

转录因子 GATA-2 在脊椎动物发育过程中的作用

张未丽, 刘智皓, 吴风瑞, 黄宝锋, 韩飞, 孙运侣, 王德寿*

(淡水生物生殖与发育教育部重点实验室, 三峡库区生态环境教育部重点实验室, 重庆市水产科学技术重点实验室, 西南大学生命科学学院, 重庆 400715)

摘要: GATA-2 是对外胚层和中胚层发育至关重要的转录因子, 它属于具有保守锌指结构的 GATA 转录因子家族。GATA 家族包括 6 个成员: 分别命名为 GATA-1 ~ GATA-6。最新研究表明, GATA-2 不仅存在于胚胎器官, 还对成体造血细胞系、神经系统、垂体和泌尿生殖系统中细胞的功能和维持都必不可少。本文旨在通过对 GATA-2 的功能研究进展进行综述, 探讨 GATA-2 在生殖系统中的作用机制, 以期更广泛地了解 GATA-2 基因在生物发育过程中的作用及对相关基因的调控机制, 从而为攻克人类相关疾病提供理论依据。

关键词: GATA-2; 转录调控机制; 脊椎动物

中图分类号: Q959.3; Q132.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-7083(2009)06-0945-04

Role of the GATA-2 Transcription Factor in Vertebrates during Development

ZHANG Wei-li, LIU Zhi-hao, WU Feng-rui, HUANG Bao-feng, HAN Fei, SUN Yun-lü, WANG De-shou*

(Key Laboratory of Aquatic Organism Reproduction and Development (Ministry of Education), Key Laboratory of Eco-environments in Three Gorges Reservoir Region (Ministry of Education), Key Laboratory of Aquatic Science of Chongqing, School of Life Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract: GATA-2 transcription factor plays a critical role in the development of the ectoderm and mesoderm. It belongs to the GATA family, which contains 2 conserved zinc finger DNA-binding domains and is composed of six members, termed from GATA-1 to GATA-6. GATA-2 is present in embryonic tissues and organs and is also found in hematopoietic lineage cells, the nervous system, pituitary and genitourinary system, and is essential for the maintenance of their function in adults. The present review focuses on the critical roles of GATA-2 during the developmental process in vertebrates and tries to explore the molecular mechanism of its regulation in the reproductive system, so as to provide a theoretical basis for the human diseases related to GATA-2.

Key words: GATA-2; transcription regulation; vertebrates

研究生物体的发育、分化和相关疾病分子机制的关键是揭示相关基因的开启和表达是如何被调控的。一些促进或抑制组织和细胞特异基因表达的调控机制已经被阐明, 包括染色体结构、DNA 甲基化、转录和翻译的调控。其中 GATA 是具有调控靶基因表达水平作用的转录因子家族, 其家族成员具有 2 个保守的 C-X₂-C-X₁₇-C-X₂-C (C 为半胱氨酸) 的锌指结构区域; 4 个半胱氨酸与 1 个锌离子组成四面体结构, 而在半胱氨酸之间的氨基酸种类变化很大。GATA 因子的两个锌指可分为氨基端(N)和羧基端(C)锌指, 两个锌指的功能有所不同: N 端锌指具有协同、增强 GATA 转录因子结合稳固性和特异性的功能, 如 FOG (friend of GATA) 蛋白能结合不同 GATA 转录因子的 N 端锌指, 增强或抑制 GATA 转录因子的活性。而 C 端锌指主要作用则是结合到 DNA 序列, C 端锌指主要结合位于靶基因启动子、转录起始位点的上游或接近启动子部位上一段共同的核苷酸序列的 [T/A (GATA) A/G] DNA 序列, 因而这类转录因子被命名为 GATA 转录因子。在

脊椎动物中, GATA 家族中的 6 个成员, 可根据序列的同源性、结构、功能和时空表达模式等典型地分为两个亚家族, 亚家族一: GATA-1/-2/-3 转录因子家族成员大多与造血细胞系和神经系统发育有关, 但最新研究表明它们的表达和作用并不止于造血细胞系 (Cantor & Orkin, 2002; Grogan & Locksley, 2002; Ohneda & Yamamoto, 2002); 亚家族二: GATA-4/-5/-6 转录因子家族成员通常与器官发育相关, 主要表达在中胚层和内胚层器官, 如心脏、肠、血管和泌尿生殖系统 (Morrisey *et al.*, 1996; Molkentin *et al.*, 2000; Patient & McGhee, 2002)。本文着重介绍 GATA 转录因子家族中的 GATA-2 成员在脊椎动物发育过程中的作用, 并着重强调其在生殖系统中及相关方面所起的作用。

1 GATA-2 的功能

早期对 GATA-2 的功能研究主要集中在造血系统, 但随着研究的深入, 逐步证明 GATA-2 转录因子在早期发育中的

收稿日期: 2009-02-16 基金项目: 863 高技术研究发展计划 (No. 2007AA10Z165); 国家自然科学基金项目 (No. 30770272)

作者简介: 张未丽 (1983 ~), 女, 硕士研究生, 从事鱼类分子内分泌学研究

* 通讯作者 Corresponding author, E-mail: wdeshou@swu.edu.cn

功能主要还包括:1)神经系统;2)垂体;3)泌尿生殖器官等。

1.1 早期造血的关键因子

GATA-2 最先从鸡的 cDNA 文库中筛选出来,并发现它对造血干/祖细胞的增殖和分化是必需的(Yamamoto *et al.*, 1990)。进一步研究表明,GATA-2 在小鼠早期干/祖红细胞增殖中也起关键作用(Briegel *et al.*, 1993; Tsai *et al.*, 1997; Kitajima *et al.*, 2002)。由 GATA-2 突变导致功能缺失的小鼠会在妊娠中期因缺乏原始造血细胞而死亡。此外,GATA-2 还在卵黄囊的原始造血细胞和肝脏中已分化的造血细胞中有关键的作用,同样,过表达 GATA-2 也会阻止正常造血功能(Tsai *et al.*, 1994; Fujiwara *et al.*, 2004),证明了 GATA-2 在脊椎动物胚胎发育早期中的重要地位。由于 GATA-2 在早期造血细胞中的重要作用,它也被作为造血系统早期发育的分子标记(Detrich *et al.*, 1995)。人类 GATA-2 基因最早是从脐静脉上皮细胞库中克隆得到(Lee *et al.*, 1991)。研究发现,GATA-2 具有两个选择性启动子(Minegishi *et al.*, 1998),接近转录区的启动子几乎在所有 GATA-2 表达的细胞激活,而远端的启动子只在造血细胞系选择性激活。

此外,大量证据表明,GATA-2 与多种造血系统疾病紧密相关。在人白血病细胞株和大多数白血病人中均能检测到 GATA-2 的异常表达,实验数据突出显示 GATA-2 突变可能导致慢性粒细胞性白血病(chronic myeloid leukemia),进而转化为急性粒细胞性白血病(Zhang *et al.*, 2008)。研究发现 GATA-2 还能转化可诱导小鼠发生白血病的 *graffi* 逆转录病毒(Li *et al.*, 2000)。还有实验表明,Evi-1(Evi-1 异常的表达会导致小鼠和人类患白血病)在胚胎时期通过上调 GATA-2 的表达,调节干/祖红细胞的增殖(Sato *et al.*, 2008)。但 GATA-2 在白血病发生中的作用仍然知之甚少。更值得注意的是,GATA-2 是对 HIV-1 在血液干细胞中的表达起关键作用的宿主调控基因,它能通过与人类免疫缺陷病毒-1(HIV-1)的长末端重复序列上的结合位点结合,控制病毒在被感染的血液祖细胞中增殖(Towatari *et al.*, 1998)。有鉴于此,阐明 GATA-2 在活体中的作用必将为研究艾滋病(AIDS)患者造血功能削弱的机制开拓新的视野。

1.2 神经系统

GATA-2 可作为胚胎发育过程中原肠胚期外胚层腹部的分子标记(Imai *et al.*, 2001)。对小鼠的研究发现,GATA-2 表达于由外胚层发育而来的器官,包括:中脑(Mesencephalon)、菱脑原节(Rhombomeres)、脊髓腹侧神经元(ventral neurons of the spinal cord)(Nardelli *et al.*, 1999)。在鸡(Bell *et al.*, 1999)和斑马鱼(孟安明,林硕,1999)中也得到同样的研究结果。分析表明 1.1 kb 启动子区域的 DNA 序列对于 GATA-2 在神经细胞中表达非常关键(Meng *et al.*, 1997)。研究人员将 GATA-2 基因的调控序列和 GFP 基因转入斑马鱼,证明了在斑马鱼胚胎发育过程中,GATA-2 在脑和脊髓神经细胞中的表达(孟安明,林硕,1999)。这些研究都表明 GATA-2 对于早期神经系统及神经细胞的发育有重要作用,其作用可能涉及早期神经细胞的形成和分化。另有研究表明,GATA-2 在神经系统发育中受到组织特异性的转录因子的调控。斑马鱼中的研究证明 Pur- α 和 Sp8 分别抑制和激活 GATA-2 基因

在神经系统表达:Sp8 属于具有锌指结构的转录因子家族成员,它在中枢神经系统和肢芽特异性表达,Pur- α 是能调节多种神经系统特异表达的基因(Penberthy *et al.*, 2004)。

1.3 垂体调节因子

GATA-2 基因还表达于胚胎发育时期和成体的垂体(Suh *et al.*, 2002)。GATA-2 从胚胎期 10.5 天开始表达,且从出生后至成体都在促性腺激素细胞和促甲状腺激素细胞中表达(Ma *et al.*, 1997)。转基因研究表明小鼠 PIT1(垂体特异的转录因子 1)和 GATA-2 基因能通过相互作用调节 4 种类型的垂体腹部细胞(生长激素细胞、催乳素细胞、促性腺激素细胞和促甲状腺激素细胞)的生成(Dasen *et al.*, 1999a; Rosenfeld *et al.*, 2000; Gordon *et al.*, 2002)。显负性突变(dominant-negative)研究表明 GATA-2 能降低促性腺激素细胞和促甲状腺激素细胞特异基因 TSH β (促甲状腺素 β)、LH β (促黄体激素 β)、GSU(糖蛋白亚基)和 SF1(类固醇生成因子 1)(Dasen *et al.*, 1999a)等的表达。此外,GATA-2 还通过甲状腺激素和甲状腺激素受体负调控 TSH- β 的表达(Matsushita *et al.*, 2007)。这些数据都显示 GATA-2 对于促性腺激素细胞和促甲状腺激素细胞具有至关重要的作用,同时还是三个对促性腺物质功能起关键调控作用的因子之一(另两个分别是 SF1;Egr1,早期生长反应因子 1)(Dasen *et al.*, 1999b; Charles *et al.*, 2006)。在垂体中,GATA-2 还受到 Pitx2(垂体特异的转录因子 2)基因的直接调控,Pitx2 突变的小鼠会导致 GATA-2 不表达(Suh *et al.*, 2002)。

1.4 泌尿生殖器官中的作用

GATA-2 失活后,胚胎会因为造血功能的缺失而在怀孕中期死亡。转基因注射 GATA-2 可挽救胚胎并使造血功能恢复,但回救后的新生小狗很快表现出下尿路梗阻性肾积水病变致死,并表现出泌尿生殖器官畸形(Zhou *et al.*, 1998)。另有实验数据指出 GATA-2 缺失的动物所表现出来的症状与人类肾、输尿管先天异常相似(Hoshino *et al.*, 2008)。这些发现都证明 GATA-2 在泌尿生殖器官和造血系统中的作用同等重要。随后,Siggers 等(2002)首次发现 GATA-2 表达于脊椎动物成体的性腺,且在交配后 11.5 天(11.5 dpc)的小鼠卵巢就呈现出性别二态性表达模式,并于 15.5 dpc 终止,研究还表明 GATA-2 的表达依赖于生殖细胞的存在。GATA-2 除了在垂体中和 SF1 具有调控作用,还和 SF1 一起在生殖细胞系中起作用(Suzuki *et al.*, 2008)。此外,在鱼类,GATA-2 对于在性别决定中有重要作用的 Cyp19(芳香化酶)可能也具有调控功能。通过序列分析预测黄鳝 *Monopterus albus* 的 Cyp19 基因上游存在两个 GATA-2 识别位点(Yu *et al.*, 2008)。而罗非鱼 *Oreochromis niloticus* 的原位杂交结果表明,GATA-2 和 Cyp19 都表达于卵巢的颗粒细胞和鞘膜细胞(本实验室,未发表资料)。GATA-2 是否对 Cyp19 具有调控作用,相关研究值得深入。通常动物的生殖功能依赖于脑-垂体-性腺轴,而 GATA-2 也表达于脊椎动物的脑-垂体-性腺轴,并与促性腺激素的合成紧密相关,这暗示 GATA-2 可能通过脑-垂体-性腺轴调节脊椎动物的性别分化和性腺发育。

2 GATA-2 相关信号传导通路

GATA-2 是在造血阶段与 BMPs(骨形态发生蛋白)和

CaM KI (钙调蛋白 KI) 一致共同作用于外胚层细胞的转录因子。GATA-2 受到 BMP 的调控, 并通过结合 CBP (cAMP-response element binding protein, CREB 结合蛋白) 激活目的基因 (Blobel *et al.*, 1998), CBP 能增强 GATA-2 的转录活性 (Jiang *et al.*, 2008)。许多证据都表明 GATA-2 是 BMP 下游的直接基因; 1), 在爪蟾胚胎期, 限制 BMP 激活会导致 GATA-2 在中胚层和外胚层的表达下调 (Walmsley *et al.*, 1994; Maeno *et al.*, 1996); 2), BMP-4 能抑制 GATA-2 蛋白的合成, 表明 BMP-4 能转录调控 GATA-2, 但目前还不清楚这种现象是在中胚层细胞、外胚层细胞还是两个胚层都有发生 (Friedle & Knochel, 2002)。

Dalgin 等 (2007) 提出了在造血初期通过 BMP 和 CaM KIV 调节外胚层 GATA-2 的模型 (图 2)。在外胚层细胞中, BMP 信号的传导激活对于激活转录因子 GATA-2 是必须的。通常情况下, GATA-2 通过 CBP 乙酰化调节初期造血所必须的转录目的基因, 当 CaM KIV 超活化, 磷酸化过量的酶作用底物结合 CBP, 使 CBP 远离 GATA-2。GATA-2 在活体中的乙酰化作用能增强它的 DNA 结合活性 (Hayakawa *et al.*, 2004)。在这种情况下, GATA-2 处于去乙酰化状态进而不能激活目的基因 (Dalgin *et al.*, 2007)。

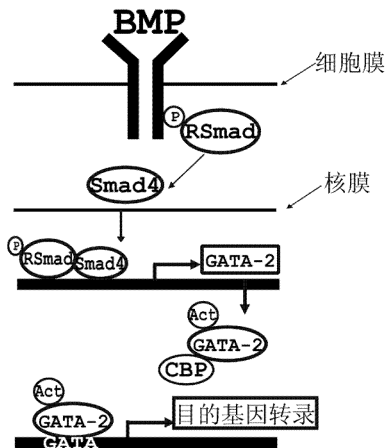


图 1: BMP 调控 GATA-2 信号通路, 改自 Dalgin 等 (2007) (BMP, 骨形态发生蛋白; RSmad, 受体调节型 Smad 蛋白; Smad4, 通用型 Smad 蛋白; CBP, cAMP 应答元件结合蛋白; Act, 激活状态)

3 展望

综上所述, 已有研究表明 GATA-2 无论在胚胎早期发育过程中还是成体阶段, 都特异的作用于由外胚层和中胚层发育而来的器官。GATA-2 通过不同的启动子调控区域控制其组织特异性表达, 实现对不同器官特异基因的调控。通过模式生物中的基因敲除实验, 很好地证明了 GATA-2 对于器官的形成和功能的维持有不可替代的作用。同时, 动物模型中相关器官缺陷症状也能和人类疾病很好地对应起来, 所以研究 GATA-2 的分子作用机制, 不仅可以深入了解脊椎动物胚胎和器官发育的分子机制, 也有利于了解人类相关疾病发病的分子机制和病因, 为攻克人类疾病提供更多的理论依据。

自 GATA-2 被克隆以来, 在造血系进行了大量而深入的研究, 但是对于 GATA-2 在生殖系统中的作用研究得并不深

入。随着现代分子生物学技术的发展, 越来越多的研究结果支持 GATA-2 也是在生殖系统中具有重要作用的转录因子。本文对 GATA-2 在脊椎动物不同器官的作用做了综述, 然而 GATA-2 在生殖系统中的作用, 需要进一步研究的有: 1) 脊椎动物性别分化及生殖功能的发挥都有赖于“脑-垂体-性腺”轴的调控作用, 而 GATA-2 表达于脑 (神经调节)、垂体 (促性腺激素分泌细胞)、性腺 (特异表达于雌性卵巢), 并在这三种器官均具有与生殖相关的重要作用, 这是否暗示 GATA-2 是在“脑-垂体-性腺”轴中有重要作用的转录因子, 进而影响性别决定、分化及生殖功能; 2) 类固醇合成酶对于脊椎动物, 特别是鱼类性别决定和分化都至关重要, 现在有数据暗示 GATA-2 可能调控类固醇合成酶, 但具体是否存在这样的调控机制还有待于研究; 3) GATA-2 和其他性别决定相关转录因子, 如 SF1、DAX-1 (X 染色体 DSS-AHC 决定区基因 1) 等对类固醇合成起关键调控作用的转录因子的相互作用等都值得我们下一步去研究。总而言之, 脊椎动物性别决定与分化是非常复杂的调控过程, 而 GATA-2 转录因子是否在其性别分化及雌性性腺发育过程中具有重要作用, 是值得我们去研究的方向, 目前人类对于它的分子机制、信号途径的了解, 问题还远多于答案。

4 参考文献

- 孟安明, 林硕. 1999. 利用 GATA-2 调控成分制备组织特异性表达 GFP 的转基因斑马鱼 [J]. 科学通报, 44(21): 2283 ~ 2286.
- Bell E, Lumsden A, Graham A. 1999. Expression of GATA-2 in the developing avian rhombencephalon [J]. Mech Dev, 84(1-2): 173 ~ 176.
- Blobel GA, Nakajima T, Eckner R, *et al.* 1998. CREB-binding protein cooperates with transcription factor GATA-1 and is required for erythroid differentiation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 95: 2061 ~ 2066.
- Briegleb K, Lim KC, Plank C, *et al.* 1993. Ectopic expression of a conditional GATA-2/estrogen receptor chimera arrests erythroid differentiation in a hormone-dependent manner [J]. Genes Dev, 7(6): 1097 ~ 1109.
- Cantor AB, Orkin SH. 2002. Transcriptional regulation of erythropoiesis: an affair involving multiple partners [J]. Oncogene, 21: 3368 ~ 3376.
- Charles MA, Saunders TL, Wood WM, *et al.* 2006. Pituitary-specific Gata2 knockout: effects on gonadotrope and thyrotrope function [J]. Mol Endocrinol, 20(6): 1366 ~ 1377.
- Dalgin G, Goldman DC, Donley N, *et al.* 2007. GATA-2 functions downstream of BMPs and CaM KIV in ectodermal cells during primitive hematopoiesis [J]. Dev Biol, 310(2): 454 ~ 469.
- Dasen JS, O'Connell SM, Flynn SE, *et al.* 1999a. Reciprocal interactions of Pit1 and GATA2 mediate signaling gradient-induced determination of pituitary cell types [J]. Cell, 97(5): 587 ~ 598.
- Dasen JS, Rosenfeld MG. 1999b. Combinatorial codes in signaling and synergy: lessons from pituitary development [J]. Curr Opin Genet Dev, 9(5): 566 ~ 574.
- Detrich HW 3rd, Kieran MW, Chan FY, *et al.* 1995. Intraembryonic hematopoietic cell migration during vertebrate development [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 92(23): 10713 ~ 10717.
- Friedle H, Knochel W. 2002. Cooperative interaction of Xvent-2 and GA-

- TA-2 in the activation of the ventral homeobox gene *Xvent-1B*[J]. *J Biol Chem*, 277: 23872 ~ 23881.
- Fujiwara Y, Chang AN, Williams AM, *et al.* 2004. Functional overlap of GATA-1 and GATA-2 in primitive hematopoietic development [J]. *Blood*, 103: 583 ~ 585.
- Gordon DF, Woodmansee WW, Black JN, *et al.* 2002. Domains of Pit-1 required for transcriptional synergy with GATA-2 on the TSH beta gene [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 196: 53 ~ 66.
- Grogan JL, Locksley RM. 2002. T helper cell differentiation: on again, off again[J]. *Curr Opin Immunol*, 14: 366 ~ 372.
- Hayakawa F, Towatari M, Ozawa Y, *et al.* 2004. Functional regulation of GATA-2 by acetylation[J]. *J Leukoc Biol*, 75(3):529 ~ 540.
- Hoshino T, Shimizu R, Ohmori S, *et al.* 2008. Reduced BMP4 abundance in *Gata2* hypomorphic mutant mice result in uropathies resembling human CAKUT[J]. *Genes Cells*, 13(2): 159 ~ 170.
- Imai Y, Gates MA, Melby AE, *et al.* 2001. The homeobox genes *vox* and *vent* are redundant repressors of dorsal fates in zebrafish[J]. *Development*, 128(12): 2407 ~ 2420.
- Jiang H, Liu L, Yang S, *et al.* 2008. CREB-binding proteins (CBP) as a transcriptional coactivator of GATA-2[J]. *Sci China C Life Sci*, 51(3): 191 ~ 198.
- Kitajima K, Masuhara M, Era T, *et al.* 2002. GATA-2 and GATA-2/ER display opposing activities in the development and differentiation of blood progenitors[J]. *EMBO J*, 21(12): 3060 ~ 3069.
- Lee ME, Temizer DH, Clifford JA, *et al.* 1991. Cloning of the GATA-binding protein that regulates endothelin-1 gene expression in endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 266: 16188 ~ 16192.
- Li YQ, Wang MC. 2000. The Role of Transcription Factor GATA2 in Early Hematopoiesis[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 8(1): 66 ~ 70.
- Maeno M, Mead PE, Kelley C, *et al.* 1996. The role of BMP-4 and GATA-2 in the induction and differentiation of hematopoietic mesoderm in *Xenopus laevis*[J]. *Blood*, 88: 1965 ~ 1972.
- Matsushita A, Sasaki S, Kashiwabara Y, *et al.* 2007. Essential role of GATA2 in the negative regulation of thyrotropin beta gene by thyroid hormone and its receptors[J]. *Mol Endocrinol*, 21(4): 865 ~ 884.
- Meng A, Tang H, Ong BA, *et al.* 1997. Promoter analysis in living zebrafish embryos identifies a cis-acting motif required for neuronal expression of GATA-2[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94(12): 6267 ~ 6272.
- Minegishi N, Ohta J, Suwabe N, *et al.* 1998. Alternative promoters regulate transcription of the mouse GATA-2 gene[J]. *J Biol Chem*, 273(6): 3625 ~ 3634.
- Molkentin JD. 2000. The zinc finger-containing transcription factors GATA-4, -5, and -6. Ubiquitously expressed regulators of tissuespecific gene expression[J]. *J Biol Chem*, 275: 38949 ~ 38952.
- Morrisey EE, Ip HS, Lu MM, *et al.* 1996. GATA-6: a zinc finger transcription factor that is expressed in multiple cell lineages derived from lateral mesoderm[J]. *Dev Biol*, 177: 309 ~ 322.
- Nardelli J, Thiesson D, Fujiwara Y, *et al.* 1999. Expression and genetic interaction of transcription factors GATA-2 and GATA-3 during development of the mouse central nervous system[J]. *Dev Biol*, 210: 305 ~ 321.
- Ohneda K, Yamamoto M. 2002. Roles of hematopoietic transcription factors GATA-1 and GATA-2 in the development of red blood cell lineage [J]. *Acta Haematol*, 108: 237 ~ 245.
- Patient RK, McGhee JD. 2002. The GATA family (vertebrates and invertebrates)[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 12:416 ~ 422.
- Penberthy WT, Zhao C, Zhang Y, *et al.* 2004. Pur alpha and Sp8 as opposing regulators of neural *gata2* expression[J]. *Dev Biol*, 275(1): 225 ~ 234.
- Rosenfeld MG, Briata P, Dasen J, *et al.* 2000. Multistep signaling and transcriptional requirements for pituitary organogenesis *in vivo*[J]. *Recent Prog Horm Res*, 55: 1 ~ 13.
- Sato T, Goyama S, Nitta E, *et al.* 2008. Evi-1 promotes para-aortic splanchnopleural hematopoiesis through up-regulation of GATA-2 and repression of TGF- β signaling[J]. *Cancer Sci*, 99(7): 1407 ~ 1413.
- Siggers P, Smith L, Greenfield A. 2002. Sexually dimorphic expression of Gata-2 during mouse gonad development[J]. *Mech Dev*, 111(1-2): 159 ~ 162.
- Suh H, Gage PJ, Drouin J, *et al.* 2002. Pitx2 is required at multiple stages of pituitary organogenesis: pituitary primordium formation and cell specification[J]. *Development*, 129(2): 329 ~ 337.
- Suzuki M, Egashira N, Kajiya H, *et al.* 2008. ACTH and alpha-Subunit are Co-expressed in Rare Human Pituitary Corticotroph Cell Adenomas Proposed to Originate from ACTH-Committed Early Pituitary Progenitor Cells[J]. *Endocr Pathol*, 19(1): 17 ~ 26.
- Towatari M, Kanei Y, Saito H, *et al.* 1998. Hematopoietic transcription factor GATA-2 activates transcription from HIV-1 long terminal repeat [J]. *AIDS*, 12(3): 253 ~ 259.
- Tsai FY, Keller G, Kuo FC, *et al.* 1994. An early haematopoietic defect in mice lacking the transcription factor GATA-2 [J]. *Nature*, 371(6494): 221 ~ 226.
- Tsai FY, Orkin SH. 1997. Transcription factor GATA-2 is required for proliferation/survival of early hematopoietic cells and mast cell formation, but not for erythroid and myeloid terminal differentiation [J]. *Blood*, 89(10): 3636 ~ 3643.
- Viger RS, Guittot SM, Anttonen M, *et al.* 2008. Role of the GATA family of transcription factors in endocrine development, function, and disease[J]. *Mol Endocrinol*, 22(4): 781 ~ 798.
- Walmsley ME, Guille, MJ, Bertwistle D, *et al.* 1994. Negative control of *Xenopus* GATA-2 by activin and noggin with eventual expression in precursors of the ventral blood islands[J]. *Development*, 120: 2519 ~ 2529.
- Yamamoto M, Ko LJ, Leonard MW, *et al.* 1990. Activity and tissue-specific expression of the transcription factor NF-E1 multigene family[J]. *Genes Dev*, 4(10): 1650 ~ 1662.
- Yu JH, Tang YK, Li JL. 2008. Cloning, Structure, and Expression Pattern of the P-450 Aromatase Gene in Rice Field Eel (*Monopterus albus*) [J]. *Biochem Genet*, 46:267 ~ 280.
- Zhang SJ, Ma LY, Huang QH, *et al.* 2008. Gain-of-function mutation of GATA-2 in acute myeloid transformation of chronic myeloid leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(6): 2076 ~ 2081.
- Zhou Y, Lim KC, Onodera K, *et al.* 1998. Rescue of the embryonic lethal hematopoietic defect reveals a critical role for GATA-2 in urogenital development[J]. *EMBO J*, 17(22): 6689 ~ 6700.