DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.05.041

综述

文章编号:1000-5404(2000)05-0502-03

正常造血细胞及白血病细胞中的同源盒基因

Homeobox gene in normal hematopoiesis and leukemogenesis

黄纪明 综述,石元刚,糜漫天 审校 (第三军医大学预防医学系营养卫生学教研室,重庆 400038)

造血祖细胞能持续终生产生血细胞,造血干细胞具有很强的再生和扩增能力,并且能产生各造血细胞系的成熟细胞。随着对生长因子及其受体的研究,极大地促进了我们对造血机理的理解,但是控制血细胞分化和扩增的分子生物学过程还很不清楚。最近,科学研究工作者逐渐对一种控制生长发育调节的基因家族——同源盒基因(Homeobox genes)产生了极大的兴趣,通过深入细致的研究,认为该基因不但与生物胚胎生长发育有关,而且还与造血细胞的分化成熟有联系。

1 同源盒基因的基本特征

根据同源盒基因所编码的蛋白结构的保守性,将其大致地分为HOX同源盒基因和non-HOX同源盒基因两大类。不同的同源盒基因家族在生物进化过程中演化为不同类型的同源域(HD)。HOX同源盒基因是由在生物进化过程中进化而来的、具有高度保守的区域构成的基因大家族,共包含了39个亚基因簇(cluster),这39个亚基因簇分别分布于人的第7、17、12和第2条染色体上并分别被命名为HOXA、B、C和D。根据这些基因的同源性,将HOXA、B、C、D上的相应基因划分为13个同源性基因族,每一条染色体上的HOX基因均含有9~11个独立的、具有特定时空表达模式的基因族,其中的每一个基因簇都含有一个183 bp的片段,它能编码一由61个氨基酸残基所组成的具有螺旋-转角-螺旋(H-T-H)结构的能与DNA结合的蛋白域(domain)。HOX同源盒基因的具体分布情况,见图1[1]。

Non-HOX同源盒基因所包含的同源盒在基因碱基的排列及数目上均与第一类HOX基因有着极根据HOX基因在染色体上空间顺序的先后按水平位置排列。根据HOX基因的同源域的最大同源序列按垂直位置排列。空白的框架盒是到目前尚未检测出的基因。

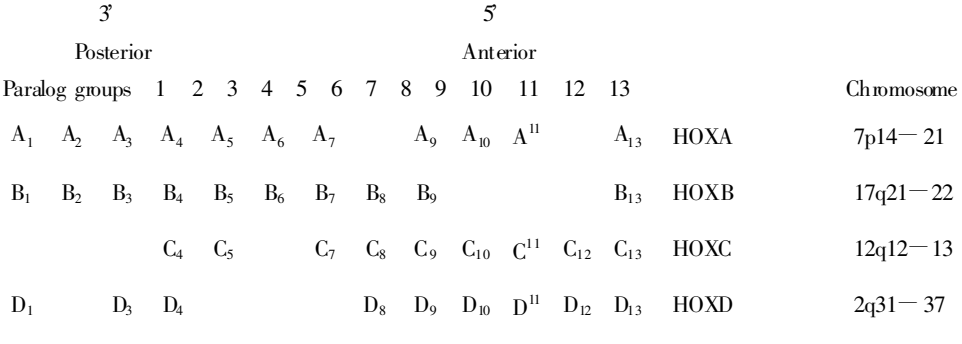


图1 哺乳动物的四种 **HOX** 同源盒基因在染色体上的排列

大的不同,它们之间的分子结构差异很大,碱基数目多在10~150kb范围内变动,所以把这一类基因叫做歧异同源盒基因(Divergent homeobox genes)[2],又称为non-HOX同源盒基因,该基因包括Oct、evx、en等家族。迄今,在哺乳动物细胞内已发现了至少200多种此类基因。

哺乳动物的这两类同源盒基因均是决定发育的主控基因,在转录及翻译的不同阶段行使特定的表达调控,其功能的改变直接影响细胞的命运。由HOX和Non-HOX基因编码的同源蛋白是一种转录因子,目前已确认该因子在胚胎生长发育过程中,通过调控基因的表达对器官结构的形成起着极其重要的作用。由于胚胎发育与血细胞的分化成熟有共同点,所以,现在对同源盒基因的研究重点由对胚胎生长发育的影响转向与造血细胞之间关系上。很多关于HOX和Non-HOX同源盒基因在正常的造血细胞、白血病细胞以及细胞系中的表达及作用的研究,部分地阐述了同源盒基因在造血细胞中所起的作用。

2 在造血细胞中同源盒基因的表达

同源盒基因的表达在细胞分化的特定阶段具有严格的时空模式,有时是细胞类型特异性的。与血细胞分化调控有关的同源盒基因,决定了正常造血细胞的世系,是造血早期调节网络的重要组成部分。如果同源盒基因在特定的时空阶段表达

作者简介:黄纪明(1966—),男,河南省南阳市人,硕士,讲师,主要从事营养与肿瘤方面的研究。电话:(023)68752291

收稿日期:1999-09-28;修回日期:2000-04-28

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

异常, 将影响正常血细胞的形成。

2.1　在造血细胞中 HOX 同源盒基因的表达

人们普遍认为 HOX 基因 A、B、C 中的大部分基因可在造血细胞中表达, 而 HOXD 基因并不在该类细胞中表达。为了证实这一观点, 科研人员用白血病细胞株、骨髓和外周血包括活化 T 淋巴细胞等作为研究对象, 证实 HOXA、B、C 基因簇主要在粒单核细胞、红细胞和淋巴细胞系中表达[3]。但该发现并不意味着一个单个造血细胞系中只有一个 HOX 亚基因簇在起作用, 如 HOXB 基因簇在活化的 T 细胞中精细表达, 在经过植物性荷尔蒙的刺激后, HOX 基因就开始了一系列的从 HOXB1 到 HOXB9 的快速活化诱导波。(从 3′ 到 5′ 的方向逐渐被活化)[4], 即在 T 淋巴细胞中, HOXB 基因家族的大部分成员都能表达。

HOXC6 的反义寡核苷酸片段抑制了红系细胞克隆的形成, 表明 HOXC6 与红细胞形成的早期阶段有关。Shen 等[5] 在 18 个白血病细胞系的 HOXB 位点中筛选了 4 个亚基因, 得出 HOXB4、5、和 6 主要在红细胞系中表达。Malgi 等[6] 在代表红细胞、粒细胞和淋巴细胞的细胞系中分别筛选出有代表性的 4 个细胞株, 检测 39 个 HOX 基因的表达情况, 并观察到 HOXD 并不在这 4 种细胞株中的任何一种中表达; HOXB 只在红细胞系中表达, HOXA 位于 5′ 末端的 4 个亚基因簇(HOXA9、A10、A11 和 A12)不在红系中表达, 而在粒细胞和淋巴细胞系中表达。位于 HOXC 基因 5′ 末端的 4 个亚基因簇(HOX C10、11、12 和 HOX C13)在红细胞系中表达, 并不在粒细胞系及淋巴细胞系中表达。HOXC5、6、8 和 9 在所有的这四种细胞中均表达。从而认为第一类同源盒基因之间表达的转化, 可能与造血干细胞向不同的细胞系分化有关。

通过 RNase 保护分析, 骨髓细胞中的 HOXA10, B2, B6, C6 和 C3 的 mRNA 已被检测出。另外, HOXB7 和 HOXC4 的基因也从 Pre-B 淋巴细胞中检出。最近 Zimmerman 等[7] 的研究表明 HOXB6 的表达与妊娠期妇女的红细胞生成密切相关。Lawrence 等[8] 也在 BM 细胞中检测出了 HOXC8 的 mRNA 和蛋白质的表达。

这些发现表明一些 HOX 同源盒基因及时地活化和失活在造血早期干细胞向不同的细胞系分化的过程中起着重要的作用。

2.2　Non-HOX 同源盒基因在造血细胞中的表达

目前, 已知有一些 Non-HOX 同源盒基因能在正常造血细胞中表达。有人发现 HLX(以前称 HB24)在正常骨髓的 $CD34^+$ 细胞中呈现强阳性表达, 以及在 B 细胞的祖细胞和活化的淋巴细胞中也有表达, 而在 $CD34^-$ 细胞中不能表达[9]。

LH-2 属于 NON-HOX 同源盒基因 LIM 家族中的一员, 能在造血细胞中以细胞系特异性和阶段特异性的特点进行表达, 特别是发现该基因能在一些处于前 B 细胞阶段的细胞中表达, 而在比较成熟的 B 淋巴细胞中只有微弱的表达。在 T 淋巴细胞中, 该基因的表达在细胞分化的任何阶段似乎没有表现出特别严格的限制性。

Shimamoto 等发现一种属于 DLX 同源盒基因家族成员的新基因 DLX-7, 在正常的骨髓细胞中以较低的水平表达, 并且倾向于在 $CD34^+$ 细胞部分表达, DLX-7 对造血细胞的作用, 是通过对该基因具有高水平表达的白血病细胞株 K562 细胞的研究得出的。用 DLX-7 的反义寡核苷酸碱基处理 K562 细胞, 导致细胞凋亡; DLX-7 的表达抑制与 K562 细胞的 GATA-1 和 C-myc mRNA 的水平减少有关[10], 这些结果表明了 DLX-7 同源盒蛋白在造血细胞的生长和分化中的可能作用。

其他的关于 Non-HOX 同源盒基因在正常造血细胞中的表达情况也有报道, 如 HB9, HEX, Hesx, Prh, 等。但是这些基因在造血细胞中表达的意义尚有待于进一步探讨。

2.3　在细胞分化阶段同源盒基因表达的改变

Shen 等[11] 报道, 用红细胞生成素(EPO)处理红细胞株 MB02 后, 其 HOXB6 的表达水平降低, 并发现经过氯高铁血红素(hemin)诱导的红细胞分化后, 在 K562 细胞中的 HOXB4 的 mRNA 水平下降. 另外, Lonai 等报道, 红细胞分化后在 MEL 细胞系中的 HOXB3 表达水平增加。Shimamoto 等还报道 DLX-7 主要在具有红系表型的白血病细胞中表达, 并且也注意到在经过氯高铁血红素(hemin)诱导的红细胞分化后在 HEL 细胞中的 DLX-7 的 mRNA 水平增加[10]。

3　同源盒基因与白血病

3.1　在白血病细胞中的 HOX 基因

涉及到 HOX 基因与白血病关系的最好例子是带有基因转位 t(7; 11)(p15; p15)的人急性粒细胞性白血病(AML), 在这个转位基因上, HOXA9 基因与 NUP98 基因融合, 并翻译为 NUP98-HOXA9 融合蛋白, 尽管该融合蛋白的生物学作用尚不十分清楚, 但该蛋白至少是白血病形成的因素之一[12]。最近, Raza-Egilmez 等[13] 报道一例与治疗有关白血病病人细胞内也存在基因 t(2; 11)(q31; p15)转位, 并证实了 NUP-98 与 HOXD13 基因融合的存在, 进一步推测这种基因的融合与该种白血病的发病密切相关。

报道的两例小鼠白血病, 均说明了同源盒基因的异常表达与白血病的形成有关。一例是小鼠粒单细胞性白血病细胞株 WEHI-3B, 在该细胞株中用前病毒插入子诱导 HOXB8 和 IL-3 的异位表达, 就导致白血病的形成[14]。另一例源于 BXH-2 小鼠, 该种小鼠的白血病细胞有三种基因: HOXA7、HOXA9 和 non-HOX 基因的 MEISI 基因, 该三种基因的表达被整合的前病毒所活化, MEISI 基因的活化与 HOXA7 的前病毒活化及 HOXA9 活化有高度的相关关系, 这种关系在淋巴细胞性白血病形成中起着比较重要的作用[15]。

由于同源盒基因的正常表达对造血细胞的正常分化起着重要的作用, 所以, 如果这些基因的表达失调, 就导致造血细胞的异常, 甚至造成白血病。近来对白血病细胞株同源盒基因表达水平的研究结果均支持这一结论。

3.2　Non-HOX 同源盒基因在白血病形成时的作用

在这方面研究比较清楚的是 PBX1。儿童前 B 急性淋巴细胞性白血病(pre-B ALL)常表现为染色体的 t(1; 19)(q23; p13)转位, E2A 转录因子的转活区域与大部分 PBX1 蛋白融合。Kamps 等用编码 E2A-PBX1 的 cDNA 转导正常小鼠的造血祖细胞, 并且用这一细胞移植入经特殊处理的造血细胞岛内, 经过 3～8 个月, 这个小鼠获得了具有 E2A-PBX1 高水平表达的急性单核细胞性白血病[16], 而 Dedera 等在免疫球蛋白的重链增强子的控制之下, 通过转基因小鼠表达 E2A-PBX1, 这种转基因小鼠也

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

获得了急性粒细胞性白血病(ALL)。

在7%的儿童T-ALL中,染色体t(10;14)(q24;q11)或t(7;10)(q35;q24)出现基因转位,而HOX11正是由在该转位基因上的TCR(或TCR(的控制下转录活化的。在造血祖细胞内HOX11高表达产生IL-3依赖的非白血病细胞株,表明HOX11的过度表达与造血细胞的永生有关,如果发生基因异常,就会导致白血病。

Hlh-2含有LIM基因和同源域。不管处于疾病的那一个阶段这些基因均在慢性粒细胞性白血病(CML)中表现出变异性高表达,但不在急性粒细胞性白血病细胞中表达。LH-2处于染色体的9q33~34.1上,该位置影响到CML的Philadelphia转位,可能是处于bor和abl之间的融合基因的顺式效应导致了Hlh-2的变异性表达,进而引起了CML的形成[17]。

最近Andrew Chase等对一例急性粒细胞性白血病病人进行研究发现,ETV6基因与一种Non-HOX同源盒基因CDX2融合,表现为t(12;13)(p13;q12)的基因转位,已知CDX2基因能调节第一类同源盒基因的表达,并且,CDX2在造血细胞中的正确表达对维持造血细胞的分化和扩增起着重要作用,由于EVT6-CDX2基因的融合,使得CDX2异常表达,造成造血细胞的分化失常,并导致白血病的发生[18]。

4 前景与展望

随着人们对同源盒蛋白功能的了解,它与人类疾病的关系已越来越为科学家所关注。同源盒基因与正常造血细胞成熟与分化的关系的研究已比较深入,但是,同源盒基因的表达是通过什么途径被激活尚不清楚,同源盒蛋白与其他造血调控因子之间的关系也还有待于进一步的研究。同源盒蛋白与肿瘤关系的研究刚刚起步,虽然目前还只发现少数几种与白血病发生有关的同源盒基因,且大多涉及特殊类型淋巴细胞恶变,但根据目前的研究成果,人们有理由认为同源盒基因的异常与各种白血病之间存在某种必然联系。理论上说,对主控基因异常表达的纠正,将有助于细胞恢复对下游失控的分化基因的调节。所以关于这一方面的研究将成为热点。

关键词:同源盒基因;造血细胞;白血病;同源蛋白
中图法分类号:R394.3 文献标识码:B

参考文献:

[1] Magli M C. Effects of HOX homeobox gene in blood cell differentiation[J]. J Cell Physiol, 1997, 173(3): 168—177.

[2] Shimamoto T, Ohyashiki K, Toyama K, *et al*. Homeobox gene in hematopoiesis and Leukemogenesis[J]. Int J Hematol, 1998, 67(4): 339—350.

[3] Morris V B, Brammall J, Byrne M. Frommer MHox-type and non-Hox homeobox gene sequences in genomic DNA of the sea urchin *Holopneustes purpurescens*[J]. Gene, 1997, 201(1—2): 107—112.

[4] Care A, Testa U, Bassani A, *et al*. Coordinate experession and proliferative roal of HOXB genes in activated adult T lymphocytes [J]. Mol Cell Biol, 1994, 14(7): 4 872—4 877.

[5] Shen W F, Largman C, Lowney, *et al*. Lineage-restricted expression of homeobox-containing genes in human hematopoietic cell lines[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1989, 86(21): 8 536—8 540.

[6] Magli M C, Largman C, Lawrence H J. Effects of HOX homeobox genes in blood cell differentiation[J]. J Cell Physiol, 1997, 173(2): 168—177.

[7] Zimmerman F, Rich I N. Mammalian homeobox B6 expression can be correlated with erythropoietin production sites and erythropoiesis duing development. but not with hematopoietic or non-hematopoietic stem cell populations[J]. Blood, 1997, 89(8): 2 723—2 735.

[8] Lawrence H J, Stage K M, Mathew C H E, *et al*. Expression of HOXC homeobox genes in lymphoid cells[J]. Cell Growth Differ, 1993, 4(8): 665—669.

[9] Chiba S. Homeobox genes in normal hematopoiesis and leukemogenesis[J]. Int J Hematol, 1998, 68(4): 343—353.

[10] Shimamoto T, Nakamura S, Bolekens J, *et al*. Inhibition of DLX-7 homeobox gene causes decreased experession of GATA-1 and c-myc genes and apoptosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(7): 3 245—3 249.

[11] Shen W F, Detmer K, Mathews G M, *et al*. Modulation of homeobox gene expression alters the phenotype of a human hematopoietic cell line[J]. EMBO J, 1992, 11(3): 983—989.

[12] Borrow J, Shearman A M, Stanton V P Jr. The t(7;11)(p15;p15) translocation in acute myeloid leukemia fuses the gene for nucleoporin NUP98 and class one homeoprotein HOXA9[J]. Nat Genet, 1996, 12(2): 159—167.

[13] Raza-Egilmez S Z, Jani-Sait S N, Grossi M, *et al*. NUP98-HOXD13 gene fusion in therapy-related acuted myelogenous leukemia[J]. Cancer Res, 1998, 58(19): 4 269—4 273.

[14] Kongsuwan K, Allen J, Adams J M. Expression of HOX—2.4 homeobox gene directed by proviral insertion in a myeloid leukemia[J]. Nucleic Acads Res, 1989, 17(5): 1 881—1 892.

[15] Lawrence H J, Helgason C D, Sauvageau G. Mice bearing atargated interruption of the homeobox gene HOXA9 have defects in myloid, erythroid, and lymphoid hematopoiesis[J]. Blood, 1997, 89(6): 1 922—1 927.

[16] Brambillasca F, Mosna G, Colombo M, *et al*. Identification of a novel molecular partner of the E2A gene in childhood leukemia [J]. Leukemia, 1999, 13(3): 369—375.

[17] Wu H K, Minden M D. Transcriptional activation of human LIM-HOX gene hLH-2 in chronic myelogenous leukemia is due to a cis—acting effect of Bcr-Abl[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 234(3): 742—747.

[18] Chase A, Reiter A, Burci L, *et al*. Fusion of ETV6 to the caudal-related homeobox gene CDX2 in the t(12;13)(p13;q12) [J]. Blood, 1998, 93(3): 1 025—1 031.

(编辑 薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net