

GATA 转录因子和血液系统疾病

廖维维 叶琇锦*

(浙江大学医学院附属第一医院血液科骨髓移植中心, 杭州 310003)

摘要 GATA 转录因子是造血系统重要的调控因子。近年的研究发现, 它不仅参与正常的造血调控, 它的突变或异常表达还参与了血液系统疾病的发生和发展。现对 GATA-1 和 GATA-2、GATA-3 的突变和/或异常表达以及与之相关的血液系统疾病进行综述。

关键词 GATA 转录因子; 突变; 表达; 血液系统疾病

1989 年首次报道在鸡珠蛋白基因启动子上含有 (T/A)GATA(A/G) 序列, 1991 年发现了与之结合的转录因子 GATA-1, 随后又相继发现了 GATA-2 至 GATA-6 等 5 个 GATA 转录因子, 共同组成了 GATA 家族。它们之间有一些相同的生物学特征: (1) 识别 (A/T)GATA(A/G) 序列的调节序列并控制基因的表达。(2) GATA 模体及与之结合的 GATA 结合蛋白是一个具有 IV 型锌指结构的转录因子, 通过与基因启动子中的 (A/T)GATA(A/G) 模体结合, 从而激活基因转录^[1]。

GATA 转录因子可分为两个亚家族: GATA-1、GATA-2、GATA-3 与 GATA-4、GATA-5、GATA-6。GATA-1、GATA-2、GATA-3 与正常造血细胞的生长调控和分化关系密切。GATA-1 主要调节红系的增殖和分化; GATA-2 在造血干/祖细胞的增殖和分化中起重要作用; 而 GATA-3 主要调节 T 细胞的增殖和分化。GATA-4、GATA-5、GATA-6 基因能在来源于中胚层和内胚层的各种不同的组织中表达, 如在心脏、肝脏、肺、生殖腺和消化道中表达, 它们对组织特异性基因的表达起关键性的调控作用。近年的研究发现 GATA-1、GATA-2、GATA-3 转录因子不仅调控正常造血, 它们的突变或异常表达还同血液系统疾病的发生、发展有关。本文主要综述了 GATA-1 和 GATA-2、GATA-3 转录因子突变和/或异常表达以及与之相关的血液系统疾病。

1 GATA-1

1.1 GATA-1 的结构和分布特点

GATA-1 基因定位于 Xp21-11 上, cDNA 全长为 1.8 kb, 所编码的 GATA-1 转录因子由 413 个氨基酸构成, 包括两个末端锌指结构: C 末端和 N 末端。GATA-1 的表达严格限制于造血细胞系, 包括红系祖细胞、

红细胞、巨核细胞、肥大细胞、嗜曙红细胞等^[2]。

1.2 GATA-1 突变与血液系统疾病

GATA-1 基因的突变常常导致红系和巨核系的造血异常。GATA-1 和它的辅因子 FOG-1 (friend of GATA-1) 的相互作用对红细胞的正常发育是必需的, FOG-1 通过与 GATA-1 的相互作用提高或抑制 GATA-1 的活性, 但 FOG-1 影响 GATA-1 的机制尚未明确。

1.2.1 GATA-1 突变与遗传性血液系统疾病 研究报道, 在某些遗传性贫血和家族性血小板减少患者中存在 GATA-1 基因的错义突变^[3], 并且所有 GATA-1 的突变都集中于 GATA-1 基因的 N 末端, 这个末端对于 GATA-1 和 FOG-1 之间的作用非常重要。GATA-1 是一个 X-连锁基因, Nichols 等^[3]发现, X-连锁红系造血异常的家族性贫血和血小板减少症, 是由于 GATA-1 N 氨基末端的第 205 个氨基酸发生突变, 甲硫氨酸代替了缬氨酸 (V205M), 这个高度保守的缬氨酸对于 GATA-1 的 N 末端和 FOG-1 的相互作用是必需的, V205M 突变解除了 GATA-1 和 FOG-1 的相互作用。对不同的 GATA-1 N 端锌指结构突变体的研究表明: V205M 位点的突变导致了血小板的减少和贫血, G208S 位点突变会导致血小板的减少, D218G 和 D218Y 位点突变导致血小板的减少和异常的红系造血, R216Q 位点突变导致血小板的减少和 β 地中海贫血^[4]。前 4 个突变体会影响 GATA-1 同 FOG-1 之间的结合, 第 5 个突变体则直接影响 GATA-1 同 DNA 的结合^[5]。虽然突变都发生在相同的残基位点, D218Y 位点同 D218G 位点相比会导致更严重的贫血, 因为 D218Y 位点的突变会导致 GATA-1 同 FOG-1 之

收稿日期: 2006-12-30 接受日期: 2007-03-16

* 通讯作者。Tel: 0571-56723085, Fax: 0571-87236706, E-mail:

ysjvian@126.com

间的亲和力进一步下降^[4]。因此,我们推测不同位点突变对于 GATA-1 同 FOG-1 相互作用的影响强度的不同可能会导致不同的临床表现。

1.2.2 GATA-1 与获得性血液学疾病 在一些获得性血液学疾病中也发现了特征性的 GATA-1 基因突变,如 DOWN 综合征相关的急性白血病^[6]。大约有 10% 的 DOWN 综合征患者会发展相关的短暂性骨髓增殖异常(transient myeloproliferative disorder, TMD)。TMD 的特征性表现为不成熟的巨核细胞在外周血、肝脏、骨髓的累积。大约有 20% 的 TMD 会发展成急性巨核细胞白血病(acute megakaryoblastic leukemia, AMKL)^[7]。

Wechsler 等^[8]发现 DOWN 综合征伴 AMKL 的患者都发生了 GATA-1 突变,进一步的研究发现 GATA-1 突变也发生在 DOWN 综合征伴 TMD 的患者中,但在疾病的缓解期检测不到突变,说明了 GATA-1 突变对 DOWN 综合征伴 AMKL 的发病有重要意义^[9]。Harigae 等^[10]报道了一例 AMKL 患者有相同的 GATA-1 突变,但是没有伴随 DOWN 综合征,可能 GATA-1 在 AMKL 患者不伴有 DOWN 综合征的发病中也有重要的作用。

所有特征性的 GATA-1 突变都发生在外显子,导致终止密码子的早熟并阻止 50 kDa 的蛋白质完整合成。但突变并没有完全阻止 GATA-1 的表达,而是导致了一个额外的 40 kDa 的蛋白质表达,命名为 GATA-1S^[9]。GATA-1S 缺乏 N 末端的激活活性区域,保留了锌指结构和 C 末端。研究认为这个突变可能同白血病的形成有关,因为在治疗后的缓解阶段不能检测到 GATA-1S^[9]。然而, GATA-1S 导致 AMKL 的机制尚未明确。GATA-1 突变的小鼠并不会发生急性白血病,说明单独的 GATA-1 突变并不能发展成急性白血病^[11],同样的,单独的 21 三体也不会发展成急性白血病,因为并不是每个 21 三体的患者都发生急性白血病。因此,导致该病发生的原因可能是两种因素的共同作用或有第三种因素的参与。此外,最近在一个家族性的贫血患者人群中也检测到了 GATA-1S,说明 GATA-1S 也会引起造血功能的不全^[12]。

1.2 GATA-1 与特发性骨髓纤维化

特发性骨髓纤维化(idiopathic myelofibrosis, IM)是骨髓异常增殖性疾病,特征性的表现为骨髓的纤维变性和巨核细胞的累积,一部分会转化为急性髓系白血病。Vannucchi 等^[13]通过对 GATA-1 变异小鼠的研究,发现 IM 的发生同 GATA-1 基因的低

表达有关。GATA-1 低表达小鼠(GATA-1 的表达量只有正常水平小鼠的 20%)在 15 个月时出现了自发性骨髓纤维化,临床表现为外周血中有异常的泪滴状红细胞和骨髓祖细胞,肝脏中出现了造血灶,骨髓和脾脏中有胶原纤维。同时发现变异小鼠骨髓中同 IM 相关的细胞因子如:转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达水平同正常对照相比都是增高的^[13]。

进一步的研究还证实,自发性骨髓纤维化患者巨核细胞中 GATA-1 mRNA 的水平是正常的,但 GATA-1 的表达量同正常对照相比是下降的^[14]。因为巨核细胞的成熟和调节过程在人类和小鼠都是高度保守的,因此推测 GATA-1 的突变或是其他尚未发现的能影响转录后翻译的机制导致了 GATA-1 的低表达,使巨核细胞的成熟受阻,导致 P-选择素局限于巨核细胞的分界膜系统,中性粒细胞通过伸入运动进入巨核细胞并在胞浆释放中性酶,促使 TGF- $\beta 1$ 的释放,从而激活成纤维细胞的活性^[15]导致骨髓纤维化。

2 GATA-2

2.1 GATA-2 的结构和分布特点

GATA-2 的 cDNA 全长为 2.6 kb,所编码的转录因子由 474 个氨基酸构成,亦属于锌指结构家族的成员,两个锌指结构功能不同, C 末端锌指状结构主要是结合 DNA 序列, N 末端锌指状结构则是协同、增强结合的稳固性和特异性,但 GATA-2 的 N 末端具有独立结合特异性 DNA 序列的能力,这一特性有助于区别 GATA-2 与其他 GATA 转录因子。

GATA-2 在造血干/祖细胞的增殖和分化中起着重要的作用, GATA-2 基因的缺失可导致造血功能的严重缺陷和胚胎死亡。在胚胎干细胞(embryonic stem cell, ES 细胞)中,定位剔除 GATA-2 基因后,会出现整个造血系统的发育障碍。GATA-2 在未成熟的造血细胞中高度表达,并随着造血细胞的分化、发育成熟表达下调。在血细胞分化中存在着 GATA-2 剂量依赖效应, GATA-2 的表达下调对于促使体内干细胞向血细胞转化十分重要,强制表达 GATA-2 可以阻止多潜能造血细胞的扩增和分化^[16]。

2.2 GATA-2 的异常表达与血液系统疾病

2.2.1 GATA-2 与再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA) 造血干细胞(haemopoietic stem cell, HSC)质的缺陷和量的减少以及造血微环境的改变是 AA 的主要发病机制。Rodrigues 等^[17]通过分析 GATA-2^{-/-} 小鼠,发现 GATA-2 的单倍体不足导致了 HSC 量的减少和凋亡细胞的增加。进一步的研究发现,把 GATA-2^{-/-} 小鼠的造血干细胞同正常小鼠的 HSC 分别移植到接受过照射的小鼠体内后,前者的活性不如后者。这说明了 GATA-2 的单倍体不足导致了造血干细胞质的缺陷。

Zeng 等^[18]检测了 AA 患者 CD34⁺ 的 HSC 的 GATA-2、白血病干细胞基因(stern cell leukemia, SCL),急性髓白血病基因(acute myeloid leukemia 1, AML1)等基因的表达,发现 AA 患者 CD34⁺ HSC 的 GATA-2 mRNA 的水平有较程度的下降,提示 GATA-2 mRNA 水平的下调可能导致了 AA 患者 HSC 数量的下降。在另一方面, GATA-2 对于维持前脂肪细胞的未成熟性是非常重要的。前脂肪细胞是骨髓基质的重要组成部分,AA 患者的免疫异常应答不仅影响了造血干细胞 GATA-2 的表达,可能也下调了基质细胞 GATA-2 的表达,加速前脂肪细胞的成熟,导致了 AA 患者骨髓中脂滴的增加(图 1)。

2.2.2 GATA-2 与白血病 GATA-2 基因在白血病细胞中的高表达率反映了白血病恶性细胞克隆的存在,白血病细胞分化和发育阻滞,幼稚细胞增多;亦提

示该基因在白血病细胞的增殖和分化过程中可能是必需的,可能与正常髓系祖细胞调控有着相同的模式。GATA-2 还与 t(15,17) 染色体易位导致的 PML-RAR α 融合蛋白以及 t(11,17) 染色体易位导致的 PLZF-RAR α 融合蛋白存在交互作用;联合使用全反式维甲酸和曲古抑菌素 A 化疗时这个交互作用可以使得依赖 GATA 的转录应答产生,而这种联合用药可以刺激 t(11,17) 相关的急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)细胞的终末分化,说明 GATA-2 参与了 APL 发病的分子机制^[20]。

3 GATA-3

GATA-3 主要调节 T 细胞的增殖和分化,是 T 祖细胞发育所必需的转录因子,参与调控 Th1 和 Th2 细胞的生成。研究还发现 GATA-3 同 T 细胞肿瘤的发生过程有密切关系。肿瘤相关淋巴细胞 1(TAL-1)和 L1M-only 蛋白(LMO)高度协同作用于 T 细胞肿瘤包括急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL),它们协同调控转录的下游靶基因之一为视醛脱氢酶 2(RALDH2);TAL-1 和 LMO 的外生转染体可诱导 T 细胞白血病株 HPB-ALL 中 RALDH2 的表达。T-ALL 中的 RALDH2 启动子分析显示具有 GATA 位点,此位点对于依赖 TAL-1 和 LMO 的转录激活是充分必要的且为 GATA-3 的结合位点;强制性的 GATA-3 表达使 TAL-1 和 LMO 协同激活 RALDH2 转录成为可能,证实了 TAL-1 和 LMO 充当 GATA-3 的辅因子从而激活 RALDH2 的转录^[21]。

3 小结和展望

GATA 转录因子是造血系统重要的调节因子,不仅对正常的造血有重要的调控作用,它们基因的突变或异常表达还可能引起或参与了其他的血液系统异常表现:如 GATA-1 的突变导致了 DOMN 综合征相关的 AMKL 的发生, GATA-1 的异常表达同 IM 的发病有关;AA, 白血病的发生发展与 GATA-2 的异常表达有关;GATA-3 参与 T 细胞肿瘤的发生。GATA 转录因子的异常,可能是某些疾病的起因,也可能同其他因子一起组成了上下游的调节网络导致疾病的发生。而对于它的研究也为人们进一步研究血液系统疾病基因水平发病机制和开发新的分子靶向药物提供了新思路。

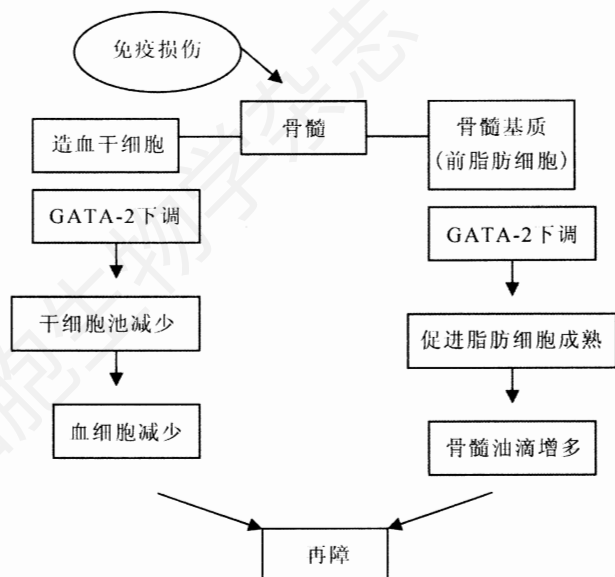


图 1 AA 患者和 GATA-2 的异常表达^[19]

造血组织(包括造血干细胞和基质细胞)中 GATA-2 的下调导致了血细胞的减少和骨髓中的症状。

参考文献(References)

- [1] Orkin SH. *Blood*, 1992, 80: 575

- [2] Meng AM *et al. Blood*, 1999, **93**: 500
[3] Nichols KE *et al. Nat Genet*, 2000, **24**: 266
[4] Freson K *et al. Hum Mol Genet*, 2002, **11**: 147
[5] Yu C *et al. Blood*, 2002, **100**: 2040
[6] Ahmed M *et al. Blood*, 2004, **103**: 2480
[7] Massey GV *et al. Blood*, 2006, **107**: 4606
[8] Wechsler J *et al. Nat Genet*, 2002, **32**: 148
[9] Crispino JD. *Semin Cell Dev Biol*, 2005, **16**: 137
[10] Harigae H *et al. Blood*, 2004, **103**: 3242
[11] Muntean AG *et al. Leuk Lymphoma*, 2006, **47**: 986
[12] Hollanda LM *et al. Nat Genet*, 2006, **38**: 807
[13] Vannucchi AM *et al. Blood*, 2002, **100**: 1123
[14] Vannucchi AM *et al. Blood*, 2005, **105**: 3493
[15] Alessandro M *et al. Blood*, 2005, **105**: 3493
[16] Ikonomi P *et al. Exp Hematol*, 2000, **28**: 1423
[17] Rodrigues NP *et al. Blood*, 2005, **15**: 477
[18] Zeng W *et al. Blood*, 2004, **103**: 325
[19] Harigae H. *Tohoku J Exp Med*, 2006, **210**: 1
[20] Tsuzuki S *et al. Blood*, 2002, **99**: 3404
[21] Ono Y *et al. Mol Cell Biol*, 1998, **18**: 6939

Transcription Factors GATA and Hematological System Diseases

Wei-Wei Liao, Xiu-Jing Ye*

(The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

Abstract Transcription factors GATA are important regulating factors of hematopoietic system. Recently researchers discovered the GATA transcription factors are not only associated with the regulation of hematopoietic system, its mutation and aberrant expression are also linking to the proceed and development of hematological system diseases. This article mainly reviewed the relationship between the mutation and aberrant expression of GATA and hematologic system diseases.

Key words transcription factors GATA; mutation; expression; hematologic system diseases

Received: December 30, 2006 Accepted: March 16, 2007

*Corresponding author. Tel: 86-571-56723085, Fax: 86-571-87236706, E-mail: yjsvivian@126.com