

УДК 577.21

TAL1: его роль в гемопоэзе и в злокачественном перерождении клеток крови

Э. Р. Вагапова*, П. В. Спирин, Т. Д. Лебедев, В. С. Прасолов

Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, 119991, Москва,
ул. Вавилова, 32

E-mail: elmira-mi@mail.ru

Поступила в редакцию 22.09.2017

Принята к печати 29.01.2018

РЕФЕРАТ TAL1 (SCL/TAL1, T-cell acute leukemia protein 1) – транскрипционный фактор и один из основных участников гемопоэза. TAL1 участвует в процессах дифференцировки клеток крови из мезодермы на ранних стадиях эмбриогенеза и регулирует гемопоэз в зрелом организме. TAL1 необходим для сохранения мультипотентности гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и удержания их в фазе покоя G0. TAL1 формирует комплексы с различными транскрипционными факторами-участниками гемопоэза (E2A/HEB, GATA1–3, LMO1–2, Ldb1, ETO2, RUNX1, ERG, FLI1). В составе таких комплексов TAL1 участвует в нормальной дифференцировке кроветворных клеток миелоидного ряда, контролирует пролиферацию эритроидных предшественников, а также определяет выбор направления дифференцировки ГСК. SCL-комплекс, основными компонентами которого являются TAL1, E2A, GATA1 (или GATA2), LMO2 и Ldb1, может участвовать в злокачественном перерождении клеток крови. Одна из ключевых ролей SCL-комплекса в канцерогенезе – позитивная регуляция экспрессии рецепторной тирозинкиназы *C-KIT*. В настоящее время TAL1 и его партнеры рассматриваются в качестве перспективной терапевтической мишени при острых лимфобластных лейкозах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА гемопоэз, острый миелоидный лейкоз, рецепторная тирозинкиназа *C-KIT*, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ГСК – гемопоэтическая стволовая клетка; ОМП – общий миелоидный предшественник; ОЛП – общий лимфоидный предшественник; Т-ОЛЛ – Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз; ТФ – транскрипционный фактор; ЭСК – эмбриональная стволовая клетка.

ВВЕДЕНИЕ

Процесс гемопоэза включает несколько этапов, в том числе образование ранних кроветворных клеток-предшественников из мезодермы, формирование гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и их дальнейшую дифференцировку в зрелые клетки крови. Нарушение регуляции этих процессов в гемопоэтических клетках-предшественниках часто приводит к нарушению их нормальной дифференцировки и пролиферации и, как следствие, к злокачественной трансформации. Один из основных регуляторов гемопоэза – транскрипционный фактор TAL1 – имеет домен спираль-петля-спираль, он связывается с ДНК в регуляторных участках, взаимодействуя с последовательностью E-бокса (CANNTG, где N – любой нуклеотид), и в участках связывания факторов GATA, Ets, Runx [1]. Показано, что подавление экспрессии гена *TAL1* приводит к полному отсутствию гемопоэза в желточном мешке [2]. Во взрослом организме

наиболее высокий уровень экспрессии *TAL1* характерен для плюрипотентных ГСК, мультипотентных миелоидных и лимфоидных предшественников, а также для клеток эритроидного и мегакариоцитарного ряда [3]. TAL1 участвует в формировании комплексов с различными транскрипционными факторами (E47/E2A, LMO2, GATA1–3, LMO1/2, Ldb1, ETO2, Runx1, ERG, FLI1) [4, 5]. Состав комплекса может быть разным. От состава комплекса зависит, с какими внутриклеточными мишенями он будет взаимодействовать, оказывая активирующее или ингибирующее действие на экспрессию факторов, ассоциированных с дифференцировкой клеток миелоидного и лимфоидного ряда [6–8]. Нарушение уровня экспрессии или мутации генов, продукты трансляции которых входят в состав SCL-комплекса, может приводить к злокачественному перерождению клеток крови. Около 60% случаев Т-клеточных острых лимфобластных лейкозов (Т-ОЛЛ) характе-

ризируются аномально высоким уровнем экспрессии *TAL1* [9]. Мутантные формы *TAL1* в клетках миелоидных и лимфоидных лейкозов обнаруживают у 20% пациентов [10]. Одной из основных мишеней *TAL1* в злокачественных клетках крови считается промоторный участок гена *C-KIT*, кодирующего рецепторную тирозинкиназу. В ряде случаев показано, что прогрессия злокачественных заболеваний крови (в том числе острых миелоидных лейкозов) сопровождается аномально повышенной экспрессией *C-KIT* [11, 12].

TAL1: СТРУКТУРА ГЕНА, ИЗВЕСТНЫЕ ИЗОФОРМЫ БЕЛКА И ИХ ФУНКЦИИ В ГЕМОПОЭЗЕ

Локус гена *TAL1* находится на хромосоме 1 человека. *TAL1* относится к семейству транскрипционных факторов с мотивом спираль-петля-спираль (bHLH). Ген *TAL1* содержит шесть экзонов, из которых кодирующими являются экзоны 4–6. Согласно базе данных PubMed на 2017 год, в настоящий момент описано шесть вариантов транскриптов гена *TAL1* (рис. 1). Известны две изоформы белка *TAL1*: длинная (*TAL1*-д) с молекулярной массой 34.3 кДа, состоящая из 331 аминокислотного остатка, и короткая (*TAL1*-к), состоящая из 156 аминокислотных остатков. Соотношение между *TAL1*-д и *TAL1*-к различно в клетках мегакариотического и эритроидного ряда [13]. Пре-мРНК *TAL1* подвергается альтернативному сплайсингу, в результате которого может образоваться мРНК, не содержащая экзоны 1–4. В белке *TAL1*-к – продукте трансляции такой мРНК – отсутствует ЕТО2-связывающий домен, а также сайты фосфорилирования, тогда как ДНК-связывающие домены и домен спираль-петля-спираль сохраняются. Кроме того, третий экзон *TAL1* содержит высоконсервативную последовательность uORF – короткую открытую рамку считывания, которая выступает в роли *cis*-регуляторного элемента при образовании изоформ *TAL1*. Наличие uORF делает возможной инициацию трансляции при участии факторов eIF2 и eIF4E с альтернативных сайтов, находящихся в экзонах 4–5 [14], что приводит к образованию укороченной формы белка *TAL1*.

Укороченная форма *TAL1*-к необходима для дифференцировки по эритроидному пути, тогда как полноразмерный белок *TAL1*-д необходим для мегакариотической дифференцировки клеток-предшественников. Показано, что обработка линий клеток эритроидного лейкоза человека TF1 и HEL индукторами эритроидной дифференцировки (ДМСО и эритропоэтином) приводит к образованию не только основной (полноразмерной) формы белка *TAL1*-д, но и укороченной формы *TAL1*-к [15]. Установлено, что некоторые противоопухолевые препараты, дей-

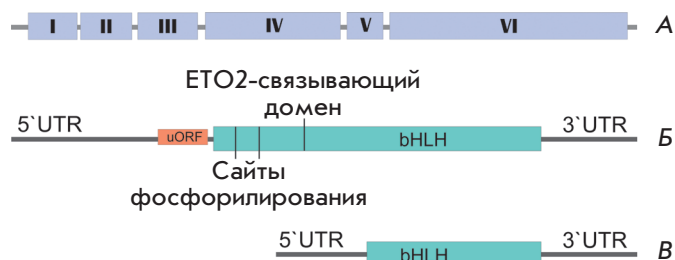


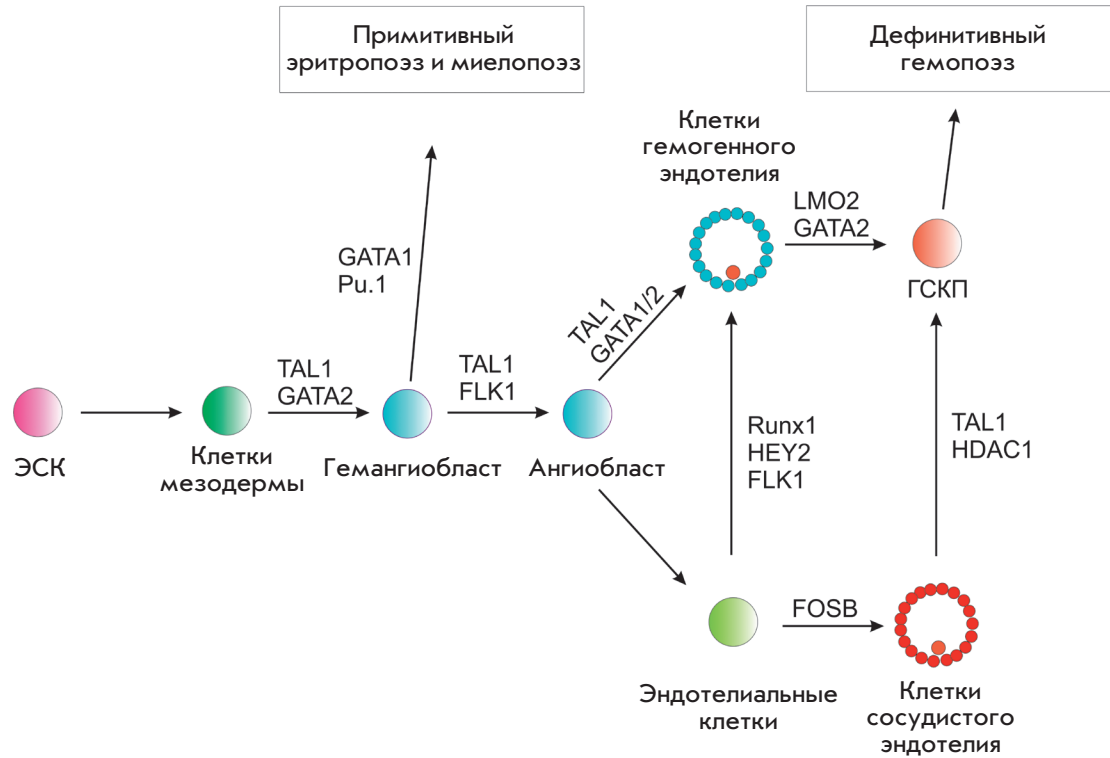
Рис. 1. Структура гена *TAL1* и его транскриптов. А – ген *TAL1*, экзоны I–VI. Б – один из транскриптов *TAL1*, в ходе трансляции с которого может образоваться как полноразмерный белок *TAL1*-д, так и укороченный *TAL1*-к. UTR – нетранслируемый участок мРНК. uORF – короткая открытая рамка считывания. bHLH – область, кодирующая домен спираль-петля-спираль. В – транскрипт *TAL1*, с которого транслируется укороченная форма белка *TAL1*-к

ствующие на компоненты сигнальных путей, связанных с регуляцией инициации трансляции, могут влиять на соотношение *TAL1*-д и *TAL1*-к. В частности, рапамицин (Rap, ингибитор mTOR) блокирует образование укороченных форм, а 2-аминопурин (2AP, ингибитор eIF2 α -киназ) – полноразмерных форм [14].

ФУНКЦИИ TAL1 В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

Транскрипционный фактор *TAL1* необходим для нормального эмбриогенеза. Его экспрессия начинается на 7-й день после оплодотворения за сутки до начала образования компонентов кровеносной системы. Экспрессия *TAL1* обнаружена в клетках островков кроветворения желточного мешка, эндотелиоцитах и ангиобластах, а позднее в печени и селезенке плода – основных кроветворных органов в эмбриогенезе. Показано, что клетки, участвующие в образовании скелетной и нервной ткани, также экспрессируют *TAL1* [16]. В желточном мешке и зародышевой печени основными мишенями *TAL1* являются промотор гена *Runx1* и энхансер гена *Runx3* [17]. В регуляторных областях этих генов обнаружены участки связывания факторов Ets, GATA и Runx, а также последовательность E-бокса. *TAL1* и его партнеры GATA1, GATA2, E47, Ldb1, LMO2 могут образовывать комплексы на этих участках ДНК [18]. Гемопоэтические клетки-предшественники также могут происходить из клеток гемогенного эндотелия при участии транскрипционного фактора *Runx1*. Для образования клеток гемогенного эндотелия из мезодермы необходим *TAL1* [19]. На более поздних стадиях эмбрионального развития *TAL1* регулирует дифференцировку предшественников

Рис. 2. Процесс образования гемопоэтических клеток в ходе эмбрионального развития. Над стрелками указаны некоторые транскрипционные факторы, определяющие ход дифференцировки клеток. ЭСК – эмбриональная стволовая клетка, ГСКП – гемопоэтическая стволовая клетка-предшественник



клеток крови в эритроциты, мегакарициты и тромбоциты [20]. В ходе эмбриогенеза клетки, формирующие кровеносные сосуды, также экспрессируют *TAL1* [16]. Отсутствие экспрессии *TAL1* приводит не только к нарушению кроветворения, но и к ранней гибели эмбрионов [2, 21]. На мышинной модели показано, что эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), не экспрессирующие *TAL1*, не дифференцируются в кроветворные клетки под действием факторов гемопоэтической дифференцировки [21]. Эктопическая экспрессия *TAL1* в ЭСК приводит к индукции формирования гемопоэтических клеток. В экспериментах *in vitro* показано, что ЭСК, не экспрессирующие *TAL1*, с низкой эффективностью дифференцируются в клетки эритроидных предшественников и не способны образовывать колонии лимфоидных и миелоидных клеток-предшественников [22].

Таким образом, в эмбриональном развитии *TAL1* направляет дифференцировку кроветворных предшественников на всех трех этапах кроветворения. *TAL1* действует на предшественники клеток крови в желточном мешке (первый этап кроветворения), определяет развитие и дифференцировку гемангиобластов с момента их агрегации в первичной полоске до миграции в островки кроветворения желточного мешка (второй этап кроветворения). В начале третьего этапа кроветворения *TAL1* необходим для дифференцировки гемангиобластов в ГСК, он активирует экспрессию генов, важных для созревания эритроид-

ных, мегакариотических и тучных клеток, а также участвует в ремоделировании сосудистой системы (рис. 2) [23].

РОЛЬ *TAL1* В РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОПОЭЗА

Зрелые клетки крови взрослого организма образуются из плюрипотентных ГСК. ГСК удерживаются в костном мозге на стадии репликационного покоя G0 за счет взаимодействия их поверхностных клеточных белков-рецепторов (C-KIT, MPL, CXCR4) и лигандов на поверхности стромальных клеток [24, 25]. В ответ на гемопоэтический стресс плюрипотентные ГСК выходят из фазы покоя, начиная активно пролиферировать, получают сигналы для дальнейшей дифференцировки и дают начало миелоидным и лимфоидным клеткам-предшественникам. Некоторые транскрипционные факторы, необходимые для осуществления процесса гемопоэза, также являются ключевыми для поддержания ГСК в фазе покоя. К ним относят *TAL1*, *E47*, *GATA2* и *Ldb1*, *LMO2* – компоненты *SCL*-комплекса [26]. Переход *KLS*⁺/*CD150*⁺ /*CD48*⁺ ГСК из фазы покоя G0 в стадию G1 осуществляется при участии циклинзависимой киназы *P21/CDKN1A*. *TAL1* блокирует этот переход, усиливая экспрессию ингибитора *P21/CDKN1A* [27]. Одновременно *TAL1* усиливает экспрессию транскрипционного фактора *ID1*. Важно отметить, что *TAL1* не относится к белкам, необходимым для выживания и самообновления ГСК [3]. Родственный ему белок *LYL1* обеспе-

чивает выживание ГСК в случае нокаута *TAL1* [28]. Интересно, что *TAL1* выполняет противоположные функции в ГСК пуповинной крови, где он, напротив, активирует переход G0–G1, который регулируется при участии сигнального пути mTOR [29]. Однако в процессах дифференцировки *TAL1* и *LYL1* не являются взаимозаменяемыми – оба белка необходимы для нормального эритропоэза и формирования В-клеток соответственно [30]. В отличие от ГСК, в миелоидных и лимфоидных предшественниках *TAL1* выполняет функцию активатора клеточного цикла, подавляя экспрессию ингибиторов циклинзависимых киназ p21 и p16/Ink4a [31, 32]. Гемопоэтические транскрипционные факторы *TAL1*, *GATA2*, *LMO2*, уровень экспрессии которых различен в клетках каждого типа, регулируют процесс дифференцировки и созревания клеток крови (рис. 3) [33]. Экспрессия

TAL1 неодинакова во всех гемопоэтических клетках. Высокие уровни экспрессии данного гена обнаружены в ГСК, в миелоидных предшественниках и в некоторых зрелых клетках миелоидного ряда (мегакариocyтах, эритроцитах, тучных клетках и базофилах). Низкие уровни *TAL1* характерны для лимфоидных предшественников, эозинофилов, макрофагов и нейтрофилов [34–36]. Зрелые Т- и В-клетки не экспрессируют *TAL1* [37]. Активацию некоторых генов, специфичных для эритроидных клеток, осуществляет комплекс, образованный *GATA1* и *TAL1* [38].

С помощью анализа ChIP-seq показано, что *TAL1* контролирует как общие для всех клеток процессы (регуляция клеточного цикла, пролиферация, апоптоз), так и характерные только для эритроидных клеток (окислительно-восстановительные процессы, биосинтез гема, организация цитоскелета), что кос-

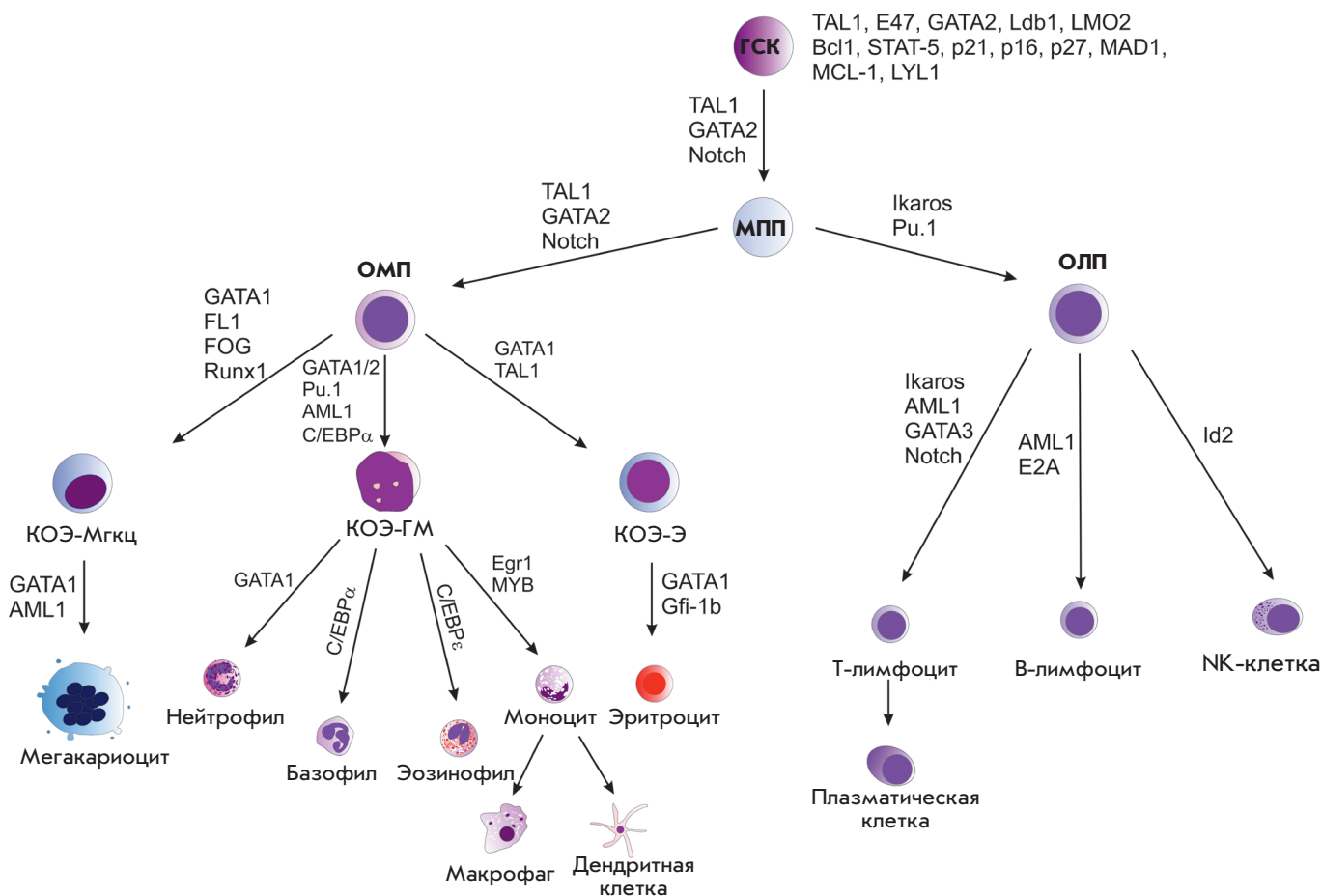


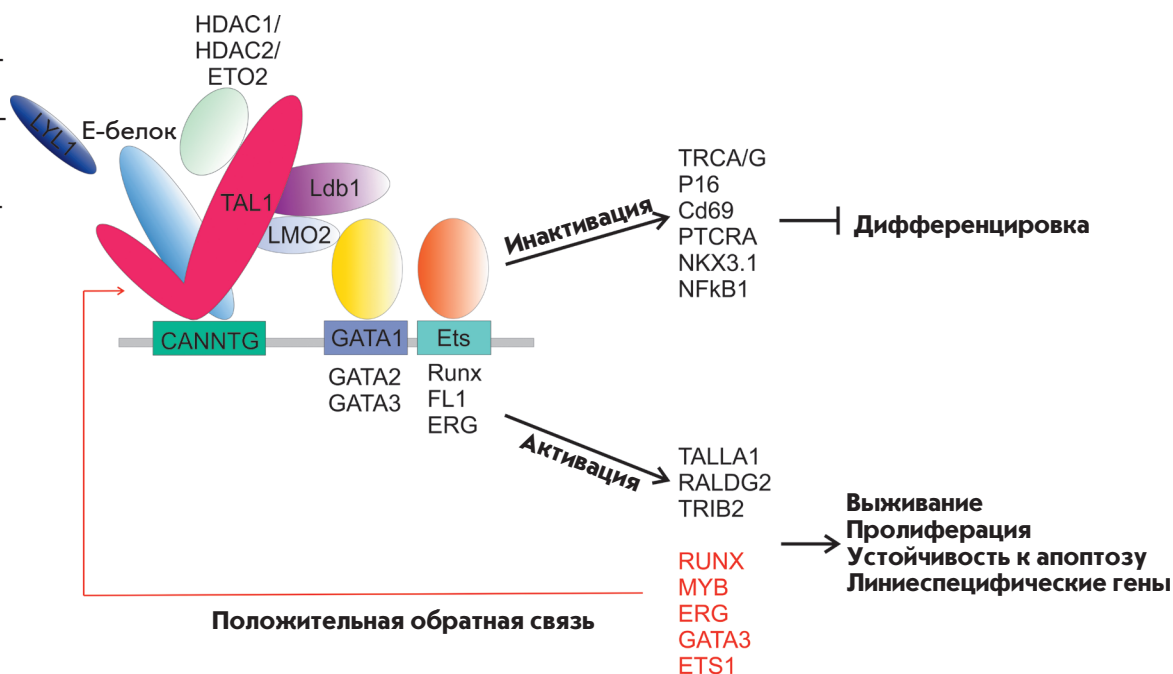
Рис. 3. Схема гемопоэза, на которой представлены некоторые транскрипционные факторы, регулирующие процессы дифференцировки и созревания клеток крови. ГСК – гемопоэтическая стволовая клетка, МПП – мультипотентный предшественник, ОМП – общий миелоидный предшественник, ОЛП – общий лимфоидный предшественник, КОЭ-Мгкц – колониеобразующая единица мегакариоцитов, КОЭ-Э – колониеобразующая единица эритроцитов, КОЭ-ГМ – колониеобразующая единица миелобластов и монобластов

венно указывает на его мультифункциональность [39]. В миелоидных и лимфоидных клетках-предшественниках мишенями TAL1 служат гены, контролирующие пролиферацию и апоптоз. К тому же, паттерн связывания TAL1 с генами-мишенями сильно меняется по мере созревания клеток. Динамические изменения экспрессии *TAL1* говорят о том, что фактор TAL1 проявляет различную активность в клетках при первоначальном выборе направления дифференцировки и образовании зрелых клеток крови. А его мультифункциональность связана непосредственно со способностью образовывать многокомпонентные комплексы в регуляторных областях генов-мишеней [8]. Получены данные, показывающие, что функция TAL1 в дифференцировке клеток эритроидного ряда реализуется, в том числе, при участии каспазы-3, индуцирующей расщепление этого белка. Показано, что ее активность, в конечном итоге, приводит к снижению экспрессии *GATA1* и *BCL-XL*, тем самым индуцируя апоптоз в этих клетках [40]. Некоторые аминокислотные остатки TAL1 могут подвергаться фосфорилированию. Например, в эритроцитах киназа Akt фосфорилирует Thr90 в TAL1. Эта модификация приводит к снижению способности TAL1 репрессировать промотор гена *EPB42*, продукт которого – белок 4.2, необходим для построения цитоскелета эритроцита [41]. Остаток Ser172 также может быть фосфорилирован cAMP-зависимой протеинкиназой (PKA), что влияет на связывание TAL1 с E-боксом в регуляторных участках различных генов [42].

SCL-КОМПЛЕКС: ЕГО КОМПОНЕНТЫ И МИШЕНИ В НОРМАЛЬНОМ ГЕМОПЭЗЕ

В гемопоэтических клетках основными партнерами TAL1 являются белки, участвующие в нормальном гемопоэзе: LMO2, Ldb1-2, Gata1-3, Lyl-1, E2A/HEB, Runx1, ETO2, ERG, FL1 (рис. 4). TAL1 напрямую связывается с LIM-доменом белка LMO2, который, в свою очередь, взаимодействует с Ldb1. LMO2 не имеет ДНК-связывающего домена и выступает в роли соединяющего фактора (bridge factor), который объединяет TAL1 в комплекс с другими транскрипционными факторами в гемопоэтических клетках [43, 44]. Также он может образовывать расширенный комплекс, связывая ETO2, RUNX1, ERG или FLI1 [45]. Для связывания TAL1 с последовательностями E-бокса (CANNTG) в регуляторных областях геномной ДНК необходимы E-белки (E12, E47), содержащие домены типа спираль-петля-спираль. TAL1 в составе комплекса выступает в роли регулятора активности некоторых сигнальных путей во время дифференцировки гемопоэтических клеток. Например, TAL1 необходим для выживания гемопоэтических предшественников, культивируемых в присутствии SCF, лиганда рецепторной тирозинкиназы C-KIT, которая выполняет важную функцию в гемопоэзе [46]. Основная роль SCL-комплекса в регуляции C-KIT связана с его способностью связываться с промотором данного гена. Также установлено, что компоненты SCL-комплекса могут связываться с различными компонентами сигнального пути C-KIT и приводить к изменению его активности [46–51].

Рис. 4. TAL1 и белки-партнеры в регуляции процессов дифференцировки, пролиферации и выживания гемопоэтических клеток



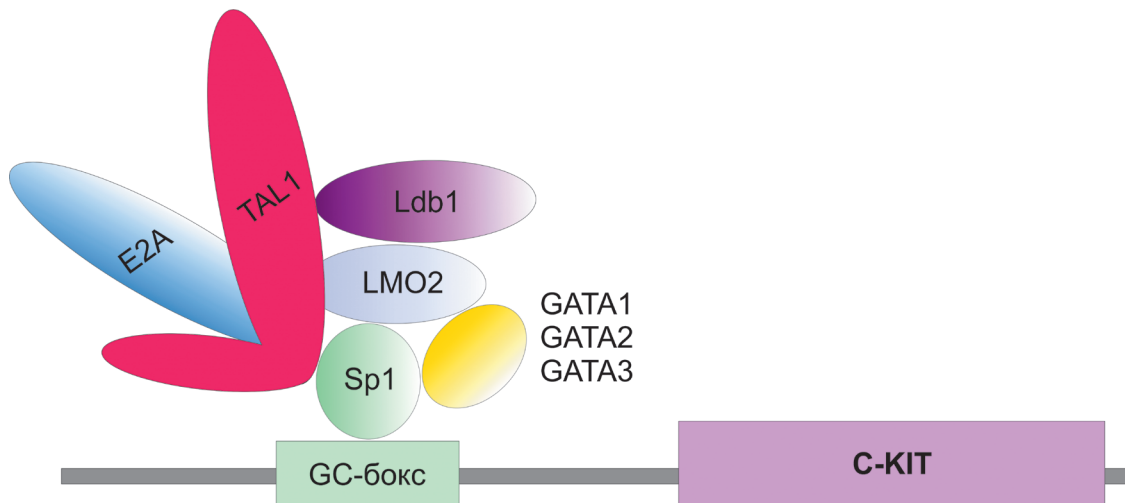


Рис. 5. Структура SCL-комплекса в промоторной области гена рецепторной тирозинкиназы C-KIT

Кроме того, существует прямая корреляция между уровнем экспрессии *TAL1* и фосфорилированными формами киназ MEK и ERK1/2, компонентов сигнального пути MEK/ERK [40]. В гемопоэтических клетках активность киназ MEK и ERK1/2 ассоциирована с дифференцировкой гемопоэтических клеток миелоидного, эритроидного и мегакариотического рядов [52]. Вероятно, участие *TAL1* в дифференцировке CD34⁺ гемопоэтических клеток реализуется через сигналы MEK/ERK [52, 53].

ФУНКЦИИ SCL-КОМПЛЕКСА И ЕГО ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Как отмечалось выше, в норме уровень экспрессии *TAL1* в лимфоидных клетках значительно ниже, чем в миелоидных [37]. Повышенный уровень экспрессии *TAL1* в Т-клетках часто приводит к их злокачественному перерождению. Аномально высокая экспрессия *TAL1* может быть результатом хромосомных перестроек, делеций и мутаций, затрагивающих этот ген [54]. Хромосомная транслокация t(1;14)(p32;q11) обнаружена в 3% случаев Т-клеточного лейкоза. Хромосомная транслокация t(1;14)(p32;q11), приводящая к образованию слитого гена TRA/*TAL1*, обнаружена в 3% случаев Т-клеточного лейкоза. Делеция 90 т.п.н. между 5'-некодирующей областью гена *TAL1* и геном *SIL* приводит к образованию слитого гена *SIL-TAL1*, контролируемого промотором гена *SIL* [54]. Уровень экспрессии *SIL* в Т-клетках в норме очень высок, поэтому эта транслокация приводит к высокой экспрессии слитого гена *SIL-TAL1* [55]. Такая делеция обнаружена у 20–25% пациентов с Т-ОЛЛ [54, 56, 57]. Однако в большей части *TAL1*-позитивных случаев Т-клеточных лейкозов аномально высокая экспрессия *TAL1* реализуется не за счет хромосомных перестроек. Наряду с вы-

сокой экспрессией *TAL1* в большей части образцов первичного Т-ОЛЛ обнаружен значительный уровень экспрессии *TLX1* и *LMO2* [58]. Повышенная активность *TAL1* в Т-клетках приводит к увеличению времени нахождения лимфоидных клеток в виде незрелых тимоцитов. Предполагается, что это можно считать событием, инициирующим возникновение Т-клеточных лейкозов [59].

В клетках Т-ОЛЛ *TAL1* предпочтительно связывается с последовательностями CAGGTG E-бокса. Несмотря на то что факторы GATA1–3 часто служат посредниками в связывании *TAL1* с регуляторными участками ДНК в клетках Т-клеточного лейкоза, существуют и альтернативные участки связывания, в частности Runx и Ets [59]. Показано, что транскрипционный фактор *TAL1* непосредственно активирует экспрессию *Runx1*, *Ets1* и *GATA3* в бластных клетках пациентов с Т-ОЛЛ [60]. Кроме того, факторы GATA3 и Runx1 усиливают экспрессию гена *TAL1*, что может указывать на необходимость положительной обратной связи для возникновения аномальной экспрессии факторов, участвующих в злокачественном перерождении клеток крови. В 45% случаев *TAL1*-позитивных лейкозов обнаружены мутантные белки LMO1 и LMO2, образованные в результате хромосомных перестроек кодирующих их генов [61]. Экспрессия всех этих факторов приводит к тому, что двойные негативные (CD4-CD8-) прелейкозные тимоциты приобретают способность к делению. Кроме того, в этих клетках часто бывает активирован сигнальный путь Notch, компоненты которого участвуют в накоплении мутаций и нарушении процессов дифференцировки. Это приводит к возникновению и прогрессии Т-клеточного лейкоза [62]. При злокачественном перерождении *TAL1* нередко участвует в нарушении нормальной транскрипции

различных генов. При этом, как и при нормальном гемопоэзе, он образует комплексы с гемопоэтическими факторами LMO2, Ldb1, E12/E47, GATA1-3 [46, 47]. Установлено, что в клетках Т-ОЛЛ часто наблюдается сверхэкспрессия TAL1 и LMO2. В норме LMO2 и TAL1 независимо друг от друга регулируют транскрипцию собственных генов-мишеней, однако в клетках Т-ОЛЛ они кооперативно нарушают функцию фактора E2A, что способствует развитию лейкозов [63, 64]. Показано, что транскрипционный фактор FOXR3 может играть роль опухолевого супрессора при Т-клеточных лейкозах. Он связывается с LMO2 и уменьшает вероятность его взаимодействия с TAL1, что приводит к снижению транскрипционной активности комплекса TAL1/LMO2 [65].

Рецепторная тирозинкиназа C-KIT служит одной из основных мишеней TAL1 [48, 66]. Для гемопоэтических клеток-предшественников характерен высокий уровень экспрессии *TAL1* и *C-KIT*. Показано, что эктопическая экспрессия *TAL1* приводит к индукции экспрессии *C-KIT* в В-лимфоцитах, в которых в норме эти гены не экспрессируются [66]. При некоторых злокачественных заболеваниях крови, в том числе при остром миелоидном лейкозе и хроническом миелоидном лейкозе, наблюдается аномально высокая экспрессия *C-KIT*. Комплекс SCL действует как специфический активатор промотора гена рецепторной тирозинкиназы *C-KIT* (рис. 5). Для проявления его максимальной активности необходимы все компоненты комплекса (TAL1, LMO2, Ldb1, GATA2, E47). На модели эмбриональных фибробластов мыши показано, что транскрипционные факторы E47 и GATA по отдельности не влияют на активность промотора гена *C-KIT*, несмотря на то, что они активируют транскрипцию многих генов в гемопоэтических клетках человека [66]. В этой же мышечной системе показано, что активация промотора происходит только при формировании многокомпонентного комплекса, основным компонентом которого является TAL1. GATA1 и GATA2 взаимозаменяемы, однако комплекс, содержащий GATA1, обладает меньшей транскрипционной активностью. Для формирования активного SCL-комплекса необходим также белок Sp1, содержащий цинковые пальцы и связывающий GC-богатые последовательности. Показано, что удаление E-бокса и GATA из промоторной области *C-KIT* не снижает активирующую активность SCL-комплекса. Возможно, Sp1 участвует также в привлечении компонентов комплекса к некоторым генам-мишеням.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ TAL1

Большое количество данных об участии TAL1 в развитии Т-клеточных лейкозов указывает на воз-

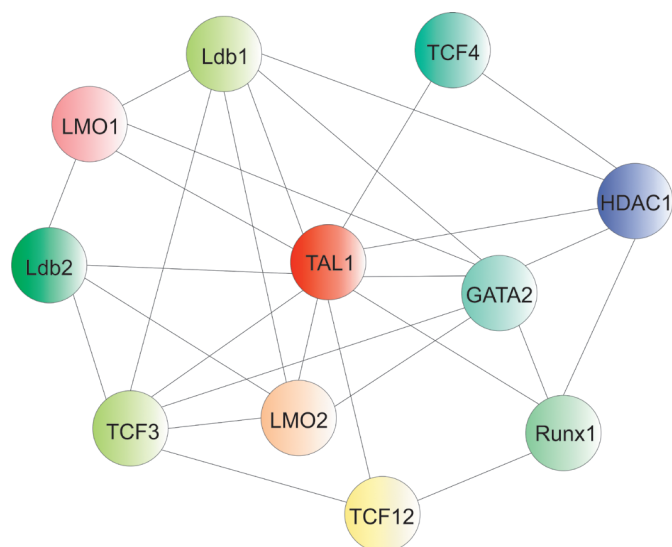


Рис 6. Схема возможных партнеров TAL1 и взаимодействий между ними в нормальных и злокачественных гемопоэтических клетках

можность использования ингибиторов этого белка, а также ингибиторов сигнальных каскадов, ассоциированных с ним, в качестве перспективных терапевтических средств борьбы с лейкозами, для которых характерна аномальная активность TAL1. В настоящее время во многих лабораториях активно разрабатываются и синтезируются новые низкомолекулярные ингибиторы TAL1. Однако до сих пор не получен достаточно мощный и специфичный ингибитор данного белка. Для транскрипционной активности TAL1 необходимо его фосфорилирование киназами MEK/ERK. Обсуждается перспектива использования ингибиторов компонентов сигнального пути MAPK/MEK/ERK в качестве возможных терапевтических мишеней [67]. В то же время получены данные, свидетельствующие о том, что обработка клеточной культуры мезенхимальных стромальных клеток (компонентов стромы костного мозга) ингибиторами MEK приводит к секреции ими провоспалительного цитокина интерлейкина-18 [68]. Это способствует улучшению выживаемости бластных клеток Т-ОЛЛ. В качестве перспективных мишеней для терапии TAL1-ассоциированных Т-клеточных лейкозов рассматривают потенциальные белковые мишени TAL1, связанные с реализацией его транскрипционной активности (рис. 6). К числу таких белков относится деметилаза UTX (также называемая KDM6A). Показано, что обработка TAL1-позитивных бластных клеток Т-ОЛЛ ингибитором UTX приводит к снижению скорости их пролиферации и к стимуляции апоптоза [69]. Установлено, что использование

ингибиторов гистоновых деацетилаз HDAC приводит к снижению экспрессии *TAL1* и к индукции апоптоза бластных клеток Т-клеточных лейкозов [70]. В настоящее время активно изучают стехиометрию SCL-комплекса. Ожидается, что результаты этих исследований откроют новые возможности для поиска высокоэффективных терапевтических агентов, направленных на *TAL1*-позитивные лейкозы, которые действуют путем нарушения белок-белковых вза-

имодействий между компонентами SCL-комплекса и не влияют на жизнеспособность нормальных гемопоэтических клеток [41]. ●

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы (тема № 01201363823) за счет средств Российского научного фонда (проект № 14-50-00060).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hoang T, Lambert J.A., Martin R. // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2016. V. 118. P. 163–204.
2. Robb L., Lyons I., Li R., Hartley L., Kontgen F., Harvey R.P., Metcalf D., Begley C.G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. V. 92. № 15. P. 7075–7079.
3. Mikkola H.K., Klintman J., Yang H., Hock H., Schlaeger T.M., Fujiwara Y., Orkin S.H. // *Nature.* 2003. V. 421. № 6922. P. 547–551.
4. Lécuyer E., Hoang T. // *Exp. Hematol.* 2004. V. 32. № 1. P. 11–24.
5. Goardon N., Lambert J.A., Rodriguez P., Nissaire P., Herblot S., Thibault P., Dumenil D., Strouboulis J., Romeo P.H., Hoang T. // *EMBO J.* 2006. V. 25. № 2. P. 357–366.
6. Anderson K.P., Crable S.C., Lingrel J.B. // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. № 23. P. 14347–14354.
7. Org T., Duan D., Ferrari R., Montel-Hagen A., van Handel B., Kerényi M.A., Sasidharan R., Rubbi L., Fujiwara Y., Pellegrini M., et al. // *EMBO J.* 2015. V. 34. № 6. P. 759–777.
8. Wu W., Morrissey C.S., Keller C.A., Mishra T., Pimkin M., Blobel G.A., Weiss M.J., Hardison R.C. // *Genome Res.* 2014. V. 24. № 12. P. 1945–1962.
9. Ferrando A.A., Neuberg D.S., Staunton J., Loh M.L., Huard C., Raimondi S.C., Behm F.G., Pui C.H., Downing J.R., Gilliland D.G., et al. // *Cancer Cell.* 2002. V. 1. № 1. P. 75–87.
10. Begley C.G., Aplan P.D., Davey M.P., Nakahara K., Tchorz K., Kurtzberg J., Hershfield M.S., Haynes B.F., Cohen D.I., Waldmann T.A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. V. 86. № 6. P. 2031–2035.
11. Spirin P.V., Lebedev T.D., Orlova N.N., Gornostaeva A.S., Prokofjeva M.M., Nikitenko N.A., Dmitriev S.E., Buzdin A.A., Borisov N.M., Aliper A.M., et al. // *Leukemia.* 2014. V. 28. № 11. P. 2222–2228.
12. Orlova N.N., Lebedev T.D., Spirin P.V., Prassolov V.S. // *Molec. Biol.* 2016. V. 50. № 3. P. 344–352.
13. Jin S., Su H., Tran N.T., Song J., Lu S.S., Li Y., Huang S., Abdel-Wahab O., Liu Y., Zhao X. // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 5. P. e0175523.
14. Calkhoven C.F., Muller C., Martin R., Kros G., Pietsch H., Hoang T., Leutz A. // *Genes Dev.* 2003. V. 17. № 8. P. 959–964.
15. Zhen F., Lan Y., Yan B., Zhang W., Wen Z. // *Development.* 2013. V. 140. № 19. P. 3977–3985.
16. Kallianpur A.R., Jordan J.E., Brandt S.J. // *Blood.* 1994. V. 83. № 5. P. 1200–1208.
17. Landry J.R., Kinston S., Knezevic K., de Bruijn M.F., Wilson N., Nottingham W.T., Peitz M., Edenhofer F., Pimanda J.E., Ottersbach K., et al. // *Blood.* 2008. V. 111. № 6. P. 3005–3014.
18. Real P.J., Ligeró G., Ayllon V., Ramos-Mejia V., Bueno C., Gutierrez-Aranda I., Navarro-Montero O., Lako M., Menendez P. // *Mol. Ther.* 2012. V. 20. № 7. P. 1443–1453.
19. Lancrin C., Sroczyńska P., Stephenson C., Allen T., Kouskoff V., Lacaud G. // *Nature.* 2009. V. 457. № 7231. P. 892–895.
20. Toscano M.G., Navarro-Montero O., Ayllon V., Ramos-Mejia V., Guerrero-Carreño X., Bueno C., Romero T., Lamolda M., Cobo M., Martin F., et al. // *Mol. Ther.* 2015. V. 23. № 1. P. 158–170.
21. Shivdasani R.A., Mayer E.L., Orkin S.H. // *Nature.* 1995. V. 373. № 6513. P. 432–434.
22. Robertson S.M., Kennedy M., Shannon J.M., Keller G. // *Development.* 2000. V. 127. № 11. P. 2447–2459.
23. Porcher C., Chagraoui H., Kristiansen M.S. // *Blood.* 2017. V. 129. № 15. P. 2051–2060.
24. Curtis D.J., Hall M.A., van Stekelenburg L.J., Robb L., Jane S.M., Begley C.G. // *Blood.* 2004. V. 103. № 9. P. 3342–3348.
25. Gottgens B., Nastos A., Kinston S., Piltz S., Delabesse E.C., Stanley M., Sanchez M.J., Ciau-Uitz A., Patient R., Green A.R. // *EMBO J.* 2002. V. 21. № 12. P. 3039–3050.
26. Zhang Y., Payne K.J., Zhu Y., Price M.A., Parrish Y.K., Zielinska E., Barsky L.W., Crooks G.M. // *Stem Cells.* 2005. V. 23. № 6. P. 852–860.
27. Lacombe J., Herblot S., Rojas-Sutterlin S., Haman A., Barakat S., Iscove N.N., Sauvageau G., Hoang T. // *Blood.* 2010. V. 115. № 4. P. 792–803.
28. Capron C., Lecluse Y., Kaushik A.L., Foudi A., Lacout C., Sekkai D., Godin I., Albagli O., Poullion I., Svinartchouk F., et al. // *Blood.* 2006. V. 107. № 12. P. 4678–4686.
29. Benyoucef A., Calvo J., Renou L., Arcangeli M.L., van den Heuvel A., Amsellem S., Mehrpour M., Larghero J., Soler E., Naguibneva I., et al. // *Stem Cells.* 2015. V. 33. № 7. P. 2268–2279.
30. Souroullas G.P., Salmon J.M., Sablitzky F., Curtis D.J., Goodell M.A. // *Cell Stem Cell.* 2009. V. 4. № 2. P. 180–186.
31. Chagraoui H., Kassouf M., Banerjee S., Goardon N., Clark K., Atzberger A., Pearce A.C., Skoda R.C., Ferguson D.J., Watson S.P., et al. // *Blood.* 2011. V. 118. № 3. P. 723–735.
32. Dey S., Curtis D.J., Jane S.M., Brandt S.J. // *Mol. Cell. Biol.* 2010. V. 30. № 9. P. 2181–2192.
33. Zhu J., Emerson S.G. // *Oncogene.* 2002. V. 21. № 21. P. 3295–3313.
34. Akashi K., Traver D., Miyamoto T., Weissman I.L. // *Nature.* 2000. V. 404. P. 193–197.
35. Green A.R., Salvaris E., Begley C.G. // *Oncogene.* 1991. V. 6. № 3. P. 475–459.
36. Hall M.A., Curtis D.J., Metcalf D., Elefanti A.G., Sourris K., Robb L., Gothert J.R., Jane S.M., Begley C.G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. № 3. P. 992–997.
37. Mouthon M.A., Bernard O., Mitjavila M.T., Romeo P.H., Vainchenker W., Mathieu-Mahul D. // *Blood.* 1993. V. 81. № 3. P. 647–655.
38. Moignard V., Macaulay I.C., Swiers G., Buettner F., Schutte J., Calero-Nieto F.J., Kinston S., Joshi A., Hannah R., Theis F.J., et al. // *Nat. Cell Biol.* 2013. V. 15. № 4. P. 363–372.

39. Kassouf M.T., Hughes J.R., Taylor S., McGowan S.J., Soneji S., Green A.L., Vyas P., Porcher C. // *Genome Res.* 2010. V. 20. № 8. P. 1064–1083.
40. Zhou R.Q., Wu J.H., Gong Y.P., Guo Y., Xing H.Y. // *Blood Cells Mol. Dis.* 2014. V. 53. P. 39–46.
41. Palamarchuk A., Efanov A., Maximov V., Aqeilan R.I., Croce C.M., Pekarsky Y. // *Cancer Res.* 2005. V. 65. № 11. P. 4515–4519.
42. Prasad K.S., Brandt S.J. // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. № 17. P. 11457–11462.
43. Wadman I.A., Osada H., Grutz G.G., Agulnick A.D., Westphal H., Forster A., Rabbitts T.H. // *EMBO J.* 1997. V. 16. № 11. P. 3145–3157.
44. Osada H., Grutz G.G., Axelson H., Forster A., Rabbitts T.H. // *Leukemia.* 1997. V. 11. P. 307–312.
45. Schuh A.H., Tipping A.J., Clark A.J., Hamlett I., Guyot B., Iborra F.J., Rodriguez P., Strouboulis J., Enver T., Vyas P., et al. // *Mol. Cell. Biol.* 2005. V. 25. № 23. P. 10235–10250.
46. Kros G., He G., Lefrancois M., Charron F., Romeo P.H., Jolicoeur P., Kirsch I.R., Nemer M., Hoang T. // *J. Exp. Med.* 1998. V. 188. № 3. P. 439–450.
47. Rojas-Sutterlin S., Lecuyer E., Hoang T. // *Curr. Opin. Hematol.* 2014. V. 21. № 4. P. 256–264.
48. Lacombe J., Kros G., Tremblay M., Gerby B., Martin R., Aplan P.D., Lemieux S., Hoang T. // *Blood.* 2013. V. 122. № 7. P. 1150–1161.
49. Cheng J.T., Cobb M.H., Baer R. // *Mol. Cell. Biol.* 1993. V. 13. № 2. P. 801–808.
50. Tang T., Prasad K.S., Koury M.J., Brandt S.J. // *Biochem. J.* 1999. V. 343. P. 615–620.
51. Tang T., Arbiser J.L., Brandt S.J. // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. № 21. P. 18365–18372.
52. Bugarski D., Krstic A., Mojsilovic S., Vlaski M., Petakov M., Jovcic G., Stojanovic N., Milenkovic P. // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2007. V. 232. № 1. P. 156–163.
53. Zeuner A., Eramo A., Testa U., Felli N., Pelosi E., Mariani G., Srinivasula S.M., Alnemri E.S., Condorelli G., Peschle C., et al. // *Cell Death Differ.* 2003. V. 10. № 8. P. 905–913.
54. Liu Y., Easton J., Shao Y., Maciaszek J., Wang Z., Wilkinson M.R., McCastlain K., Edmonson M., Pounds S.B., Shi L., et al. // *Nat. Genet.* 2017. V. 49. № 8. P. 1211–1218.
55. Chen Q., Cheng J.T., Tasi L.H., Schneider N., Buchanan G., Carroll A., Crist W., Ozanne B., Siciliano M.J., Baer R. // *EMBO J.* 1990. V. 9. № 2. P. 415–424.
56. Correia N.C., Arcangeli M.L., Pflumio F., Barata J.T. // *Leukemia.* 2016. V. 30. № 10. P. 1968–1978.
57. Begley C.G., Green A.R. // *Blood.* 1999. V. 93. № 9. P. 2760–2770.
58. Sayitoglu M., Erbilgin Y., Hatirnaz Ng O., Yildiz I., Celkan T., Anak S., Devencioglu O., Aydogan G., Karaman S., Sarper N., et al. // *Turk. J. Haematol.* 2012. V. 29. № 4. P. 325–333.
59. Zhou Y., Kurukuti S., Saffrey P., Vukovic M., Michie A.M., Strogantsev R., West A.G., Vetrie D. // *Blood.* 2013. V. 122. № 26. P. 4199–4209.
60. Liao W.S., Ngoc P.C., Sanda T. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. V. 962. P. 139–147.
61. Pali C.G., Perez-Iratxeta C., Yao Z., Cao Y., Dai F., Davison J., Atkins H., Allan D., Dilworth F.J., Gentleman R., et al. // *EMBO J.* 2011. V. 30. № 3. P. 494–509.
62. Aplan P.D., Jones C.A., Chervinsky D.S., Zhao X., Ellsworth M., Wu C., McGuire E.A., Gross K.W. // *EMBO J.* 1997. V. 16. № 9. P. 2408–2419.
63. Ryan D.P., Duncan J.L., Lee C., Kuchel P.W., Matthews J.M. // *Proteins.* 2008. V. 70. № 4. P. 1461–1474.
64. Patterson L.J., Gering M., Eckfeldt C.E., Green A.R., Verfaillie C.M., Ekker S.C., Patient R. // *Blood.* 2007. V. 109. № 6. P. 2389–2398.
65. Fleskens V., Mokry M., van der Leun A.M., Huppelschoten S., Pals C.E., Peeters J., Coenen S., Cardoso B.A., Barata J.T., van Loosdregt J., et al. // *Oncogene.* 2016. V. 35. № 31. P. 4141–4148.
66. Lecuyer E., Herblot S., Saint-Denis M., Martin R., Begley C.G., Porcher C., Orkin S.H., Hoang T. // *Blood.* 2002. V. 100. № 7. P. 2430–2440.
67. Spirin P., Lebedev T., Orlova N., Morozov A., Poymenova N., Dmitriev S.E., Buzdin A., Stocking C., Kovalchuk O., Prassolov V. // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 34. P. 56991–57002.
68. Uzan B., Poglio S., Gerby B., Wu C.L., Gross J., Armstrong F., Calvo J., Cahu X., Deswarte C., Dumont F., et al. // *EMBO Mol. Med.* 2014. V. 6. № 6. P. 821–834.
69. Benyoucef A., Pali C.G., Wang C., Porter C.J., Chu A., Dai F., Tremblay V., Rakopoulos P., Singh K., Huang S., et al. // *Genes Devel.* 2016. V. 30. № 5. P. 508–521.
70. Cardoso B.A., de Almeida S.F., Laranjeira A.B., Carmo-Fonseca M., Yunes J.A., Coffey P.J., Barata J.T. // *Leukemia.* 2011. V. 25. № 10. P. 1578–1586.