

特约综述



人类基因组、HapMap、ENCODE等大型科学计划的顺利完成,使得我们对于真核基因表达调控的理解更加全面和深入。血液细胞的分化是个体发育过程中非常重要的生物学事件,也是研究干细胞功能和表观遗传调控的理想模型之一。本实验室的研究方向包括干细胞分化、遗传性血液病、恶性肿瘤的组学和转化医学研究。主要利用建立在新一代测序平台的外显子组、基因组、甲基化DNA作图、转录组、DNase I作图、ChIP、3C等高通量组学技术,在DNA、RNA、蛋白质以及染色质等不同调控层次上筛选与细胞分化和发育、肿瘤发生和转移等相关的分子标记、重要信号转导通路、关键调控单元和调控网络,并探讨其分子机制和生物学功能,为临床制定更加高效、特异的分子干预策略,并开展其规范化研究提供理论基础和实验依据。

http://sourcedb.big.cas.cn/zw/zjrc/brjh/200907/t20090722_2134697.html

GATA-1调控红细胞分化的作用及其分子机制

李艳明^{1,2} 方向东^{2*}

(¹中国科学院大学,北京 100049; ²中国科学院北京基因组研究所基因组科学与信息重点实验室,北京 100101)

摘要 GATA-1是重要的转录调控因子,主要功能是上调红细胞系统相关基因的转录,同时抑制与细胞增殖分裂等相关基因的表达,在红细胞分化过程中发挥着重要作用。GATA-1在红细胞分化中的作用主要是通过通过对 β -珠蛋白基因的调控来实现的。这一作用涉及到了多种辅助因子,这些因子在不同发育时期以多种形式参与 β -珠蛋白基因的转录调控。

关键词 GATA-1; 转录调控; 红系分化; β -珠蛋白基因座

Regulation and Molecular Mechanism of Transcription Factor GATA-1 during Erythroid Differentiation

Li Yanming^{1,2}, Fang Xiangdong^{2*}

(¹University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; ²Key Laboratory of Genome Sciences and Information, Beijing Institute of Genomics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract GATA-1 is a critical transcription factor which is essential for erythroid differentiation. GATA-1 induces erythroid differentiation through both activation and repression, of erythroid related and proliferation related genes expression. Different transcription factors and cofactors are recruited by GATA-1 to perform the dual

国家自然科学基金(批准号: 30971673)、国家重大科学仪器设备开发专项子课题(批准号: 2011YQ03013404)资助的课题

*通讯作者。Tel: 010-84097495, Fax: 010-84097485, E-mail: fangxd@big.ac.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.30971673) and National Key Scientific Instrument and Equipment Development Projects of China (Grant No.2011YQ03013404)

*Corresponding author. Tel: +86-10-84097495, Fax: +86-10-84097485, E-mail: fangxd@big.ac.cn

functions of regulation. A specific example is that protein-protein interactions between GATA-1 and cofactors are involved in regulation on β -globin gene: they activate transcription by binding at specific cis-regulatory elements at specific stage. In this review, we focus on multiple cofactors cooperating with GATA-1 at different period to activate or repress specific genes which would promote erythroid differentiation.

Key words GATA-1; transcriptional regulation; erythroid differentiation; β -globin gene locus

转录因子GATA-1选择性地结合于染色质DNA上的特殊基序(motif)[T/A(GATA)A/G]。这一序列最早发现于鸡的珠蛋白基因启动子,随后在人 β -珠蛋白基因的增强子中也发现了多个GATA位点。此后,GATA转录因子家族成员GATA-2至GATA-6相继被发现,共同组成GATA蛋白家族^[1]。其中,GATA-1在红细胞和巨核细胞中特异性高表达,在红系和巨核系造血细胞的分化发育过程中也发挥了重要作用。

人类的GATA-1基因位于X染色体上(Xp21-11)^[2],所编码蛋白质由413个氨基酸残基组成,分子量约为42 kDa。GATA-1蛋白含有3个功能域: N-端的转录激活域、N-端和C-端锌指结构域。C-端的锌指结构主要负责识别相应的DNA保守序列并与之结合,并介导部分蛋白-蛋白相互作用; N-端的锌指结构在蛋白-蛋白相互作用中发挥重要的作用,同时兼顾稳定与特异DNA的结合^[3](图1)。

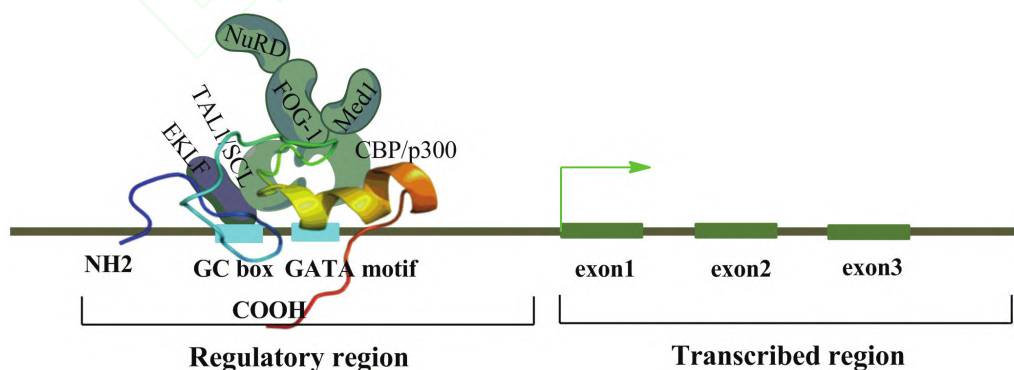
作为重要的转录因子,GATA-1一方面可以激活 β -和 γ -珠蛋白等红细胞特异基因的表达^[4];另一方面,又可以抑制与细胞周期相关的*Cdk6*及细胞增殖相关的*Myc*等不利于红细胞发育分化的基因的表达^[5]。在红系祖细胞的发育过程中,GATA-1还承担着抗凋

亡^[6]、抑制细胞增殖^[5,7]和促进发育成熟^[8-9]等功能。在发挥上述功能的复杂过程中,GATA-1主要是通过不同的转录因子及辅助因子相互作用来实现的,这些因子包括FOG-1、EKLF、TAL-1/SCL、Med1、CBP/p300、Brg1、MeCP1/NuRD等。本文就GATA-1与各种因子相互作用,形成不同类型的复合体,进而调控红细胞分化的作用及其分子机制作简要综述。

1 GATA-1在红细胞分化中的调控作用

GATA-1作为转录因子,可以调控的靶基因众多,包括人类 α -和 β -珠蛋白、亚铁血红素生物合成酶^[10-11]、促红细胞生成素及其受体^[12]、以及造血系转录因子和细胞周期相关基因等。小鼠红白血病MEL细胞的GATA-1染色质免疫共沉淀测序(ChIP-seq)数据显示,在全基因组共有4 199个GATA-1富集峰^[13]。其中,13%的GATA-1结合位点位于基因启动子区,44%位于基因内部,4%位于基因3'末端3 Kb以内的范围,还有39%富集于基因间区域。这提示,GATA-1不仅参与调控诸多靶基因,而且其调控机制也非常复杂。

在调控机制方面,GATA-1在激活部分基因表达



图示GATA-1蛋白结构中,黄色螺旋处为C-端锌指结构,绿色线形处为N-端锌指结构。GC box为EKLF在DNA序列上的结合位点,GATA motif是GATA-1与转录调控区相互结合的位点。

The assembly of lines and helix represent the structure of GATA-1: the yellow part of helix stands for C-terminal zinc finger, and the green line represents the N-terminal zinc finger. GC box is the binding site of EKLF, and GATA motif is the binding site of GATA-1.

图1 GATA-1与GATA基序及几个因子相互作用的示意图

Fig.1 Interactions between GATA-1, GATA motif and multiple proteins

的同时也抑制另外一些基因的转录。Welch等^[13]利用基因芯片技术分析GATA-1缺失的原红细胞(G1E cell line)在GATA-1恢复前后不同时间点的转录组情况,发现有大量基因的表达均受到GATA-1的影响。Yu等^[12]进一步发现,诱导GATA-1表达30 h后,有5 047个基因的表达有变化。其中,有790个基因(16%)拥有GATA-1富集的峰,被认为是GATA-1直接调控的靶基因。在这790个基因中,有57%表达上调,41%下调,还有1.4%既有上调也有下调现象。4 257个未检测到GATA-1结合的基因,可能是受到GATA-1的远距离调控,也可能是通过GATA-1直接靶基因的调控作用。

无论是上调还是下调的靶基因,均有一部分呈现出延迟的现象。很有可能是由于GATA-1对这些基因的调控还需要其他蛋白分子的辅助作用,待GATA-1调控相关蛋白分子表达后,才能进一步相互作用共同调控靶基因的表达。

2 GATA-1调控红细胞分化所需的蛋白因子及其复合体

GATA-1主要是通过招募不同的蛋白因子形成各种复合体^[14-15],进而发挥激活或抑制的功能。Rodriguez等^[14]在MEL细胞内,运用生物素标签和质谱分析法鉴别出由不同蛋白因子组成的几种GATA-1形成的复合体:GATA-1/FOG-1/MeCP1、GATA-1/FOG-1、GATA-1/TAL-1、GATA-1/Gfi-1b和GATA-1/ACF/WCRF等,既有激活复合体也有抑制复合体。在人类红细胞分化过程中涉及到的GATA-1复合体的成份则更为复杂,根据其生物学功能可分为三类:基本辅助蛋白分子、激活型蛋白分子和抑制型蛋白分子。

2.1 基本辅助蛋白分子及复合体介导的GATA-1作用

GATA-1在调控基因转录时,招募多种因子形成特异复合体。其中,有些因子是复合体的保守成份,它们出现在大部分GATA-1复合体中,发挥着修饰染色质结构等转录准备作用。

2.1.1 FOG-1 FOG-1(Friend of GATA)是与GATA-1作用紧密的蛋白分子,包含9个锌指结构,是通过酵母双杂交技术筛选获得的^[16]。FOG-1并不直接结合于染色体DNA,GATA-1的C-端锌指结构特异识别并结合于染色体DNA的GATA基序上,FOG-1结合在GATA-1的N-端锌指结构,二者协同作用,激活红

系相关基因的表达,促进红细胞分化^[17]。目前,已知的大部分上调的GATA-1靶基因调控区均有GATA-1/FOG-1相互作用,包括珠蛋白^[18]、*eklf*等红系转录因子^[14]、*Alas2*等血红素合成酶^[10]等。此外,两者的协同作用也能抑制GATA-1靶基因的表达(如*c-kit*和*GATA-2*等)^[19]。

GATA-1和FOG-1是造血干细胞分化为红细胞过程中不可或缺的转录因子^[20]。雌激素诱导G1E细胞表达GATA-1,可用于模拟红系分化的过程。过表达FOG-1的G1E细胞被诱导24 h后,其联苯胺着色细胞(代表分化的红细胞)所占百分比是FOG-1正常细胞的3-4倍^[16]。而在没有诱导GATA-1表达的情况下,单独过表达FOG-1只观察到少量联苯胺着色细胞^[16]。说明FOG-1作为GATA-1的辅助蛋白,在GATA-1促进红系分化的过程中发挥重要的作用,并且必须依赖GATA-1来实现。

2.1.2 CBP/p300 cAMP应答元件结合蛋白(CREB)的结合蛋白CBP和p300由不同的基因编码,但具有相似的结构和功能,在多数情况下,这两个蛋白质在功能上可以互相替代。CBP/p300包含有乙酰基转移酶功能域,能够催化四种核心组蛋白及其他核蛋白乙酰化。

在稳定表达GATA-1的NIH 3T3细胞内,转染CBP将激活依赖于GATA-1的启动子,并且这种激活效应与CBP的表达量呈正相关^[21]。而在不表达GATA-1的细胞中,单独提高CBP水平则没有这种效果。癌蛋白E1A能在多种细胞内阻断CBP和p300的功能。在MEL细胞内诱导E1A表达后,添加分化诱导剂DMSO培养的细胞的联苯胺着色率要明显低于E1A未激活的MEL细胞^[21]。说明CBP能够辅助GATA-1启动转录,而通过E1A干扰CBP和p300的功能会阻断红系分化。由于CBP/p300具有乙酰转移酶功能,推测GATA-1通过招募CBP/p300来催化靶基因区域的组蛋白乙酰化,触发并维持该区域的染色质开放状态,为转录激活提供必要条件。

2.1.3 BRG1类SWI/SNF SWI/SNF(switch/sucrose nonfermentable)是一类依赖于ATP的染色质重塑复合体,能够改变核小体定位^[22]。哺乳动物的SWI/SNF复合体约由15个亚单位构成,按照其是以BRM还是BRG1作为ATP酶的不同而分为两类^[23]。研究表明,SWI/SNF复合体不同于p300,能够在不移除组蛋白的情况下部分开放致密的染色质DNA结构^[23]。SWI/

SNF可通过BRG1特有的N-端结构域与GATA-1等锌指蛋白相互作用,改变染色质结构并激活转录^[24]。

体外实验表明,SWI/SNF复合体能够与GATA-1相互作用并激活 β -珠蛋白基因的表达^[25]。在*Brg1*突变(E1083G)小鼠内, *β maj*的表达量显著下降,GATA-1在位点控制区(locus control region, LCR)和 *β maj*启动子上的结合均正常, RNA聚合酶 II (Pol II)在LCR上的结合也正常,但在启动子上的结合量明显下降^[26]。因此, BRG1的作用是确保LCR上富集的Pol II通过成环(looping)机制运送到 *β maj*等珠蛋白的启动子区域^[27]。

2.2 激活型因子辅助的GATA-1调控作用

GATA-1调控基因转录时将招募多种因子,但有些因子仅在GATA-1激活靶基因转录时才招募。这类因子协助GATA-1调控珠蛋白、血红素合成酶、血型糖蛋白等基因的表达,促进红细胞分化。

2.2.1 TAL-1/SCL TAL-1/SCL也是重要的转录调控因子, GATA-1的两个锌指结构都能与之结合,促进*eklf*等基因的表达^[14,28]。TAL-1/SCL在造血干细胞/祖细胞分化和红细胞成熟中起到重要作用^[29],条件敲除*TAL-1/SCL*基因会造成发育晚期的红系分化障碍,成熟红细胞将无法形成^[30]。

TAL-1/SCL可与E2A和LMO2形成复合体,该复合体与GATA-1相互作用形成五聚体结构^[14]。该五聚体可调控的基因包括EKLf和 β -珠蛋白等红系分化相关的重要基因。SCL复合体只参与GATA-1激活基因表达的作用,而不参与其抑制作用^[31]:抑制TAL-1/SCL复合体内LMO2的表达后,受GATA-1上调的靶基因比对照细胞内的表达量要下降30%到40%不等,而被GATA-1下调的靶基因表达量同对照细胞相比则无明显变化。因此, TAL-1/SCL的存在可以有助于区分GATA-1靶基因的激活和抑制状态。

2.2.2 Med1 中介复合体(mediator complex)是介导转录调控因子和RNA聚合酶 II 相互作用的“桥梁”, Med1是该复合体的一个重要亚单位。缺失Med1的红系祖细胞无法形成红细胞爆裂型生成单位(erythroid burst-forming units, BFU-E)和红细胞集落生成单位(colony-forming units, CFU-E),但对髓系集落的形成却无影响^[32]。条件敲除*Med1*的小鼠红细胞生成受到明显受阻,但淋巴细胞的生成却不受影响^[33]。说明Med-1在红系分化中的重要作用。酵母双杂交实验也证实Med1能作用于GATA-1

的N-端锌指结构;报告基因实验表明, GATA-1需要Med1来发挥转录激活作用;染色体免疫沉淀实验(chromatin-immunoprecipitation, ChIP)检测到Med1和GATA-1可在靶基因的同—调控区相互结合^[32]。所以在GATA-1参与调控的转录中, Med1是一个重要的辅助因子;而且, Med1只参与GATA-1介导的转录激活作用^[34],涉及的靶基因包括*FOG-1*、*Alas2*、珠蛋白基因^[33]等。

2.2.3 KLF1 KLF1即EKLF,属于锌指蛋白Krüppel样因子家族的成员,可结合于染色质DNA上的CACCC或GC盒等顺式调控元件。利用siRNA技术降低G1E细胞内KLF1的表达, GATA-1和FOG-1的表达水平均未受影响,但 β -珠蛋白的表达量下降了74.2%^[35]。因此,在GATA-1激活 β -珠蛋白基因表达中, KLF1发挥了重要作用。

将KLF1同GATA-1的ChIP-seq数据进行比对,发现约有48%的CACCC基序与GATA基序距离在1 Kb以内^[36]。因此推测两者具有相互作用的可能性。Wontakal等^[37]进一步研究发现,胎肝红系祖细胞(fetal-liver erythroid progenitor, FL-EP)内GATA-1同SCL、EKLF可共同调控300多个基因,且多为红细胞分化相关基因。

2.3 抑制型因子介导的GATA-1调控作用

在红细胞分化中, GATA-1招募特异的因子并抑制*GATA-2*、*c-kit*、*c-Myc*等基因的表达。这些被抑制的基因主要与细胞增殖、分裂等过程中相关。GATA-1通过招募抑制型因子下调相关基因的表达进而阻断红细胞的分裂增殖,使得细胞的命运转向分化。

2.3.1 NuRD 核小体重塑和脱乙酰化酶复合体(nucleosomeremodeling and deacetylase, NuRD),也被称为Mi-2复合体,保守存在于多细胞植物和动物体内,并且广谱表达于各种组织。NuRD是少有的既有ATP依赖性染色质重塑活性,同时兼有组蛋白去乙酰化酶能力的蛋白之一。

GATA-1抑制基因表达主要是通过FOG-1招募NuRD复合体来实现的^[19]。FOG-1的N-端可与NuRD的亚单位RbAp48特异性相互作用,实现FOG-1与NuRD的结合^[38]。已证实受到GATA-1/FOG-1/NuRD调控表达下调的靶基因有*GATA-2*、*c-kit*、*c-Myc*等^[19]。

为验证NuRD在GATA-1/FOG-1调控中的作用,研究者构建含有FOG-1因子N-端三处点突变的小鼠(*Fog^{ki/ki}*),这种突变使得FOG-1无法与NuRD正常

结合^[39]。从小鼠体内分离出MEP(megakaryocytic/erythroid progenitor)细胞群,置于含有EPO和SCF的半固体培养基内培养,10天后用联苯胺染色来检测红细胞分化情况。结果发现,野生型MEP分化得到的BFU-E的联苯胺着色率要显著高于*Fog^{ki/ki}* MEP分化得到的BFU-E。这说明FOG-1/NuRD的相互作用在早期的红系分化过程中起到促进作用。

综合以上内容,推测在转录水平上GATA-1/FOG-1可以招募NuRD来实现转录抑制,而被抑制的主要是*c-Myc*等与细胞增殖分裂有关基因,使得细胞转向分化。有趣的是,在GATA-1/FOG-1激活和抑制的靶基因表达过程中均能检测到NuRD复合体在转录调控区的结合^[40]。由此推测,GATA-1/FOG-1/NuRD可能还通过其他机制来促进红系分化^[41]。

2.3.2 PRC2 多梳蛋白(polycomb proteins)调控多种基因家族表达,涉及个体发育、干细胞干性维持及肿瘤发生等重要过程。多梳蛋白抑制复合体2(PRC2)由EZH2、SUZ12、EED、RbAp48和AEBP2组成,通过EZH2的催化域能够导致H3组蛋白27位赖氨酸二或三甲基化(H3K27me2/3)。而H3K27me3修饰主要是同染色质的抑制状态相关联,将会使得靶基因的表达受阻。

在胎肝细胞内,对GATA-1调控的基因在GATA-1结合区域进行ChIP分析,发现*c-kit*、*GATA-2*、*c-myc*等被抑制的基因区域明显有H3K27me3的富集,但在激活的基因区域却没有此特征^[13]。说明GATA-1在抑制基因表达的过程中,很可能招募到了PRC2来促进组蛋白的甲基化修饰。在诱导后的MEL细胞内,利用免疫共沉淀实验(CoIP)可以将GATA-1和PRC2的核心亚单位Suz12共同富集,说明两者之间在红系分化过程中确实存在相互作用。

3 GATA-1调控红系分化的作用机制

GATA-1在转录水平上调控多个靶基因的表达,这一调控功能累积到细胞水平上,表现为促进红细胞分化。但无论是转录水平还是细胞水平,GATA-1都是在时间和空间上动态地参与调控。下文将阐述GATA-1调控转录的过程,并简要总结GATA-1调控红细胞分化的动态过程。

3.1 GATA-1调控珠蛋白基因表达的模型

尽管前文已经总结了几类常见的参与到红细胞分化的细胞辅助因子,但在具体基因的调控上,

不同的靶基因涉及到的辅助因子可能又不尽相同。GATA-1最初作为β-珠蛋白基因的转录激活因子被发现,且β-珠蛋白基因的表达是红细胞分化过程中的重要事件,可以β-珠蛋白基因为例,阐述GATA-1调控靶基因转录的过程。

在GATA-1结合之前,较为开放的特殊染色质结构已经形成。接下来,GATA-1占据LCR,增强核心组蛋白H3和H4的乙酰化(H3ac、H4ac)水平,使得染色质更为开放,从而有利于EKLF、SWI/SNF和Pol II在LCR区域的结合。Layon等^[18]在非红系细胞内诱导的GATA-1表达会导致β-珠蛋白LCR的DNase I高敏感位点(DNase I hypersensitive site, DHS)的形成和组蛋白的乙酰化。但Cho等^[42]则认为GATA-1在HS2上负责招募辅助激活蛋白和Pol II,同时改变组蛋白修饰情况;而DHS的形成与维持则是由NF-E2参与完成。

GATA-1和EKLF结合于启动子,随后启动子区域的H3ac水平升高,使得启动子区域原先对转录因子“屏蔽”的结构特征得以改变。启动子就可以招募其他转录调控因子并且启动转录。

β-珠蛋白基因的表达涉及到染色质高级结构即LCR和启动子之间的成环机制。有证据表明,启动子区结合的Ldb1与LCR处的Ldb1及其复合体相互作用并介导染色质成环,同时还协助招募和磷酸化Pol II^[43]。此外,BRG1^[44]和EKLF^[45]在LCR与启动子之间的成环机制中也起到至关重要的作用。

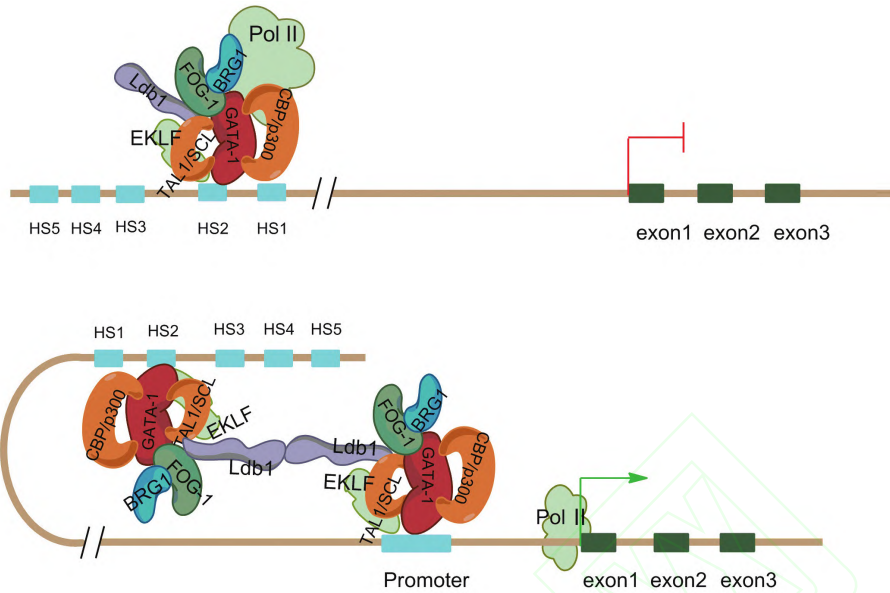
GATA-1对β-珠蛋白基因的转录调控是一个复杂的过程,先后经历GATA-1的结合、辅助因子招募、染色质成环等重要步骤(图2)。尽管GATA-1对不同靶基因的调控会有各种各样的差别,但可以通过特定靶基因的系统深入研究,了解GATA-1调控红系基因的一些规律。

3.2 GATA-1在红系分化发育不同阶段的作用机制

GATA-1在EMP时期的表达量还处于较低的水平,在分化到CFU-E和原红细胞(proerythroblast)时其表达量几乎达到顶峰,此后表达量呈现出缓慢下降^[46]。提示在红系分化的不同时期,GATA-1的生物学功能是动态变化的。

同时,在红系分化的不同时期,GATA-1会利用不同的辅助因子和复合体来调控不同的靶基因,导致其表达上调或下调(图3)。

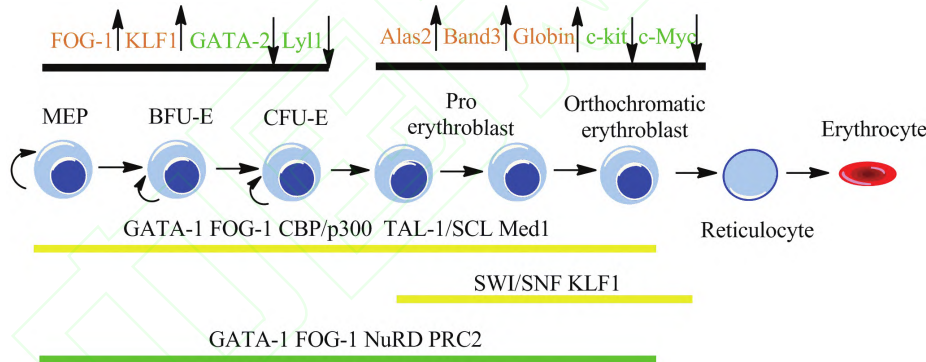
早期,GATA-1会招募FOG-1、CBP/p300以及



GATA-1首先招募辅助因子形成LCR复合体,此后招募几乎相同的辅助因子形成启动子复合体,在Ldb1的相互作用下染色质成环,起始转录。GATA-1 first recruits co-factors to facilitate LCR complex, then it recruits almost same co-factors to form promoter complex, transcription starting after Ldb1 mediated chromatin looping.

图2 GATA-1调控 β -珠蛋白基因座转录过程

Fig.2 The process of GATA-1 regulating β -globin gene locus



红细胞分化过程中,发挥调控作用的主要因子以及各细胞基因表达的变化。黑色线条上方为表达变化的基因,黄色线条上方为激活基因表达的因子,绿色线条上方为抑制基因转录的因子。

Transcription factors various in different cell types and genes express differently during erythroid differentiation. Above black lines are differently expressed genes, above yellow are factors that active genes expression and above green are factors which could inhibit genes transcription.

图3 GATA-1调控红系分化的简略示意图

Fig.3 Schematic of GATA-1 regulates erythroid differentiation

Med1来促进FOG-1和EKLf基因的表达。推测由于这些基因的表达可进一步辅助GATA-1去调控其他红系相关基因的表达,所以它们会较早被激活。另一方面,GATA-1招募FOG-1、NuRD、PRC2等抑制gata-2表达,招募FOG-1、NuRD等抑制Lyl1表达。GATA-2被认为参与到造血系发育与细胞增殖,Lyl1被认为同血管成熟相关。综合来说,GATA-1在红系发育早期一方面抑制不利于发育的基因,另一方面促进相关辅助因子的表达,从而保障红系分化的顺

利进行。

接着,GATA-1招募FOG-1、CBP/p300、SWI/SNF、TAL-1/SCL、Med1、EKLf来激活Alas2、Band3、globin等红系特异基因的表达。同时,GATA-1还会招募FOG-1、NuRD、PRC2来抑制c-kit、c-Myc等与细胞增殖相关的基因表达。

至此,红系分化已从红系祖细胞进行到正染性成红细胞(orthochromatic erythroblast)或者已经分化为成熟的脱核红细胞。

4 结语

红细胞分化是血液系统生成乃至个体发育过程中非常重要的事件,对红系分化的研究除了其本身的科学意义外,还将为其他组织器官的分化发育研究提供参考。GATA-1作为红系分化中重要的转录调控因子,通过招募其他辅助因子,调控相应基因的表达,保障红细胞分化的顺利进行。然而,对于其调控红系分化的确切分子机制以及红系分化过程中各种调控因子的动态作用方式等尚未完全解析。随着实验技术的不断改进,以及各种组学和生物信息学研究成果的不断积累和拓展,相信这些问题将会逐一获得解答。

参考文献 (References)

- Bresnick EH, Katsumura KR, Lee HY, Johnson KD, Perkins AS. Master regulatory GATA transcription factors: Mechanistic principles and emerging links to hematologic malignancies. *Nucleic Acids Res* 2012; 40(13): 5819-31.
- Zon LI, Tsai SF, Burgess S, Matsudaira P, Bruns GA, Orkin SH. The major human erythroid DNA-binding protein (GF-1): Primary sequence and localization of the gene to the X chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(2): 668-72.
- Newton A, Mackay J, Crossley M. The N-terminal zinc finger of the erythroid transcription factor GATA-1 binds GATC motifs in DNA. *J Biol Chem* 2001; 276(38): 35794-801.
- Woon Kim Y, Kim S, Geun Kim C, Kim A. The distinctive roles of erythroid specific activator GATA-1 and NF-E2 in transcription of the human fetal gamma-globin genes. *Nucleic Acids Res* 2011; 39(16): 6944-55.
- Rylski M, Welch JJ, Chen YY, Letting DL, Diehl JA, Chodosh LA, *et al.* GATA-1-mediated proliferation arrest during erythroid maturation. *Mol Cell Biol* 2003; 23(14): 5031-42.
- Trainor CD, Mas C, Archambault P, Di Lello P, Omichinski JG. GATA-1 associates with and inhibits p53. *Blood* 2009; 114(1): 165-73.
- Zeng Y, Wang W, Ma J, Wang X, Guo M, Li W. Knockdown of ZNF268, which is transcriptionally downregulated by GATA-1, promotes proliferation of K562 cells. *PLoS One* 2012; 7(1): e29518.
- Zheng J, Kitajima K, Sakai E, Kimura T, Minegishi N, Yamamoto M, *et al.* Differential effects of GATA-1 on proliferation and differentiation of erythroid lineage cells. *Blood* 2006; 107(2): 520-7.
- Papetti M, Wontakal SN, Stopka T, Skoultchi AI. GATA-1 directly regulates p21 gene expression during erythroid differentiation. *Cell Cycle* 2010; 9(10): 1972-80.
- Scherzer CR, Grass JA, Liao Z, Pepivani I, Zheng B, Eklund AC, *et al.* GATA transcription factors directly regulate the Parkinson's disease-linked gene alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(31): 10907-12.
- Fujiwara T, Alqadi YW, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Ishizawa K, *et al.* Role of transcriptional corepressor ETO2 in erythroid cells. *Exp Hematol* 2013; 41(3): 303-15.
- Imagawa S, Suzuki N, Ohmine K, Obara N, Mukai HY, Ozawa K, *et al.* GATA suppresses erythropoietin gene expression through GATA site in mouse erythropoietin gene promoter. *Int J Hematol* 2002; 75(4): 376-81.
- Yu M, Riva L, Xie H, Schindler Y, Moran TB, Cheng Y, *et al.* Insights into GATA-1-mediated gene activation versus repression via genome-wide chromatin occupancy analysis. *Mol Cell* 2009; 36(4): 682-95.
- Rodriguez P, Bonte E, Krijgsvelde J, Kolodziej KE, Guyot B, Heck AJ, *et al.* GATA-1 forms distinct activating and repressive complexes in erythroid cells. *EMBO J* 2005; 24(13): 2354-66.
- Zhu X, Wang Y, Pi W, Liu H, Wickrema A, Tuan D. NF-Y recruits both transcription activator and repressor to modulate tissue- and developmental stage-specific expression of human gamma-globin gene. *PLoS One* 2012; 7(10): e47175.
- Tsang AP, Visvader JE, Turner CA, Fujiwara Y, Yu C, Weiss MJ, *et al.* FOG, a multitype zinc finger protein, acts as a cofactor for transcription factor GATA-1 in erythroid and megakaryocytic differentiation. *Cell* 1997; 90(1): 109-19.
- Chang AN, Cantor AB, Fujiwara Y, Lodish MB, Droho S, Crispino JD, *et al.* GATA-factor dependence of the multitype zinc-finger protein FOG-1 for its essential role in megakaryopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(14): 9237-42.
- Layon ME, Ackley CJ, West RJ, Lowrey CH. Expression of GATA-1 in a non-hematopoietic cell line induces beta-globin locus control region chromatin structure remodeling and an erythroid pattern of gene expression. *J Mol Biol* 2007; 366(3): 737-44.
- Hong W, Nakazawa M, Chen YY, Kori R, Vakoc CR, Rakowski C, *et al.* FOG-1 recruits the NuRD repressor complex to mediate transcriptional repression by GATA-1. *EMBO J* 2005; 24(13): 2367-78.
- Mancini E, Sanjuan-Pla A, Luciani L, Moore S, Grover A, Zay A, *et al.* FOG-1 and GATA-1 act sequentially to specify definitive megakaryocytic and erythroid progenitors. *EMBO J* 2012; 31(2): 351-65.
- Blobel GA, Nakajima T, Eckner R, Montminy M, Orkin SH. CREB-binding protein cooperates with transcription factor GATA-1 and is required for erythroid differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(5): 2061-6.
- Saha A, Wittmeyer J, Cairns BR. Mechanisms for nucleosome movement by ATP-dependent chromatin remodeling complexes. *Results Probl Cell Differ* 2006; 41: 127-48.
- Ito T, Ikehara T, Nakagawa T, Kraus WL, Muramatsu M. p300-mediated acetylation facilitates the transfer of histone H2A-H2B dimers from nucleosomes to a histone chaperone. *Genes Dev* 2000; 14(15): 1899-907.
- Kadam S, McAlpine GS, Phelan ML, Kingston RE, Jones KA, Emerson BM. Functional selectivity of recombinant mammalian SWI/SNF subunits. *Genes Dev* 2000; 14(19): 2441-51.
- Kadam S, Emerson BM. Transcriptional specificity of human SWI/SNF BRG1 and BRM chromatin remodeling complexes. *Mol Cell* 2003; 11(2): 377-89.
- Kim SI, Bultman SJ, Jing H, Blobel GA, Bresnick EH. Dissecting molecular steps in chromatin domain activation during hematopoietic differentiation. *Mol Cell Biol* 2007; 27(12): 4551-65.
- Kim SI, Bultman SJ, Kiefer CM, Dean A, Bresnick EH. BRG1

- requirement for long-range interaction of a locus control region with a downstream promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(7): 2259-64.
- 28 Rogers H, Wang L, Yu X, Alnaeeli M, Cui K, Zhao K, *et al.* T-cell acute leukemia 1 (TAL1) regulation of erythropoietin receptor and association with excessive erythrocytosis. *J Biol Chem* 2012; 287(44): 36720-31.
- 29 Kassouf MT, Chagraoui H, Vyas P, Porcher C. Differential use of SCL/TAL-1 DNA-binding domain in developmental hematopoiesis. *Blood* 2008; 112(4): 1056-67.
- 30 Mikkola HK, Klintman J, Yang H, Hock H, Schlaeger TM, Fujiwara Y, *et al.* Haematopoietic stem cells retain long-term repopulating activity and multipotency in the absence of stem-cell leukaemia SCL/tal-1 gene. *Nature* 2003; 421(6922): 547-51.
- 31 Tripic T, Deng W, Cheng Y, Zhang Y, Vakoc CR, Gregory GD, *et al.* SCL and associated proteins distinguish active from repressive GATA transcription factor complexes. *Blood* 2009; 113(10): 2191-201.
- 32 Stumpf M, Waskow C, Krotschel M, van Essen D, Rodriguez P, Zhang X, *et al.* The mediator complex functions as a coactivator for GATA-1 in erythropoiesis via subunit Med1/TRAP220. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(49): 18504-9.
- 33 Stumpf M, Yue X, Schmitz S, Luche H, Reddy JK, Borggreffe T. Specific erythroid-lineage defect in mice conditionally deficient for Mediator subunit Med1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(50): 21541-6.
- 34 Pope NJ, Bresnick EH. Differential coregulator requirements for function of the hematopoietic transcription factor GATA-1 at endogenous loci. *Nucleic Acids Res* 2010; 38(7): 2190-200.
- 35 Lee HY, Johnson KD, Boyer ME, Bresnick EH. Relocalizing genetic loci into specific subnuclear neighborhoods. *J Biol Chem* 2011; 286(21): 18834-44.
- 36 Tallack MR, Whittington T, Yuen WS, Wainwright EN, Keys JR, Gardiner BB, *et al.* A global role for KLF1 in erythropoiesis revealed by ChIP-seq in primary erythroid cells. *Genome Res* 2010; 20(8): 1052-63.
- 37 Wontakal SN, Guo X, Smith C, MacCarthy T, Bresnick EH, Bergman A, *et al.* A core erythroid transcriptional network is repressed by a master regulator of myelo-lymphoid differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(10): 3832-7.
- 38 Lejon S, Thong SY, Murthy A, AlQarni S, Murzina NV, Blobel GA, *et al.* Insights into association of the NuRD complex with FOG-1 from the crystal structure of an RbAp48.FOG-1 complex. *J Biol Chem* 2011; 286(2): 1196-203.
- 39 Gregory GD, Miccio A, Bersenev A, Wang Y, Hong W, Zhang Z, *et al.* FOG1 requires NuRD to promote hematopoiesis and maintain lineage fidelity within the megakaryocytic-erythroid compartment. *Blood* 2010; 115(11): 2156-66.
- 40 Miccio A, Wang Y, Hong W, Gregory GD, Wang H, Yu X, *et al.* NuRD mediates activating and repressive functions of GATA-1 and FOG-1 during blood development. *EMBO J* 2010; 29(2): 442-56.
- 41 Yang T, Jian W, Luo Y, Fu X, Noguchi C, Bungert J, *et al.* Acetylation of Histone Deacetylase 1 Regulates NuRD Corepressor Complex Activity. *J Biol Chem* 2012; 287(48): 40279-91.
- 42 Cho Y, Song SH, Lee JJ, Choi N, Kim CG, Dean A, *et al.* The role of transcriptional activator GATA-1 at human beta-globin HS2. *Nucleic Acids Res* 2008; 36(14): 4521-8.
- 43 Deng W, Lee J, Wang H, Miller J, Reik A, Gregory PD, *et al.* Controlling long-range genomic interactions at a native locus by targeted tethering of a looping factor. *Cell* 2012; 149(6): 1233-44.
- 44 Im H, Grass JA, Johnson KD, Kim SI, Boyer ME, Imbalzano AN, *et al.* Chromatin domain activation via GATA-1 utilization of a small subset of dispersed GATA motifs within a broad chromosomal region. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(47): 17065-70.
- 45 Drissen R, Palstra RJ, Gillemans N, Splinter E, Grosveld F, Philipsen S, *et al.* The active spatial organization of the beta-globin locus requires the transcription factor EKLF. *Genes Dev* 2004; 18(20): 2485-90.
- 46 Ferreira R, Ohneda K, Yamamoto M, Philipsen S. GATA1 function, a paradigm for transcription factors in hematopoiesis. *Mol Cell Biol* 2005; 25(4): 1215-27.