

# GATA5 与心血管疾病

任安民 曲新凯

**【摘要】** GATA5 是 GATA 转录因子家族中的重要转录因子,含有 2 个进化保守的锌指结构域,C 端结构域介导与 DNA 的结合以及蛋白-蛋白相互作用,N 端结构域维持与 DNA 结合的特异性和稳定性。GATA5 主要调控心血管组织的分化,对心脏早期发育和心脏功能调节有重要作用。该文介绍 GATA5 在心血管疾病中的研究进展。

**【关键词】** GATA5 转录因子;心脏发育;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.05.005

GATA5 是 GATA 转录因子家族中的一个重要转录因子,GATA 家族可分为 GATA1/2/3 和 GATA4/5/6。GATA 广泛存在于真核细胞生物中,其中 GATA1/2/3 主要调节造血组织发育,而 GATA4/5/6 主要调控心脏发育,心肌细胞增殖相关基因的表达<sup>[1]</sup>。其中,GATA5 主要调控心血管细胞的分化,在心脏早期发育中有重要作用。近来研究发现,GATA5 可以通过调节血管内皮细胞、心肌祖细胞等影响心血管疾病的发生发展。

## 1 GATA5 概述

GATA5 位于 20 号染色体 20q13.3,是由 397 个氨基酸组成的转录因子,可特异性结合目的基因启动子区域的 5'-(A/T)GATA(A/G)-3'核苷酸序列<sup>[2]</sup>。GATA5 含有 2 个进化保守的锌指结构域,C 端结构域介导与 DNA 的结合以及蛋白-蛋白相互作用,N 端结构域维持与 DNA 结合的特异性和稳定性<sup>[3]</sup>。GATA5 在心血管发育过程中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。在胚胎发育时期,GATA5 的表达有时效性,在未受精的卵细胞到桑葚胚阶段,GATA5 几乎没有表达,至囊胚阶段开始少量表达,在囊胚发育阶段表达明显增加,在心脏搏动开始阶段表达增加至顶峰,在胚胎发育后期则逐渐回落至一个相对较高的水平<sup>[5]</sup>。GATA5 在胚胎发育时期高表达于心脏中胚层和内胚层中,也表达于肺脏、泌尿生殖、膀胱和肠道的上皮组织中,成年后 GATA5 主要表达于心内膜,心肌组织,肝、肾、肠道、性腺等器

官中。

## 2 GATA5 在心血管疾病中的作用

### 2.1 GATA5 在高血压中的作用

原发性高血压重要的病理机制之一是内皮细胞可以通过分泌血管紧张因子或者血管舒张因子来影响血压,同时内皮细胞的舒缩作用对血管弹性和血压调节也有重要作用。有研究通过单细胞 RNA 测序,发现 GATA5 在维持肾小球基底膜的完整性中发挥重要作用,并且与 *Tbx3*、*Prdm1* 和 *Pbx1* 等转录因子共同构成网络调控肾小球稳态<sup>[6]</sup>。Messaoudi 等<sup>[7]</sup>发现敲除小鼠体内 GATA5 基因,或者特异性敲除小鼠内皮细胞 GATA5 基因,均能够引起血压升高。与对照组相比,这 2 种基因敲除动物体内均出现了更为严重的肾小球损伤,但是在特异性敲除平滑肌细胞 GATA5 的小鼠中未发现血压升高。研究认为,GATA5 可通过调控内皮细胞内一氧化氮合酶 3(NOS3)水平和活性,影响一氧化氮(NO)的释放,进而改变血管的舒缩功能,影响肾小球滤过率和肾小管重吸收,使血容量出现变化,促使血压改变。

GATA5 可通过影响多条信号通路来影响内皮细胞稳态。内皮细胞在特异性敲除 GATA5 后,其蛋白激酶 B(Akt)和 NOS3 的磷酸化被显著抑制,蛋白激酶 A(PKA)的 3 个磷酸化底物蛋白激酶催化亚单位  $\beta$ (PRKACB)、蛋白激酶调节亚单位 2 $\beta$ (PRKAR2B)、蛋白激酶 AMP 活化催化亚基  $\alpha 2$ (PRKAA2)的表达也被明显抑制,而促炎性因子白细胞介素(IL)-6、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和骨形态发生蛋白 4(BMP4)的表达明显增高<sup>[7]</sup>。该研究中的队列研究分析提示,GATA5 基因中一段区

基金项目:国家自然科学基金(81770420)

作者单位:200032 复旦大学附属华东医院心血管内科,上海市老年医学临床重点实验室

通信作者:曲新凯,E-mail:qxkchest@126.com

域存在 6 种基因变异(rs8113921、rs6061535、rs6142769、rs6587235、rs6587239 和 rs6061245),与抵抗血压升高的效应有密切关系,如 GATA5 外显子 5 区域(富含剪切调控位点的区域)存在基因变异 rs6587239,它造成相应区域的鸟嘌呤被腺嘌呤取代,影响了 GATA5 的转录。Guo 等<sup>[8]</sup>研究发现转录因子 Nkx3.2 可降低 GATA5 的胞内水平,特异性敲除动物内皮细胞的沉默信息调节因子 6(SIRT6)可促进组蛋白 H3 第 9 位氨基酸残基(H3K9)乙酰化,这可增加 Nkx3.2 的表达水平,降低 GATA5 的表达水平,进而使 NO 释放减少,细胞膜通透性增加,内皮细胞功能失调,造成血压增高。Nkx3.2 的表达受表观遗传修饰调控<sup>[9]</sup>,Nkx3.2 是直接抑制 GATA5 表达还是通过激活 GATA5 的抑制物来间接抑制 GATA5 表达目前尚未明确,表观遗传修饰通过 Nkx3.2-GATA5 调控血压变化的机制有待进一步探讨。

## 2.2 GATA5 在心脏发育中的作用

在心脏发育过程中,特异性基因的表达可调控细胞发育类型,最初的心脏祖细胞发育为心脏起搏细胞和工作细胞。正常的心脏发育需要转录因子、信号通路分子以及表观遗传调节因子的综合调节<sup>[10]</sup>。GATA5 被认为是心脏形成过程中的看家调节基因,可调节相关心脏基因的表达,参与心肌细胞成熟、内膜形成及心脏各原始腔室的分化,GATA5 呈动态调节模式,随着胚胎的发育该基因的表达逐渐减少。GATA5 能促进小鼠胚胎干细胞在体外分化为心肌细胞并表达心肌细胞特有的蛋白,呈现心肌细胞的生理活性,而 GATA4 和 GATA6 没有这样的效应,这体现了 GATA5 在心肌细胞发育中的独特性<sup>[11]</sup>。

GATA5 也参与自噬对心脏发育的影响。研究发现胚胎自噬增多可增加胚胎心脏脊柱裂的风险,其调控方式可能是抑制胚胎心脏管状组织发育时 GATA4/5 的表达<sup>[12]</sup>。Miyagi 等<sup>[13]</sup>发现 GATA4/5/6 在斑马鱼心脏发育的早期阶段反式激活连接蛋白 36.7(Cx36.7)启动子区域,加速 Cx36.7 的转录表达,促进胚胎心脏发育。也有研究指出 GATA5 的缺失能使染色质可及性发生明显改变,造成小鼠心脏发育畸形<sup>[14]</sup>。

小泛素相关修饰物(SUMO)作为泛素相关类似物(UBL)的重要成员,可与多种靶蛋白结合,发挥相应的生物学功能。SUMO 化修饰是一种动态

可逆的蛋白质翻译后修饰,在各种细胞过程如转录、复制、细胞周期和应激反应中起关键调节作用。在斑马鱼中,GATA5 的 SUMO 化修饰是心脏发育必不可少的环节<sup>[15]</sup>。对 GATA5 基因 324 位赖氨酸(K324)和 360 位赖氨酸(K360)进行修饰,将赖氨酸转变为精氨酸,并不会影响 GATA5 的亚细胞定位,但能影响 GATA5 的转录活性。K324 变异能够有效地修复斑马鱼体内损伤的心脏前体细胞的分化能力,在 GATA5 的 SUMO 化修饰缺失的模型中,心脏发育的前期标志物 Nkx2.5 和 Mef2c 均出现异常表达,且这种异常表达可由 GATA5 SUMO 化修饰逆转。

作为调节心脏发育的关键因子,GATA5 也参与多种药物干扰胚胎心脏发育的过程。6-苄基氨基嘌呤(6-BA)是农药的常用成分,广泛应用于农业生产中,研究发现 6-BA 可通过 p53 信号通路促进细胞凋亡,显著抑制 GATA5 的表达,破坏斑马鱼胚胎的心脏发育<sup>[16]</sup>。动物体内肠道菌群分泌的脂多糖(LPS)能够通过抑制体内 GATA5 表达,增加鸡胚胎心脏脊柱裂的发生率。研究认为 LPS 增加体内活性氧(ROS)水平,对发育中的胚胎心脏前体细胞造成损伤<sup>[17]</sup>。这给研究 GATA5 与 ROS 的关系带来启发。有研究发现中药物质  $\alpha$ -细辛脑能够通过线粒体凋亡途径加速胚胎心脏细胞的凋亡,增加心脏畸形率,使静脉窦-动脉球间距发生改变,引发心包积液、心率减慢,而 GATA5 的 mRNA 水平出现异常升高<sup>[18]</sup>。

## 2.3 GATA5 在心脏瓣膜疾病中的作用

GATA5 能够影响心脏瓣膜疾病的发生发展。主动脉瓣二叶畸形(BAV)是最常见的先天性心脏病,Laforest 等<sup>[19]</sup>敲除小鼠的 GATA5 基因,180 d 后发现小鼠的 BAV 发病率达 25%,高于 GATA5<sup>+/+</sup>小鼠的 5%,同时发现 GATA5<sup>+/+</sup>小鼠的室间隔厚度[(0.643 ± 0.028) mm 对 (0.814 ± 0.030) mm,  $P = 0.002$ ]、左室后壁厚度[(0.658 ± 0.021) mm 对 (0.772 ± 0.014) mm,  $P < 0.001$ ]和左室质量(3.840 ± 0.168) mg/g 对 (4.524 ± 0.183) mg/g,  $P < 0.05$ ]均小于 GATA5<sup>-/-</sup>小鼠。该实验还发现 GATA5<sup>-/-</sup>小鼠的心肌细胞数量减少,但体积明显增大,在特异性敲除内皮细胞上的 GATA5 后作用依旧明显,提示 GATA5 对内皮细胞也发挥显著作用。

心脏瓣膜的形成需要多种调控增殖、分化和瓣

叶重构的转录调节因子的相互作用, GATA5 在内皮细胞中有 Tbx20 和 Notch 两条下游调节通路, 其中 Notch1 作用显著<sup>[19]</sup>。有研究指出内皮细胞释放的 NO 是 Notch1 通路的关键调控因子, NO 能通过调节 Notch1 通路下游因子 Hey1 的表达, 改变 Notch1 的核定位<sup>[20]</sup>。但是有临床试验发现, 在主动脉瓣单叶畸形和主动脉瓣二叶畸形患者的主动脉中, GATA5 和内皮一氧化氮合酶(eNOS)的 mRNA 表达水平显著高于正常对照组, 且在单叶式主动脉瓣畸形组中 GATA5 和 eNOS 的表达水平最高<sup>[21]</sup>, 这提示严重的瓣叶畸形可能代偿性刺激了 GATA5 的表达。

## 2.4 GATA5 在先天性心脏病中的作用

GATA5 基因序列的改变会使其功能部分或完全丧失, 促进心脏疾病的发生发展。研究发现, GATA5 的基因变异与家族性心房颤动<sup>[22]</sup>、法洛四联症、室间隔缺损、房间隔缺损和主动脉瓣二叶畸形等疾病有相关性。Alonso-Montes 等<sup>[23]</sup>对 122 个主动脉瓣二叶畸形患者进行基因测序分析, 在 GATA5 中发现 1 种罕见的错义突变 p. Arg202Gln(rs782614097), 并推断该突变与人先天性主动脉瓣二叶畸形有关。Huang 等<sup>[24]</sup>对 85 例法洛四联症患者进行 GATA5 基因突变研究, 发现 2 例患者存在 GATA5 新型杂合突变。1 例患者 GATA5 基因 609 位的胞嘧啶被鸟嘌呤替代(c. 609C>G), 使得 203 位氨基酸处的天冬氨酸转变为谷氨酸(p. D203E); 另一例患者 GATA5 基因 624 位胞嘧啶被腺嘌呤替代(c. 624C>A), 导致蛋白截短, 使得蛋白 N 端仅有 207 个氨基酸(p. Y208X)。GATA5 的这两种突变能明显降低 GATA5 的转录活性, 与患者的法洛四联症关系密切。Kassab 等<sup>[25]</sup>对 185 例先天性心脏病患者进行研究, 在 1 例右室双出口患者中首次发现 GATA5 基因的纯合突变 p. Y142H, 该突变会导致 GATA5 转录活性降低 30%~40%。另有研究指出, GATA5 基因杂合突变 p. G240D 与家族性扩张型心肌病相关<sup>[26]</sup>。Hempel 等<sup>[27]</sup>对 1 例患有先天性房间隔缺损和室间隔缺损的女婴进行检测, 发现 2 种新型 GATA5 杂合突变 p. Ser19Trp 和 p. Arg202Gln, 且 2 种突变与婴儿泌尿生殖系统发育障碍相关。进一步研究发现, p. Arg202Gln 突变可使斑马鱼发生心脏脊柱裂, 使 HEK293 细胞出现 GATA5 核内定位错误, 转录活性降低。

综上所述, GATA5 可调控内皮细胞舒缩功能和 NO 释放, 进而调节血压, 主要机制可能通过 Akt 和 NOS3 的磷酸化来实现。GATA5 还对血管瓣膜以及心脏早期发育和生长有影响, 同时有助于心肌细胞的存活。GATA5 的 SUMO 化修饰在心脏发育过程中有重要作用, 多种有关 GATA5 的基因变异能够导致各种先天性心脏病。近年来有研究发现 GATA5 能调控肝癌细胞增殖迁移, 促进基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 的分泌<sup>[28]</sup>。GATA5 对内皮细胞作用显著, 而内皮细胞可通过分泌 MMP-2、MMP-9 参与内膜新生, 促进动脉粥样硬化的发生发展。因此, GATA5 在心血管疾病中的作用有待深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] Pikkarainen S, Tokola H, Kerkela R, et al. GATA transcription factors in the developing and adult heart[J]. Cardiovasc Res, 2004, 63(2):196-207.
- [2] Molkentin JD. The zinc finger-containing transcription factors GATA-4, -5 and -6. Ubiquitously expressed regulators of tissue-specific gene expression[J]. J Biol Chem, 2000, 275(50):38949-38952.
- [3] Li HS, Jin J, Liang X, et al. Loss of c-Kit and bone marrow failure upon conditional removal of the GATA-2 C-terminal zinc finger domain in adult mice[J]. Eur J Haematol, 2016, 97(3):261-270.
- [4] Clowes C, Boylan MG, Ridge LA, et al. The functional diversity of essential genes required for mammalian cardiac development[J]. Genesis, 2014, 52(8):713-737.
- [5] Liu Y, Zhu H, Liu Y, et al. Molecular characterization and expression profiles provide new insights into GATA5 functions in tongue sole (cynoglossus semilaevis)[J]. Gene, 2019, 708:21-29.
- [6] Barry DM, McMillan EA, Kunar B, et al. Molecular determinants of nephron vascular specialization in the kidney[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):5705.
- [7] Messaoudi S, He Y, Gutsol A, et al. Endothelial Gata5 transcription factor regulates blood pressure [J]. Nat Commun, 2015, 6:8835.
- [8] Guo J, Wang Z, Wu J, et al. Endothelial SIRT6 is vital to prevent hypertension and associated cardiorenal injury through targeting Nkx3. 2-GATA5 signaling[J]. Circ Res, 2019, 124(10):1448-1461.
- [9] Choi HJ, Kwon S, Kim DW. A post-translational modification cascade employing HDAC9-PIASy-RNF4 axis regulates chondrocyte hypertrophy by modulating Nkx3. 2 protein stability[J]. Cell Signal, 2016, 28(9):1336-1348.
- [10] 陈明曦. GATA 家族基因突变与先天性心脏病的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(3):194-197.
- [11] Turbendian HK, Gordillo M, Tsai SY, et al. GATA factors

- efficiently direct cardiac fate from embryonic stem cells[J]. *Development*, 2013, 140(8):1639-1644.
- [12] Li S, Wang G, Gao LR, et al. Autophagy is involved in ethanol-induced cardia bifida during chick cardiogenesis[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(20):3306-3317.
- [13] Miyagi H, Nag K, Sultana N, et al. Characterization of the zebrafish cx36. 7 gene promoter: its regulation of cardiac-specific expression and skeletal muscle-specific repression[J]. *Gene*, 2016, 577(2):265-274.
- [14] Pawlak M, Kedzierska KZ, Migdal M, et al. Dynamics of cardiomyocyte transcriptome and chromatin landscape demarcates key events of heart development[J]. *Genome Res*, 2019, 29(3):506-519.
- [15] Wen B, Yuan H, Liu X, et al. GATA5 SUMOylation is indispensable for zebrafish cardiac development[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(7):1691-1701.
- [16] Wang W, Wang B, Liu Z, et al. Developmental toxicity and alteration of gene expression in zebrafish embryo exposed to 6-benzylaminopurine[J]. *Chemosphere*, 2019, 233:336-346.
- [17] Zhang J, Wang G, Liu J, et al. Gut microbiota-derived endotoxin enhanced the incidence of cardia bifida during cardiogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12):9271-9283.
- [18] Shang X, Ji X, Dang J, et al.  $\alpha$ -asarone induces cardiac defects and QT prolongation through mitochondrial apoptosis pathway in zebrafish[J]. *Toxicol Lett*, 2020, 324:1-11.
- [19] Laforest B, Andelfinger G, Nemer M. Loss of Gata5 in mice leads to bicuspid aortic valve[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7):2876-2887.
- [20] Bosse K, Hans CP, Zhao N, et al. Endothelial nitric oxide signaling regulates Notch1 in aortic valve disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 60:27-35.
- [21] Henn D, Perttunen H, Gauer S, et al. GATA5 and endothelial nitric oxide synthase expression in the ascending aorta is related to aortic size and valve morphology[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(6):2019-2025.
- [22] Gu JY, Xu JH, Yu H, et al. Novel GATA5 loss-of-function mutations underlie familial atrial fibrillation[J]. *Clinics*, 2012, 67(12):1393-1399.
- [23] Alonso-Montes C, Martin M, Martinez-Arias L, et al. Variants in cardiac GATA genes associated with bicuspid aortic valve[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(12):e13027.
- [24] Huang RT, Xue S, Xu YJ, et al. Somatic GATA5 mutations in sporadic tetralogy of Fallot[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(5):1227-1235.
- [25] Kassab K, Hariri H, Gharibeh L, et al. GATA5 mutation homozygosity linked to a double outlet right ventricle phenotype in a Lebanese patient[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2016, 4(2):160-171.
- [26] Zhang XL, Dai N, Tang K, et al. GATA5 loss-of-function mutation in familial dilated cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3):763-770.
- [27] Hempel M, Casar Tena T, Diehl T, et al. Compound heterozygous GATA5 mutations in a girl with hydrops fetalis, congenital heart defects and genital anomalies[J]. *Hum Genet*, 2017, 136(3):339-346.
- [28] Feng H, Zhu M, Zhang R, et al. GATA5 inhibits hepatocellular carcinoma cells malignant behaviours by blocking expression of reprogramming genes[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4):2536-2548.

(收稿:2020-02-21 修回:2020-07-03)

(本文编辑:胡晓静)