Relative contributions of the zinc fingers of transcription factor III A to the energetics of DNA binding[J]. *J Mol Biol*, 1994, 244(1): 23-35.
- [29] NEELY L, TRAUGER J W, BAIRD E E, *et al.* Importance of minor groove binding zinc fingers within the transcription factor III A-DNA complex[J]. *J Mol Biol*, 1997, 274(4): 439-445.
- [30] NEELY L S, LEE B M, XU J, *et al.* Identification of a minimal domain of 5 S ribosomal RNA sufficient for high affinity interactions with the RNA specific zinc fingers of transcription factor III A[J]. *J Mol Biol*, 1999, 291(3): 549-560.
- [31] SEARLES M A, LU D, KLUG A. The role of the central zinc fingers of transcription factor III A in binding to 5 S RNA[J]. *J Mol Biol*, 2000, 301(1): 47-60.
- [32] SUN L, LIU A, GEORGOPOULOS K. Zinc finger-mediated protein interactions modulate Ikaros activity, a molecular control of lymphocyte development [J]. *EMBO J*, 1996, 15(19): 5358-5369.
- [33] KOIPALLY J, RENOLD A, KIM J, *et al.* Repression by Ikaros and Aiolos is mediated through histone deacetylase complexes[J]. *EMBO J*, 1999, 18(11): 3090-3100.
- [34] TSAI R Y, REED R R. Identification of DNA recognition sequences and protein interaction domains of the multiple-Zn-finger protein Roaz[J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(11): 6447-6456.
- [35] FINERTY P J, JR, BASS B L. A *Xenopus* zinc finger protein that specifically binds dsRNA and RNA-DNA hybrids[J]. *J Mol Biol*, 1997, 271(2): 195-208.
- [36] YANG M, MAY W S, ITO T. JAZ requires the double stranded RNA-binding zinc finger motifs for nuclear localization[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(39): 27399-27406.
- [37] FAIRALL L, SCHWABE J W, CHAPMAN L, *et al.* The crystal structure of a two zinc-finger peptide reveals an extension to the rules for zinc-finger/DNA recognition[J]. *Nature*, 1993, 366(6454): 483-487.
- [38] FAN C M, MANIATIS T. A DNA-binding protein containing two widely separated zinc finger motifs that recognize the same DNA sequence[J]. *Genes Dev*, 1990, 4(1): 29-42.
- [39] REBAR E J, HUANG Y, HICKEY R, *et al.* Induction of angiogenesis in a mouse model using engineered transcription factors[J]. *Nat Med*, 2002, 8(12): 1427-1432.