

bHLH基因家族与心脏发育

GATA基因家族与心脏发育

Irx基因家族与心脏发育

NK基因家族与心脏发育

MADS框基因家族与心脏发育

Tbx基因家族与心脏发育

TEF基因家族与心脏发育

锌指转录因子与心脏发育

肌球蛋白与心脏发育

细胞黏附因子与心脏发育

BMP信号途径和心脏发育

WNT信号途径与心脏发育

EGF信号途径与心脏发育

Notch信号途径与心血管发育

心肌内皮细胞相关信号途径与心脏发育

基质金属蛋白酶与心肌重塑

Ca^{2+} -钙调神经磷酸酶-NFAT信号途径与心脏肥大

信号转导与心脏发育

吴秀山 主编

信号调控 与心脏发育



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

信号调控与心脏发育

吴秀山 主编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

信号调控与心脏发育/吴秀山主编. —北京: 化学工业出版社, 2006.3

ISBN 7-5025-8463-3

I. 信… II. 吴… III. 心脏-发育-研究 IV. Q463

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 025639 号

信号调控与心脏发育

吴秀山 主编

责任编辑: 郎红旗 傅四周

文字编辑: 何 芳

责任校对: 郑 捷

封面设计: 关 飞

*

化学工业出版社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销
大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷
三河市东柳装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 28 彩插 6 字数 685 千字

2006 年 6 月第 1 版 2006 年 6 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-8463-3

定 价: 85.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

信号调控与心脏发育

主 编 吴秀山

副 主 编 李永青 王跃群 袁葵洲 朱传炳

编写人员 (按姓氏汉语拼音排序)

艾建平	蔡振宇	曹 磊	杜晓燕	黄欣琼
李永青	梁 佩	刘 芳	罗 剑	欧 莹
齐兴柱	王 俊	王 璞	王跃群	王 智
吴秀山	肖 婧	杨 鸿	叶湘漓	殷照初
袁葵洲	张才波	赵玉莲	周军媚	朱传炳

序^①

生物医学科学在最近的一二十年中取得了史无前例的进展。如果说 20 世纪的前 50 年属于核物理学,那么毫无疑问,20 世纪的后 50 年属于生物学。生物学的发展给人类带来了令人难以置信的尖端新科技,如遗传工程(包括基因的克隆、操纵和表达)。正是有了遗传工程,我们才对人的基因组成、遗传或病毒性疾患有了一定的了解,也正因为有了遗传工程,我们才对胚胎发育和形态发生有所了解。

本书旨在对心脏发育的转录调控做深入的研究和探讨。横纹肌的研究是生物学中一些最基本发现的起源,因此书中对横纹肌做了比其他组织更多的研究,这主要是由于横纹肌类型和数量繁多,酶含量丰富,而且肌肉收缩时外观和结构的变化易于观察,再加之可以轻易测量化学能量向机械反应的转化。由于心肌在所有动物机体(除了最简单的动物以外)中都具有不可或缺的延续生命的机能,同时当今社会人们普遍认识到心脏病的重要性,心肌的研究更是在生物医学进展中占据举足轻重的地位。100 多年前, Ringer 通过对心室肌收缩的研究首次指出其收缩过程需要 Ca^{2+} 。随后, Hodgkin、Loeb、Loewi、Heilbrunn 等许多其他人都证明了 Ca^{2+} 参与神经兴奋以及其他细胞和组织过程。

肌肉组织也揭示了一些基本新陈代谢和调节活动。Fletcher 和 Hopkins 在 100 年前证明了乳酸是在肌肉收缩过程中产生的。1930 年, Meyerhoff 证实了该化合物是在厌氧性肝糖分解中生成的,后来表明它为维持肌肉收缩提供了所需的能量。20 世纪 50 年代中期,发现肌肉肝糖磷酸化酶是由蛋白质激酶和磷酸酶反作用而引起的磷酸化和去磷酸化所调节的。那时,人们还不知道可逆的蛋白质磷酸化是代表了控制该酶的一个独特现象,还是控制糖代谢的一种机制。结果发现它代表了一种最普遍的、调控生理过程的机制,其中当然包括肌肉收缩。20 世纪 80 年代末,人们发现蛋白质酪氨酸的磷酸化现象,进而通过对细胞或病毒来源的酪氨酸激酶的研究,或通过对与生长因子受体、有丝分裂激素受体和细胞因子受体相关酪氨酸激酶的研究,很快发现这种磷酸化作用与细胞的生长、增殖、分化和恶变密切相关。

当今科学以惊人的速度在发展,所以很难想像人们可以独立或与世隔绝地在真空中研究。现代研究又是如此复杂,因此科学的进步不得不依靠科学家之间、国家之间甚至是洲与洲之间的通力协作。而科学的含义是如此广大精深,所以即使是取得很小的进步也需要他人的帮助,没有任何一个领域可以脱离其他领域而单独发展。因此,不同学科间的界限变得越来越模糊,生物医学领域所取得的任何进展都离不开化学、物理和数学的贡献,也离不开计算机的应用——有了计算机,我们只需轻敲键盘就可分析、显示、储存和检索数据。正是利用这些学科和分子遗传学的尖端科学技术和方法,高度复杂的心脏发育调控才能在本书中得以全面描述。

从这方面来看,中国这个有着几千年悠久历史和璀璨文化的国家,能够取得这么多诸如此类的进步,真的让人很高兴。随着交换学者数量的增加,包括许多中国学生在国外实验室

① 诺贝尔医学与生理学奖获得者、美国华盛顿大学埃德蒙·H. 费希尔教授作序,由杨晓青译、吴秀山审校。

潜心工作，在未来的日子里国际合作项目必将迅猛增加。而中国现在随处可见的新型研究设备，表明这个国家正进一步加强与国外的科学联系。毫无疑问，这些将吸引更多的外国科学家，并鼓励他们在中国的实验室工作。

吴秀山教授主编的《信号调控与心脏发育》集中深入地阐述了有关心脏发育转录控制的一系列因素，这是表明当今中国科学和科学研究人员在国际科学领域中占据越来越重要地位的又一个生动的例子。

诺贝尔医学与生理学奖获得者

埃德蒙·H. 费希尔

2004 年 11 月于西雅图

Preface^①

The advances that have occurred in the biomedical sciences in the last ten or twenty years are absolutely without precedent. If the first half of the past century belonged to nuclear physics, there is no question that the second half belonged to biology. It gave us incredibly sophisticated new technologies such as genetic engineering, including gene cloning, manipulation and expression, without which we would know essentially nothing about our genetic makeup, hereditary, or viral diseases and, of course, nothing about embryonic development or morphogenesis.

This book has been devoted to an in-depth account of the transcriptional regulation of heart development. The study of striated muscle, more than any other tissue, has been at the origin of some of the most basic discoveries in biology. This is largely due to its abundance and diversity of types, richness in enzyme content, readily observable changes in appearance and structure during contraction and the ease with which one can measure the conversion of chemical energy into a mechanical response. Cardiac muscle has played a particular critical role in these advances due to its absolute indispensability in sustaining life in all but the simplest animals, and the prominence of cardiac diseases one witnesses today. It was by studying the contraction of cardiac ventricular muscle that Ringer obtained the first indication, more than one hundred years ago, of a calcium requirement in this event. Subsequently, Hodgkin, Loeb, Loewi, Heilbrunn and many others demonstrated the involvement of calcium in nerve excitability and other cellular and tissue processes.

Muscle was also the tissue in which fundamental metabolic and regulatory events were uncovered. One hundred years ago, Fletcher and Hopkins showed that lactic acid was produced during contraction. In 1930, Meyerhoff demonstrated that this compound was generated during anaerobic glycogenolysis shown later to provide the energy required to maintain contraction. In the mid-fifties, muscle glycogen phosphorylase was shown to be regulated by phosphorylation-dephosphorylation brought about by the opposing actions of a protein kinase and phosphatase. At that time, it was not known whether reversible protein phosphorylation represented a unique occurrence restricted to the control of that enzyme only or, at best, to that of carbohydrate metabolism. As it turned out, it represented one of the most prevalent mechanisms by which physiological processes can be regulated, including, of course, muscle contraction. In the late 80's, protein tyrosine phosphorylation was discovered and rapidly shown to be intimately implicated in cell growth, proliferation, differentiation and transformation, by bringing into play tyrosine kinases of cellular or viral origin or

① 本部分为诺贝尔医学与生理学奖获得者埃德蒙·H. 费希尔教授为本书写的序言原文。

linked to receptors for growth factors, mitogenic hormones or cytokines.

Science nowadays is evolving at such an incredibly pace that is inconceivable that one could work alone, in isolation or in a vacuum. The complexity of modern research is such that collaboration among scientists, institutes, countries or continents are absolutely indispensable for science to progress. Science is a vast, broad-based enterprise in which every single advance relies on all the others. No single area can be developed independently of all the others. As a consequence, the boundaries that exist among various disciplines are becoming increasingly blurred, and no advance in the field of biomedicine could be achieved without the contribution of chemistry, physics and mathematics, or without the availability of computers that allow us to analyze, display, store and retrieve data at the touch of a button. It is by making use of those disciplines and the sophisticated methodologies of molecular genetics that the highly complex regulation of cardiac development could be elucidated, as well described in this book.

In this regard, it is most gratifying to see that many of the advances that have occurred have taken place in China, a country whose cultural past goes back several millennia and whose historical and artistic dimensions are limitless. With the increased exchange of scholars, including the many Chinese students who spend some time visiting laboratories abroad, one can expect a considerable surge in international collaborative projects in the years to come. The scientific bonds that are being forged with China will be greatly reinforced by the emergence of new research facilities as easily observed all throughout this country today. No doubt, these can only attract an increasing number of foreign scientists, and encourage them to spend some time in research laboratories here.

This book written by Professor Xiushan Wu entitled "Signaling Pathways and Heart Development" focuses in-depth on a number of factors involved in the translational control of cardiac development. It constitutes another vivid example of the increasingly prominent place science and scientific researchers from this country are occupying the international scientific arena.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Edmond H. Fischer", with a stylized, cursive script.

Edmond H. Fischer

Seattle

November, 2004

前 言

从最早的人类历史记载开始,心脏便扮演着一个充满神秘色彩而至至关重要的角色,被虔诚的古人视为人类灵魂的栖息居所,被浪漫的文人们刻画成神圣爱情的代表与象征。尽管由于时代与科技的局限,先前的人类对于心脏的了解是肤浅的,但他们对于心脏的重要性却有着无可争议的共识,一致认为心脏控制着人的生命,心脏停止跳动不再工作的那一刻就意味着生命的终结。

一个世纪前,人们通过解剖学实验开始了解心脏发育的形态发生。随着科技的发展,对于心脏的研究也越来越深入,心脏的发生形成、结构功能、作用机制等都开始一步步被揭示出来,它在人体构造中举足轻重的作用也逐渐得到科学的证明。作为脊椎动物在胚胎发育过程中最早形成的器官之一,心脏对于哺乳动物的生存是必需的,它是整个血液循环系统的中枢。每年因心脏疾病而死亡的人不计其数。在中国,心脏疾病是导致人们死亡的第三大杀手;在美国,每年由于心血管疾病导致的死亡人数高达总死亡人数的38%。1993年夏天,美国波士顿凯尔特人队的球星 Reggie Lewis 在篮球场上的突然倒下让人们震惊,同时他的死亡也给人们敲响了警钟:几乎每隔几年,就有一位著名的年轻运动员在比赛时毫无预兆地突然死去,成为某种难于检测的遗传性心脏病的牺牲品。在我国,先天性心脏病的发病率为千分之七到千分之八。根据北京市的儿童死亡监测,近年来儿童先天性心脏病在5岁以下幼儿的死因顺位逐渐前移,目前已经从第3位升到了第1位。先天性心脏病已经成为5岁以下儿童的第一死亡原因。以上诸多的事实形象地说明了心脏病并不一定是由中年期的动脉阻塞等疾病引起的,还可能由心脏本身隐蔽性的遗传缺陷引起的,因此遗传因素所起的重要作用更加受到广大科研工作者的重视。大量的研究证明相当一部分死于心血管疾病、尤其是心源性猝死的患者具有先天性的心脏结构异常,心脏发育异常是许多先天性心脏病的发病原因,因而关于心脏发育机制的研究在经典胚胎发生学和分子胚胎发生学中都引起了普遍关注。通过对心脏发育分子机制的研究,找寻防止和治疗这些心血管疾病的方法,已成为人类必须面临并需采取有效措施的一项艰巨而具有挑战性的任务。

脊椎动物心脏发育是一个相当复杂的过程,心脏由最初的多细胞系的特化,到管状结构的形成,再到最后精确组装成成熟的四腔结构,整个过程中各部分结构的形成和正常发育都需要特定基因的精确表达,涉及大量转录因子的调控,任何一个细微的环节稍有差错就可能导致心脏发育的不正常。而事实上先天性心脏病和部分心脏病就是由于在这个复杂的过程中,某些控制人体心脏发育的基因突变以及这些基因在时间(发育阶段)和空间(组织特异性)上调控表达失误而引起的。近年来,对心脏发育和心脏疾病的生理和临床方面的研究已经取得了较大的进展,然而控制这些过程的分子机制依然知晓不多,大多数心血管疾病的识别和治疗依然是从表型上入手。不过伴随这些研究工作的深入和发展,阻止和治疗心血管疾病将逐渐依赖于遗传和分子物质的阐明,而研究参与正常心脏发育过程中的调控基因和信号

途径将是解决这些问题的关键。这是由心脏调控基因和信号途径特殊而重要的作用所决定的，它们通常可能改变基因的表达从而参与各种心脏病的病理过程。

国际上对参与调控心脏发育的基因和信号途径的研究到 20 世纪 90 年代才有零的重大突破。随后 10 余年在各种模式动物（如果蝇、斑马鱼、非洲爪蟾、鸡、小鼠）中的研究进展可用日新月异来形容，各类论文亦飞速增加。相对而言，国内在心脏发育领域的研究才刚刚起步，资料十分匮乏。虽然国内近年来陆续出版了几本有关心脏疾病的书籍，但目前尚无一本专著讨论心脏发育及其分子机制。笔者 20 世纪 90 年代初在美国密歇根大学做博士后期间，有幸经历并参与了国际上心脏发育分子机制研究飞速发展的过程。笔者结合自己在欧美十几年的研究经验，计划将近年来该领域的研究成果分门别类，集集成系列专著：《心脏发育研究》、《心脏发育概论》、《信号调控与心脏发育》、《现代发育生物学实验指南》等。本套专著的每一册都编写成一个独立的系统，但又不脱离整套专著总的框架。

本书共分 2 篇 18 章。为了使读者尽可能对控制心脏发育的分子机制有一个全面的了解，本书从两个主要方面展开论述：上篇系统介绍与心脏发育有关的调控基因；下篇重点介绍涉及心脏发育的信号途径。在本书的每一章中，首先对相关调控基因或信号途径做一详细的介绍，然后讨论它们在心脏发育中的作用，以及这些调控基因与信号途径在心脏发育调控中发生失误所引起的心脏疾病等，从而对心脏发育过程中的分子调控机制做了系统性、前沿性的介绍。希望本书能成为心脏发育研究领域同道们的引玉之作。

诺贝尔医学与生理学奖获得者、美国西雅图华盛顿大学埃德蒙·H. 费希尔教授在百忙中为本书写了序言，我们由衷感谢他对中国科学工作者的支持和鼓励！感谢国家重点基础研究发展计划（973 计划，2005CB522505）和教育部长江学者创新团队发展计划（IRT0445）资助。感谢化学工业出版社的大力协助，使出版本书的愿望得以实现。

本书由心脏发育研究中心的 20 余位教师和研究人員共同完成，是国内第一部以此题材出版的新书。限于水平和时间仓促，错误和不足之处在所难免，恳请读者批评指正。

吴秀山
2005 年 6 月于长沙

图 1.12

哺乳动物的心脏早期发育过程中
转录因子相互作用的网络图
(文见第23页)

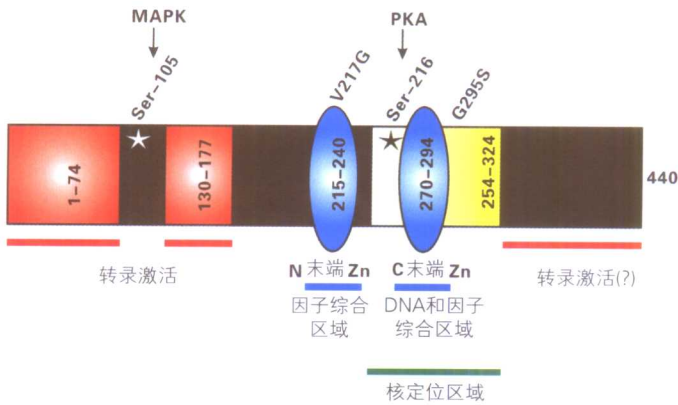
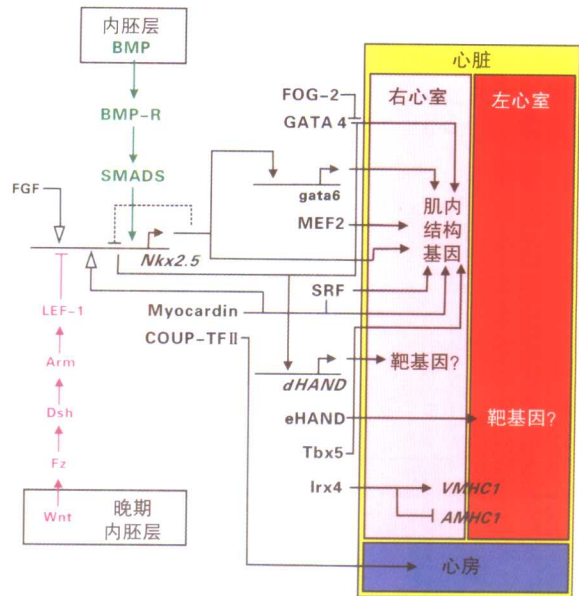


图 2-3

GATA-4的蛋白结构图
(文见第29页)

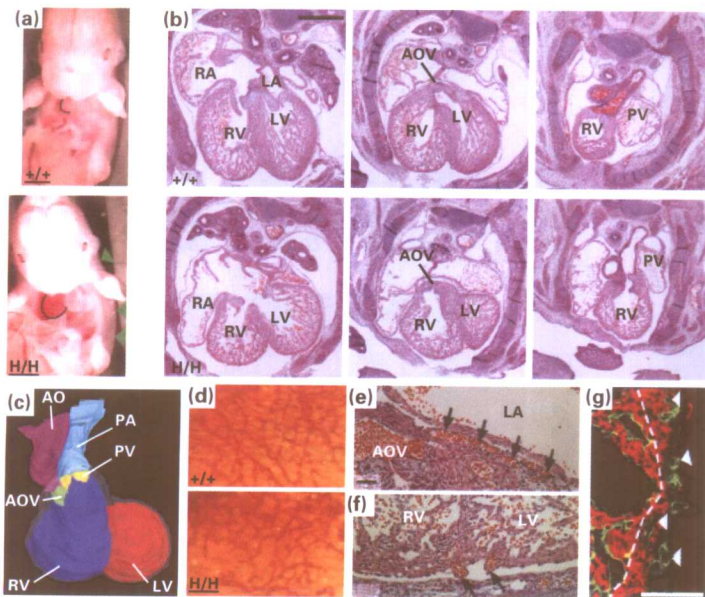


图 2-10

GATA4^{H/H}胚胎形态图
(文见第45页)

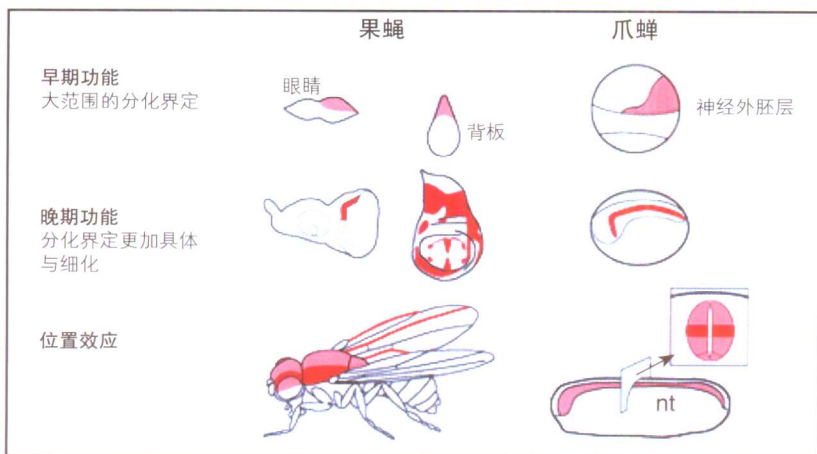


图 3-8 ▲
果蝇成虫盘与爪蟾胚胎的
Iro 基因早晚期功能比较
(文见第61页)

图 3-12 ►
果蝇成虫盘和爪蟾胚胎中，预神经
基因在 *Iro* 基因表达区域的表达示意图
(文见第63页)

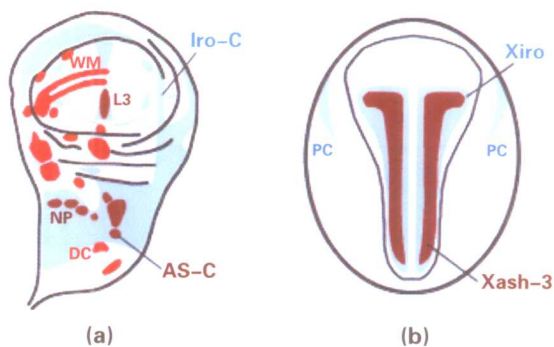


图 4-4 ▼
Nkx5.1 敲除的小鼠中半规管的表达 (文见第90页)

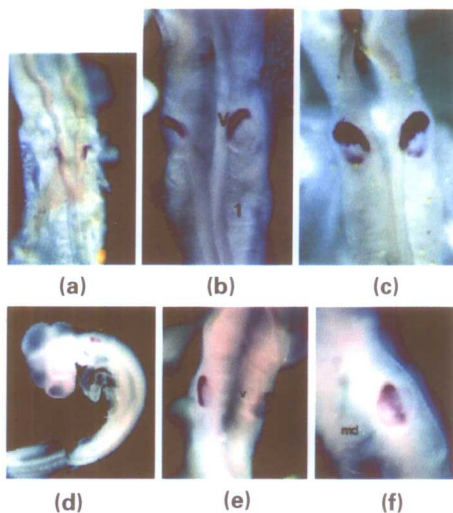
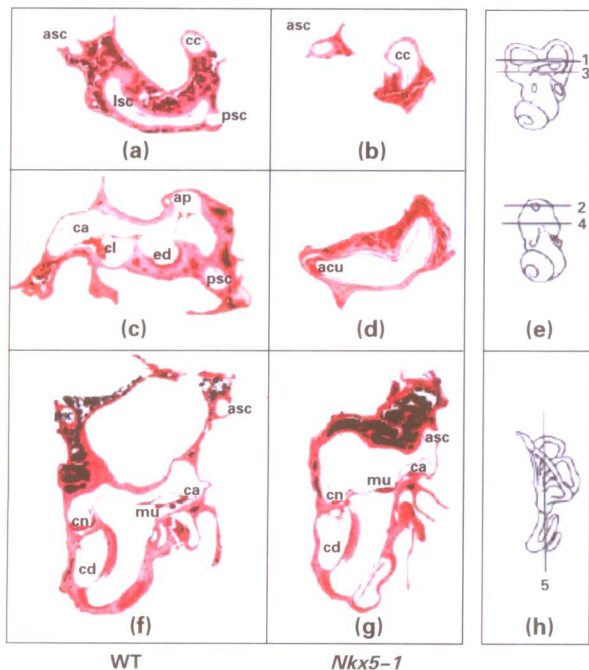


图 4-5 ▲
cNkx5.1 在鸡胚中的表达 (文见第91页)

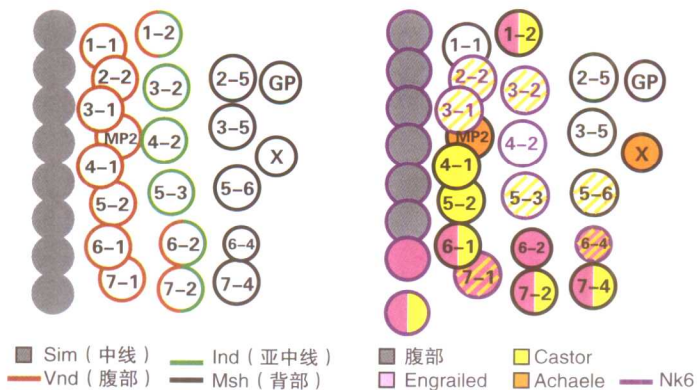


图 4-6

第10期半神经管节的成神经细胞图谱
(文见第93页)

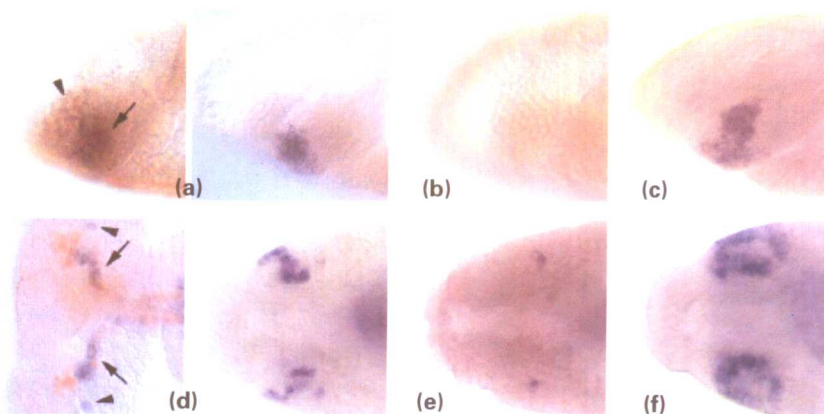


图 4-7

vnd 对 *Nk6* 的调控
(文见第95页)

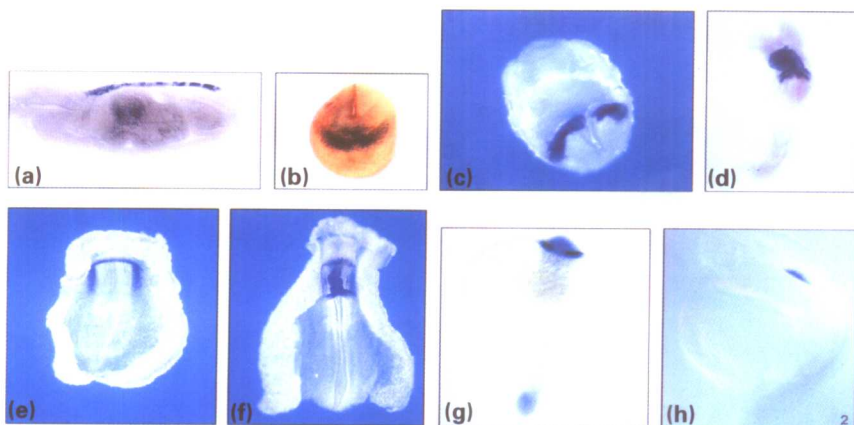
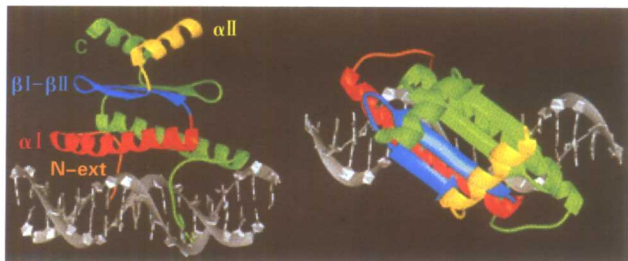


图 4-8

在胚胎形成过程中 *tin* 基因的表达和它的脊椎动物同源基因在心脏前体细胞中的表达
(文见第98页)

图 5-1

在两个互相垂直方向上的MEF2A结构
(文见第108页)



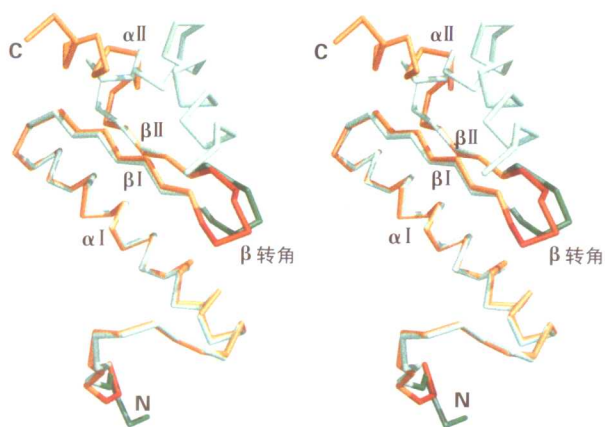
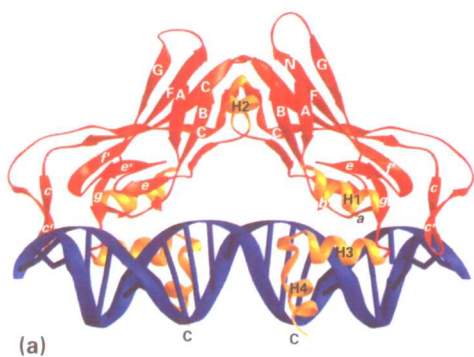
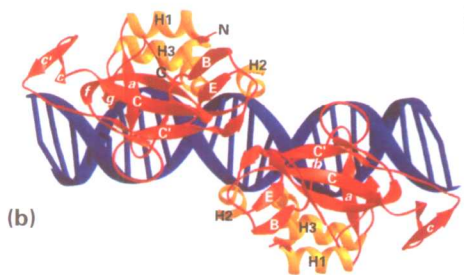


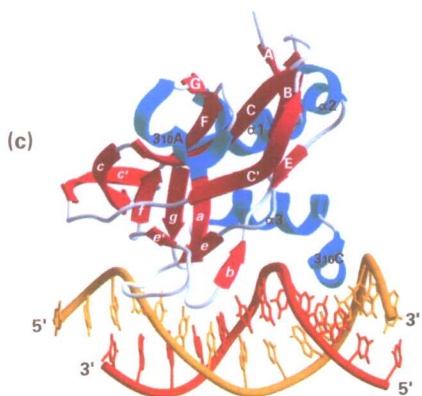
图 5-2 ▲ MADS框蛋白的主链折叠路径 (立体图)
(文见第108页)



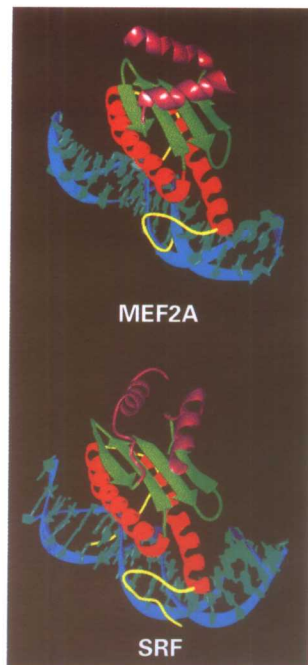
(a)



(b)



(c)



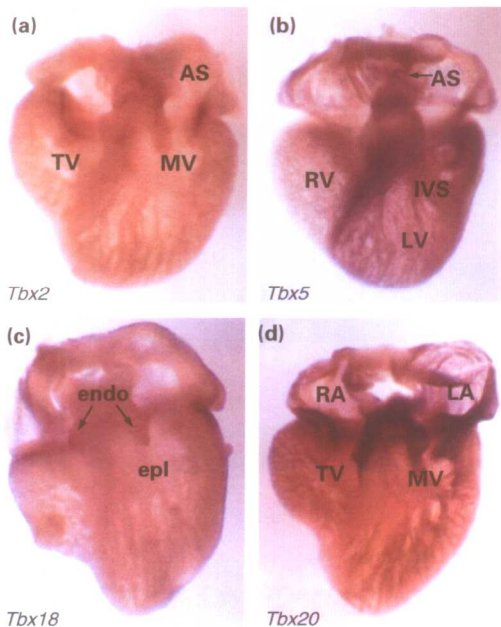
MEF2A

SRF

图 5-3 ▲ MEF2A 和 SRF核心蛋白/DNA复合物
(文见第109页)

图 6-2 ▼ 原位杂交显示的Tbx基因在鸟类心脏房室分化过程中的表达 (文见第135页)

图 6-3 ◀ 部分Tbx家族成员蛋白质分子的三维结构 (文见第135页)



(a)

(b)

Tbx2

Tbx5

(c)

(d)

Tbx18

Tbx20

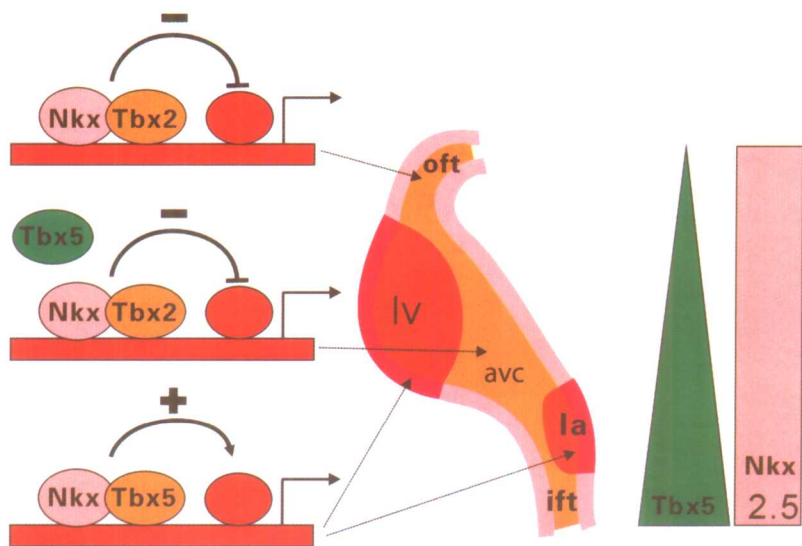


图 6-6

ANF启动子受Nkx和Tbx家族基因调节的示意图
(文见第150页)

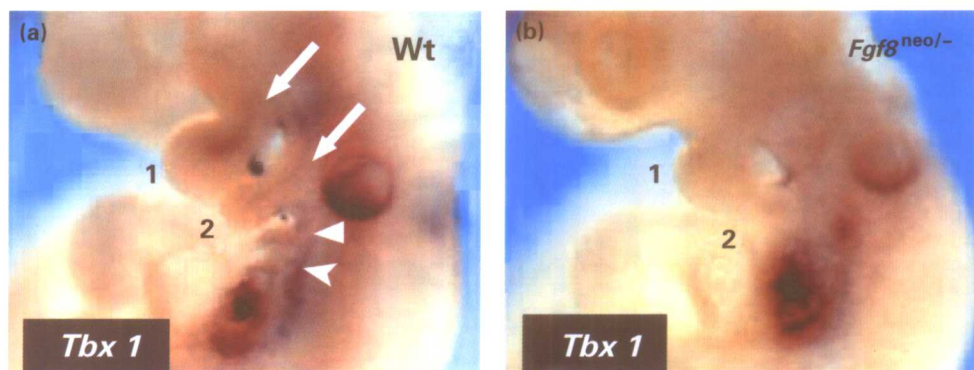


图 6-7

*Tbx1*在野生型胚胎和 *Fgf8^{neo/-}* 胚胎中的表达
(文见第152页)

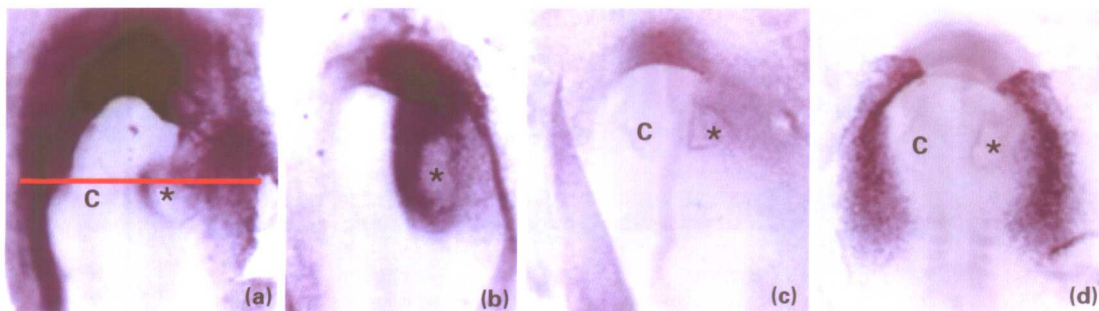
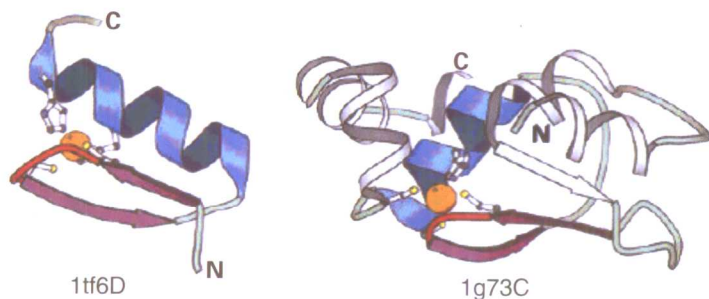


图 6-8

BMP2诱导Tbx基因在鸡胚中的表达位置
(文见第153页)

1ncs A	30	KTFECLF--PGC---TKTFKR---RYNTRSHIQ---THLED	59
1tf6 A 2	71	KNFTQDS--DGC---DLRFTT---KANMKKHFN--FHNIK	101
1zfd A	40	RPYSODH--PGC---DKAFVR---NHDLI RHKK---SHQEK	69
1ubd C 1	294	RTIACPH--KGC---TKMFRD---NSAMRKHLH---THGPR	323
1ubd C 3	381	RPYVCF--DGC---NKKFAQ---STNLKSHIL---THAKa	408
2qli A 4	198	KPYMCEH--EGC---SKAFSN---ASDRAKHONR---THSNE	228
2qli A 5	229	KPYVCKL--PGC---TKRYTD---PSEL RGHVKT---VHG--	257
2qli A 1	103	-ETDGRW--DGC---SQEFDS---QEQLVHHINS---EDHNG	132
2qli A 3	168	KPHKCTF--EGC---RKSYSR---LENLKTHLR---SHTGE	197
2qli A 2	135	KEFVCHW--GGCSREL RPFKA---QYMLVVHMR---RHTGE	167
1tf6 D	133	LPYECFH--EGC---DKRFSL---PSFLKRHEK---VHAGY	162
1bhi A	5	KPFLCTA--PGC---GORETN---EDHLAVHKKH---KHMT	34
1tf6 A 1	11	KRYICSF--ADC---GAAYNK---NWKLAHLK---KHTGE	40
1sp2 A	1	RPFQCHW--SYC---GKRETR---SDELQRHKKR---THTGE	30
1rmd A	87	LMVKCPA--QDC---NEEVS---LEKYNHHS---SHKES	115
1aay A 1	103	RPYACPV--ESC---DRRFSR---SDELTRHIR---LHTGQ	132
1tf6 A 3	103	CVYVCHF--ENC---GKAFKK---HNQLKVHGF---SHTGQ	132
1ubd C 2	323	RVHVCHE--C---GKAFVE---SSKLKRHQL---VHTGE	350
1znf A	1	--YKCGL--C---ERSFVE---KSALSRHQR---VHKN-	25
2adr A 2	130	KPYPCGL---C---NRAFTR---RDLLIRHAQK---IHSNG	158
1aay A 2	133	KPFCQRI---C---MRNFSR---SDHLTTHIR---THTGE	160
1aay A 3	161	KPFAQDI---C---GRKFAR---SDERKRHTK---IHLRg	187
1spl A	1	KKFAQPE---C---PKRFMR---SDHLSKHIK---THQNK	28
2adr A 1	102	RSFVCEV---C---TRAFAR---QEHLKRHYR---SHTNE	129
1bbo A 1	1	gKYICEE---C---GIRCKK---PSMLKKHIR---THTDV	27
2drp A 1	109	HTYRCKV---C---SRVYTH---ISNFCRHVYT---SHKRN	137
1yui A	32	QVATQPI---C---YAVIRQ---SRNLRRHLEL---RHFAK	60
2drp A 2	139	KVYPCPF---C---FKEFTR---KDMTAHVKI---IHKIe	165
1bbo A 2	28	RPYHCTY---C---NFSFKT---KGNLTKEHMSK---AHSKK	57
1ej6 C	181	hgyQSHV---C---SAVLFS---PLDLDAHVA---SHGLH	206
1klr A	1	KTYCCQY---C---EFSAD---SSNLKTHIKT---KHSKE	29
1k2f A 2	124	RPYSQPCGASG---KWQGS---LDAVMPHLMH---QHKSI	155
1k2f A 1	94	VLFPCKYASSC---EITLPH---TEKADHEE---LGEFR	124
1fv5 A	7	ARFMCLP---C---GIAFSS---PSTLEAHQAY---YOSHR	35
1fu9 A	7	MKKYST---C---DISFNY---VKTYLAHKQF---YCKNK	35
1g73 C	296	DKVKCFH---C---GGGLTDWKPSDPWECHAKWYPCKYL	330
1jd5 A	259	DRVRCFS---C---GGGLMDWNDNEPWEQIALWLSQCRFV	293
1c9q A	73	DQVQCFA---C---GKILKNWEPGDRAWSEBRRHFPNCFV	107
1e31 A	53	DLAGQEF---C---FKELEGWEPDDDPIDBHKHSSGGAFL	87



12597599	308	GNIAGAYCDTAFDEDESVDITLDKHKI-----KSN	338
1100734	119	KRIKRCAGCKVVTTCV-SVDGAQRAHAA-----DCAFR	149
9631046	54	RRYECAYCAFFMKKM--DARAVEYBAFS-----ACPKS	84
1100734	43	NLIKICIGCRATMDRV--DARRVKRHTYS-----DTCVSA	74
15617532	28	IGARCVGCKIEFFGY-DKTEIQIEBARWS-----PNCIAIK	61
1e31 A	53	DLAGQEFFKELEGWEPDDDPIDBHKHKS-----SGGAFL	87
1353180	70	DQVQCIFYCDLKLKWKRSNPFEBHKHKTQDLKINCLFV	108
1fu9 A	7	MKKYSTCDISFNY---VKTYLAHKQF-----YCKNK	35

图 8-12

C₂H₂ 指类折叠类型
基于结构的序列分析图
(文见第194、195页)

(a)

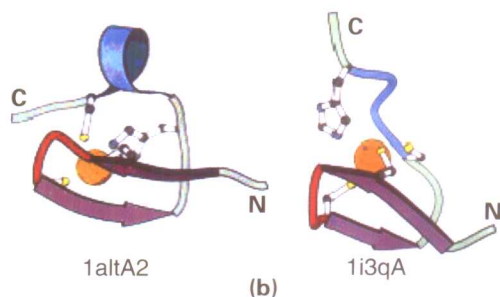
(b)

(c)

1alt A 1 12 TVKCFNCK--EGHIAKNCRAP 31
 1alt A 2 33 KKGONKCK--EGHQMCLDTER 52
 1dsq A 28 GPVCFSCGK--TGHIKRDCKEE 47
 1dsv A 55 PGLCPCKK--GYHWKSECKSK 74
 1a6b B 23 RDQAYCKE--KCHWAKDCKPK 42
 1fn9 A 48 AVVMHCLG[14]H--RCNQQ 76
 1i3q A 64 NLKQTCQEGMNEC--PGHFGH 83



(a)



(b)

图 8-13 ▲ Gag 节类折叠类型示意图 (文见第 197 页)

1chc A	4	VAERCPPI--GLEDP--NYSMAL--	PGLTAF--YVITWRWIRQNP	41
1bor A	5	QFLRCQ--QAEAK--CPKLL--	PGLTAF--SGGLE--	34
1jm7 A	20	KILRCPI--GLELIK--EPVST--	KCDHFC--KFMKLLNQKK	56
1jm7 B	46	KLLRCSR--CTNLR--EPVCLG--	GCEHFC--SNQSDCIGT--	81
1rmd A	22	KSISQI--GELILA--DPVET--	SGKHFC--RICILRCIKVMG	58
1fbv A	377	TFQICKI--AENDK--DVKIE--	PGHLM--TSLTWSQESG	413
1q25 A	2	DDQCPR--KTKYRNP-SLKLMVN--	VCGHFC--ESVDLLFVRGA	43
1ldj B	38	VVDNCAI--CRNHIM[16]ECTVAVG--	VCHAF--FHGISRWLKTQ	92
1e4u A	10	DPVECP--MEPLE--IDDINFPC--	TGGOIC--RFGHRIRT--	47
1dcq A	260	GNDVCD--GAPDP--TWLST--	NLGILT--IEGSHRELGV	296
1ptq A	240	SPTFDH--GSLWGL--VKQGLKE--	DGGMV--HKREKVANI--	279
1faq A	148	KLAFCDI--QKFL--NGFRQ--	TGKYK--ERSTKVPTM--	183
1kbe A	342	LSQVONV--QKSMI--FGVKQ--	HRLKQ--NKTKKAP--	375
1e53 A	341	GERFCYG--GGLKD--QHVYVQA--	VGNVF--VGDVVFVHDS--	378
1dvp A 1	160	DGRVCHR--RVETFT--NRKHH--	NGGVF--GCTAKO--	195
1vfy A 1	172	DSDACMI--SKKFSLL--NRKHH--	SGGVF--QESSNS--	207
1joc A 1	1354	EVQNDMA--ERGFVSVT--VRRHH--	OGNIF--AESSAKN--	1389
1zbd B 1	90	GVNRGIL--GGEQLGML--GSASVVE--	DGKNV--TKGGVET--	126
1fp0 A 1	24	SATIRCV--QKPGD--LVMCN--	QGFCH--LGLHLP--	55
1f62 A 1	1	enARCKV--RRKGED--DKLILCD--	ENKAF--LGLRPA--	33
1dvp A 2	176	RKHRCRN--GGVFG--QCTAKCPLPK--	YGIEKVRV--DGFAALQGTs	220
1vfy A 2	188	RKHRCRN--GGVFG--EUSNSIPLPD--	LGIEPVV--DSGFEDYFIVT	234
1joc A 2	1370	RRHRCRN--GNIFA--ESAKNALTPS--	SKPVV--DAGFNDLQG--	1411
1zbd B 2	107	ASVVDV--KKNVST--KGVETSNN--	RHPVWL--KIGLEQREVMKR	149
1fp0 A 2	36	DLVMNQ--EFCFL--DGLPALQD--	VPGEWS--SLGHVLP--	73
1f62 A 2	14	KLILDE--ENKAF--GLRPALE--	VPDGEWS--PAGPAT--	48
1fjf N	20	AYTRCV--GRARS--VYRF--	FGLE--RICLRELAHKG	52
1jj2 T	2	RTRECDY--GGTIEP--GTGTFVHK--	DGATTHFS--SKENNADLGRE	45
1ee8 A	234	EGLCPA--GRP--VERRVVA--	GRGTF--PTQGG--	265
1k3w A	233	DGEPCR--GSI--IEKTLS--	SRPFYV--PGQR--	262
1i2b A	223	QGNPCR--GTP--IEKTVA--	GRGTHV--PGQR--	252
1ffy A	808	DGEKCR--GNYSE--DLGAVD--	ELTHL--PRQQVKSILV--	843
1zfo A	1	MNPNAR--GKIYYP--TEKVNCL--	DKFH--KAF--	30
1i3j A	149	--KFK--GVR--IQTS--	AYT--SKRN--	169
1xpa A	101	DYVICE--GKEFMD--SYLMNH--	DLPTD--DNRD--	131
4gat A	8	GPTTCN--GTTQTP--LWRRNP--	EGQPLC--NAGLFLKLHG	45
2gat A	3	AGTVCSN--GTTSTT--LWRRNP--	MGDPV--NAGGLYKLHQV	40
1gnf A	200	EARECVN--GATATP--LWRRDR--	TGHYLS--NAGGLYHKMNG	237
1b8t A 1	6	GGKCGV--QKAVYF--AEEVOCE--	GSSP--KSF--	36
1b8t A 3	114	GSDGPR--GQAVYA--AEKVIGA--	GKSH--KSF--	144
1b8t A 2	35	--FLMV--GKNLDS--TTVAVHG--	DELY--KSYGKKYGPKG	70
1iml A 1	4	KCPKPK--QKEVYF--AERVTS--	GKDM--RPLK--	29
1q47 A 1	6	ASATGR--KGGFAP--AEKIVNSN--	GELY--EGFV--	37
1q47 A 2	36	--FVCAQ--GQGFPE--GLFYEF--	GRKY--EGFQMLF--	67
1hcc A 1	3	ETRYCAV--NDYA--SGYHY--	GVNS--EGKAFKRSIQ	36
1kb6 A 1	21	--PRIGV--GDR--TGFFH--	NAMT--EGKGFRRSMK	53
1hcc A 2	39	NDYMPATNQ--TIDKN--	RRKS--QARLRKCYEVG	71
1kb6 A 2	56	ALFTCPFNGD--RITKD--	NRH--QARLRKRCVDIG	88
1lnr Y	1	MQKDH--GAVPK[24]-GVHEWTEERF--	LDTEGRV--KPKRFQDSYRR	69
1q2r A	7	PLRKSV--SNEVDK--RDLLRVKNKEGQVF1--	DPTGKANGRGAYTLDNALEAKKKK	64
1hc7 A	104	EEGFVVR--GRPSAY--GKRVFAKAY 477 418	QEGFALAFHGDKARERLIQEET--	44
1dgs A	402	WPEAPE--GHRL--VKEGK--	VHRPNPLPA--	429
1lv3 A	5	ITVNPTE--GKTV--VNGEIS--	PFRPFS--KRCQLIDLGE--	39
1en7 A	19	QNGKLI--GRELNP--VQANLNDHDLN--	GPKAGKVRGLL--NLNAAQGMKH	70
1bxi B	83	YSFPPK--QQVGR--KVYELNDKPISQG--	EYDMDNIRVT--PKHIDIRGK--	134
1q10 A	76	YTGAIA--K--VDRGHQAPLASLAGVSDWESLNYLSNITPO--	SDYQOGAWARLE	127
1a73 A	85	EPDNNG--ST--CTASH--LHNT--	RHNPLCNES--LDNKGKWCPC	127
1mhd A	92	WRNPDLH--H--HELAMELEFAFMNKKDEVVNPYQYVQV--	Tpvlppvlpvrh	132
1i3q J	3	VPVRF--GKVVGD--KWESYLNLLQ--	EDELDEGTALSRLLK--YCCRMILTHV--	54
1ef4 A	2	IPVRCL--GKPVSA--YFNEYORVA--	DGEDPKDLDLGLK--YCCRMILSHV--	52

图 8-14 ▲ 锌指的三裂指折叠类型基于结构的序列分析图 (文见第 198 页)