

斑马鱼 Gfi-1 基因结构和功能分析*

姜利军¹ 周晓曦¹ 李钦璐¹ 于飞² 黄亮¹ 马全富² 周剑峰¹ 曹阳^{1△}

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 1 血液内科 2 妇产科 湖北 武汉 430030)

摘要 目的 研究斑马鱼 Gfi-1 基因在物种间进化的保守性和功能分析。方法 运用生物信息学方法分析斑马鱼 Gfi-1 基因结构特征和保守性等。结果 斑马鱼 Gfi-1 基因在蛋白水平与小鼠、人高度保守;分析斑马鱼和人的 Gfi-1 基因外显子、内含子和 ATG 起始、终止密码子也具有高度相似性;从进化树分析斑马鱼 Gfi-1 基因与人、小鼠、犬、猴等在进化上高度保守;分析斑马鱼、人、小鼠 Gfi-1 基因在染色体上的位置和相邻基因,显示出惊人的相似性。结论 斑马鱼 Gfi-1 基因在进化上高度保守,为脊椎动物保守基因,为其后续在造血系统和造血微环境方面的研究提供了理论支持和铺垫。

关键词 斑马鱼 Gfi-1 基因 生物信息学

中图分类号 R394.3 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 17-3213-04

Zebrafish Gfi-1 Genetic Structure and Function Analysis*

JIANG Li-jun¹, ZHOU Xiao-xi¹, LI Qin-lu¹, YU Fei², HUANG Liang¹, MA Quan-fu², ZHOU Jian-feng¹, CAO Yang^{1△}

(1 Department of Hematology;

2 Department of Gynecology and Obstetrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei, 430030 China)

ABSTRACT Objective: To study the conservation of zebrafish Gfi-1 gene during evolution of species. **Methods:** We analyze the structural characteristics and conservation of Gfi-1 gene by the bio-informatics. **Results:** Zebrafish Gfi-1 gene was highly conservative between mouse and human being at protein level. Gfi-1 gene structure of exon, intron, ATG initiator, and stop codon was similar between zebrafish and human being. Zebrafish Gfi-1 gene was highly conservative in human being, mouse, dog, monkey phylogenetic tree. Syntenic arrangement around the Gfi-1 gene locus on zebrafish chromosome 6 shows prominent similarity to the locus of its human ortholog on chromosome 1 and its mouse ortholog on chromosome 5. **Conclusions:** Zebrafish Gfi-1 gene is conservative during evolution and an conservative gene in vertebrates, it has provided theoretical support and foundation for the following research in hematopoietic system and hematopoietic microenvironment.

Key words: Zebrafish; Gfi-1; Bio-informatics

Chinese Library Classification (CLC): R394.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 17-3213-04

前言

斑马鱼(Zebrafish)是新近兴起的一种理想的模式生物。与其他模式生物相比,它的胚胎透明而且是体外发育,繁殖快,很容易观察药物及基因干预后对活体器官,尤其是对正常造血干细胞和造血微环境的影响,具有基因敲除小鼠等大模式动物不具备的很多优点。斑马鱼同其它脊椎动物的造血系统具有高度保守性,这主要体现两个方面:造血过程的保守性和调控造血相关基因的高度同源性。独立生长因子 1(growth factor independence 1, Gfi1)是一个分子量在 47 和 55 kDa 之间的蛋白,表达范围覆盖造血及淋巴系统、感觉上皮、肺和部分中枢神经系统^[1]。Gfi-1 已被发现是一个成人造血干细胞的主要调节器。这主要是表现为限制造血干细胞的增殖和维持其功能的完整性^[2]。人 Gfi-1 定位于染色体 1p22^[3]。然而 Gfi-1 在血液病中相对应的研究相对较少,世界范围内尚少报道血液病中 Gfi-1 的表达情

况及临床应用。因此,我们初步分析了斑马鱼 Gfi-1 基因结构和保守性,旨在为后续研究血液病中的意义做铺垫。

1 材料和方法

1.1 材料 斑马鱼野生型 (WT/AB)

1.2 方法

1.2.1 蛋白序列分析 从生物技术信息网 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide>) 获取人、小鼠和斑马鱼 Gfi-1 的蛋白氨基酸序列,用 ClustalX1.83 程序进行多序列比对。

1.2.2 基因组结果分析 从生物技术信息网 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide>) 获取人和斑马鱼 Gfi-1 的 mRNA 序列,并从 <http://genome.ucsc.edu/> 获取外显子、内含子、UTR、ATG 起始密码子的位置和外显子所含有的碱基数和氨基酸数目。

1.2.3 进化分析 首先将斑马鱼、小鼠、人、犬、牛等蛋白序列用 ClustalX1.83 程序进行多序列比对,然后用 Mega3.1 程序构建

* 基金项目 国家自然科学基金青年基金 (81001049)

作者简介 姜利军 (1982-),男,博士研究生,主要研究方向 斑马鱼模式生物和血液病, Tel: 027-83663134, E-mail: jlj820909@126.com

△通讯作者 曹阳, E-mail: caoyangemma@163.com

(收稿日期 2011-11-05 接受日期 2011-11-30)

进化树。采用邻位相连 (Neighbor-joining) 算法,并运行 1000 次 bootstrap 对进化树进行评估。

1.2.4 基因位于同一条染色体上的毗邻关系分析 通过网站 <http://www.ensembl.org/tools.html> 得到斑马鱼、小鼠、人 Gfi-1 的基因位置图,并记下各自所在染色体的位置和毗邻的相同基因、位置,用 excel 表格记录下来,绘图成一条线,标示各自基因的位置,基因之间的相对距离用 Mb 表示。

2 结果

2.1 斑马鱼 Gfi-1 蛋白序列分析

从生物技术信息网 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide>) 检索获取人、小鼠和斑马鱼 Gfi-1 的蛋白氨基酸序列,用 ClustalX1.83 程序进行多序列比对,得到斑马鱼、人、小鼠之间的蛋白序列比对图,其中斑马鱼、小鼠、人的保守氨基酸用 * 表示,其他的保守区域用 : 和 . 表示,如图 1。氨基酸序列比对显示,斑马鱼和人、斑马鱼和小鼠的同源蛋白的同源性都在 80 % 以上。

```

Gfi-1_Homo      MPRSFLUKSKKAHSYHQPRSPGPDYSLRLENUPAPSRADS-TSNAGGAKAEPRD-----R
Gfi-1_Mus       MPRSFLUKSKKAHSYHQPRSPGPDYSLRLETUPAPGRAEGGAUSAGESKMEPRE-----R
Gfi-1_Danio     MPRSFLUKSKKAHSYHQPRSLEDDEFN-RLDNILAHICAESKTSDESECCADALTGDTTGA
                ***** *.: **.: *  *.: . . . . :.

Gfi-1_Homo      LSPESQLTEAPDRASASPDSCEGSUCERSSEFEDFWRPPSPSPASEKSMCPSLDEAQP
Gfi-1_Mus       LSPDSQLTEAPDRASASPNSCEGSUCDCSEFEDFWRPPSPSPASEKSLCRSLDEAQP
Gfi-1_Danio     GSPDSHLLDQADLSSKSPLSCEESUCDRSSDYEDFWRPPSPSPASEKSFSPSVEETQP
                ***:* * : . * : * * * * * : . : ***** . * * * : . * : * * *

Gfi-1_Homo      FPLPFKPYWSGLAGSCLRHLVQSYRPGALERGAGLGLFCEPAPEPGHPAALYGPKRRA
Gfi-1_Mus       YTLPFKPYAWSGLAGSCLRHLVQSYRQCSALERSAGLSLFCERGSEPGRPAARYGPEQAA
Gfi-1_Danio     FAUPFRPYAWSRYSGCEIRQLUQHT-----LNHHRSLERLPTPTYYNERVT
                :.***:* * * : * : * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

Gfi-1_Homo      GGAGAGAPGSCSAGAGATAGPGLGLYGDGSAAGLYERPATAAGLLYPERGHGLHADKG
Gfi-1_Mus       GGAGAGQPGSCGAVAGGATSAAGLGLYGFAPAAAGLYERPSTAAGRLYQDHGELHADKS
Gfi-1_Danio     -----EPSIFTERG-----SGARIYNSYGSTAS-LFERATASG--LFDD---SSMLGKG
                * . . . * : * . . . : * : * : * : * : * : * : * : * : * :

Gfi-1_Homo      AGUKVESELLCTRLLGGGSYKCIKCSKUFSTPHGLEVHURRSHSGTRPFACEMCGKTFG
Gfi-1_Mus       UGUKVESELLCTRLLGGGSYKCIKCSKUFSTPHGLEVHURRSHSGTRPFACEMCGKTFG
Gfi-1_Danio     TEMKSSDVICSRLLNG-AYKCIKCSKUFSTPHGLEVHURRSHSGTRPFACDICGKTFG
                . : * . * : * : * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

Gfi-1_Homo      HAUSLEQHKAVHSQERSFDCKICGKSFKRSSTLSTHLLIHSOTRYPYPCQYCGKRFHQKSD
Gfi-1_Mus       HAUSLEQHKAVHSQERSFDCKICGKSFKRSSTLSTHLLIHSOTRYPYPCQYCGKRFHQKSD
Gfi-1_Danio     HAUSLEQHRAVHSQERSFDCKICGKSFKRSSTLSTHLLIHSOTRYPYPCQYCGKRFHQKSD
                ***** : *****

Gfi-1_Homo      MKKHTFIHTGKPHKCQCGKAFSQSSNLITHSRKHTGKPFPGCDLGGKGFQRKVDLRRH
Gfi-1_Mus       MKKHTFIHTGKPHKCQCGKAFSQSSNLITHSRKHTGKPFPGCDLGGKGFQRKVDLRRH
Gfi-1_Danio     MKKHTFIHTGKPHKCQCGKAFSQSSNLITHSRKHTGKPFPGCDLGGKGFQRKVDLRRH
                *****

Gfi-1_Homo      RETQHGLK
Gfi-1_Mus       RETQHGLK
Gfi-1_Danio     KETQHGLK
                :*****
  
```

图 1 斑马鱼 Gfi-1 蛋白和人类 Gfi-1、小鼠 Gfi-1 蛋白序列比对。斑马鱼、小鼠、人的保守氨基酸用 * 表示,其他的保守区域用 : 和 . 表示。

Fig.1 Protein sequence comparison of Gfi-1 homologs from human, mouse, zebrafish. the conservative amino acids of Zebrafish, mouse, human were signed with *, other conservative areas signed with: and Homo, homo sapiens; Danio, Danio rerio; Mus, Mus musculus.

2.2 斑马鱼 Gfi-1 基因组结果分析

从生物技术信息网 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide>) 获取人和斑马鱼 Gfi-1 的 mRNA 序列,并从 <http://genome.ucsc.edu/> 获取外显子、内含子、UTR、ATG 起始密码子的位置和外

显子所含有的碱基数和氨基酸数目,并用示意图表示出来,如图 2。斑马鱼 Gfi-1 的 mRNA 是 CDS 构成,没有 UTR,和人的 Gfi-1 有所区别,但是 CDS 大小基本相同,而且都含有 6 个外显子和 5 个内含子,ATG 起始和终止密码子锁对应的外显子

编码的碱基数和氨基酸基本相同,显示出高度的相似性。

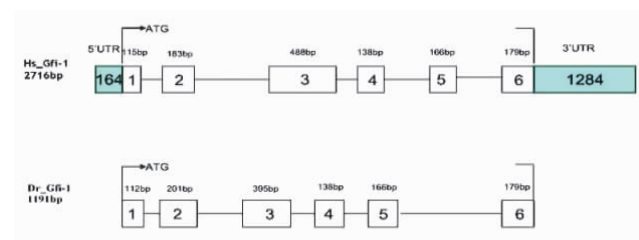


图2 示意图比较斑马鱼 Gfi-1 基因和人 Gfi-1 基因结构,阴影盒子代表 UTR,白色盒子代表外显子,实线代表内含子,外显子显示的碱基数在白色盒子上面显示,箭头表示起始密码子 ATG 的位置

Fig.2 The Gfi-1 genetic structure of zebrafish and human, the shadow box represents UTRs, six blank boxes and five solid lines indicate the six exons and five introns respectively, the base numbers of exons are showed above the blank boxes, the arrows represent the position of start codon ATG. Hs, homo sapiens; Dr, Danio rerio

2.3 斑马鱼的进化树分析

从生物技术信息网页 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide>) 获取斑马鱼、小鼠、人、犬、牛等蛋白序列,用 ClustalX1.83 程序进行多序列比对,然后用 Mega3.1 程序构建进化树。采用邻位相连 (Neighbor-joining) 算法,并运行 1000 次 bootstrap 对进化树进行评估,如图 3。斑马鱼 Gfi-1 基因在进化上和秀丽隐杆线虫的同源性最高,与人、猴的同源性相对较远,但也有约 85% 的同源性,显示出了在进化上作为非脊椎动物和哺乳动物的桥梁模式生物的作用。其中 Homo 代表人,Macaca 代表猴,Canis 代表犬,Bos 代表牛,Mus 代表小鼠,Xenopus 代表蟾蜍,Danio 代表斑马鱼,Caenorhabditis 代表秀丽隐杆线虫。

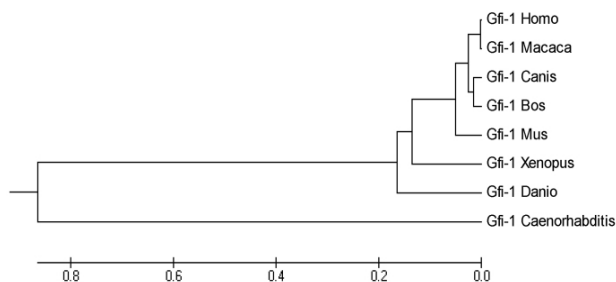


图3 系统进化树显示 Gfi-1 基因在斑马鱼、人、猴、小鼠、犬、秀丽隐杆线虫、牛、蟾蜍在进化上的相互关系

Fig.3 The phylogenetic tree showing the similarity and evolutionary relationship of Gfi-1 in zebrafish, human, monkey, mouse, dog, caenorhabditis elegans, cow and toad. Homo, homo sapiens; Macaca, Macaca mulatta; Canis, Canis lupus familiaris; Bos, Bos Taurus; Mus, Mus musculus; Xenopus, Xenopus tropicalis; Danio, Danio rerio; Caenorhabditis, caenorhabditis elegans

2.4 斑马鱼 Gfi-1 基因位于同一条染色体上的毗邻关系分析

通过网站 <http://www.ensembl.org/tools.html> 得到斑马鱼、小鼠、人 Gfi-1 的基因位置图,并记下各自所在染色体的位置和毗邻的相同基因的位置,用 excel 表格记录下来,绘图成一条线,标示各自基因的位置,基因之间的相对距离用 Mb 表示,如

图 4。斑马鱼 Gfi-1 基因位于斑马鱼 6 号染色体,人 Gfi-1 基因位于人 1 号染色体,小鼠 Gfi-1 基因位于小鼠 5 号染色体。其中 glmnbl、Gfi-1、Evi5、Rpl5b、SNORD21、FAM69A 在染色体的分布有高度的相似性,符合保守基因的连锁遗传规律。

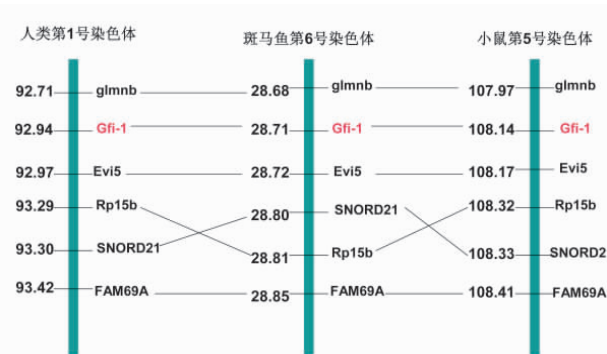


图4 比较斑马鱼 Gfi-1 基因 (位于斑马鱼 6 号染色体)、人 Gfi-1 基因 (位于人 1 号染色体)、小鼠 Gfi-1 基因 (位于小鼠 5 号染色体) 位于同一条染色体上的毗邻关系,基因之间的相对距离用 Mb 表示。

Mb, megabase (巨碱基)

Fig.4 Syntenic arrangement around the Gfi-1 gene locus on zebrafish chromosome 6 shows prominent similarity to the locus of its human ortholog on chromosome 1 and its mouse ortholog on chromosome 5. The relative distance between the genes (in Mb) is shown to scale. Mb, megabase

3 讨论

Gfi-1 锌指转录抑制癌基因蛋白家族包括 Gfi-1 和 Gfi-1B。Gfi-1 发现于二十年前,其活化可能与 T 淋巴细胞增殖有关,之后的研究提示该基因也参与了红系造血调控及其它多种造血行为^[4-9]。最近在人类基因打靶实验和基因突变筛查,发现 Gfi-1 和 Gfi-1B 在造血中的重要作用^[10]。Wei wei 等^[11]通过寡核苷酸 (Morpholino, MO) knockdown Gfi1.1 (斑马鱼 Gfi-1 的同源类似物) 后发现 XGfi1.1 的下调导致 scl、rag1、lmo2、gata1、c-myb、mpo、hbae1 等一些造血相关的重要转录因子的表达降低,促进 pu.1 和 l-plastin 基因的表达,相反过表达会出现 gata1 的表达增强,pu.1 的表达受抑制。战略等^[12]发现 Gfi-1 基因表达的下调能抑制 k562 细胞增殖,促进 k562 细胞凋亡,提示 Gfi-1 基因可能是白血病基因治疗的一个有效靶点。蔡琦等^[13]研究发现原癌基因 Gfi-1 急性白血病患者骨髓细胞的表达呈阳性,而正常人呈阴性,提示 Gfi-1 可能参与急性白血病的发病。此外 Gfi-1 基因作为一种转录抑制因子,在 T 细胞的活化和 IL-4/Stat6 信号的诱导下,Th2 细胞扩张^[14]。Gfi-1 原癌基因被白细胞介素-2 (IL-2) 的独立性所激活,与 T 细胞活化和肿瘤进展有关^[15]。Schmidt T 等^[16]研究发现 PIM-1 和 Gfi-1 在 T 细胞淋巴瘤和 T 细胞发育的具有协同效应。

本研究显示斑马鱼 Gfi-1 基因在蛋白水平与小鼠、人高度保守氨基酸序列比对显示,斑马鱼和人、斑马鱼和小鼠的同源蛋白的同源性都在 80% 以上,分析斑马鱼和人的 Gfi-1 基因外显子、内含子和 ATG 起始、终止密码子也具有高度相似性。斑马鱼的 mRNA 是 CDS 构成,没有 UTR,和人的 Gfi-1 有所区别。

别,但是 CDS 大小基本相同,而且都含有 6 个外显子和 5 个内含子,ATG 起始和终止密码子锁对应的外显子编码的碱基数和氨基酸基本相同,显示出高度的相似性;从进化树分析斑马鱼 Gfi-1 基因与人、小鼠、犬、猴等在进化上高度保守,斑马鱼 Gfi-1 基因在进化上和秀丽隐杆线虫的同源性最高,与人、猴的同源性相对较远,但也有约 85% 的同源性,显示出了在进化上作为非脊椎动物和哺乳动物的桥梁模式生物的作用;分析斑马鱼、人、小鼠 Gfi-1 基因在染色体上的位置和相邻基因,显示出惊人的相似性。斑马鱼 Gfi-1 基因位于斑马鱼 6 号染色体,人 Gfi-1 基因位于人 1 号染色体,小鼠 Gfi-1 基因位于小鼠 5 号染色体。其中 glmn、Gfi-1、Evi5、Rpl5b、SNORD21、FAM69A 在染色体的分布有高度的相似性,符合保守基因的稳定连锁遗传规律。

斑马鱼是一个用于研究人类发育和疾病之间联系的良好模式生物^[17],具有以下优点:体积小、易于饲养和维持、费用相对便宜、早期经过处理胚胎透明,易于观察动态变化和显微操作、产卵多、繁殖周期相对较短,一般 3 个月左右就可以达到性成熟,单个实验室可以达到大规模养殖。斑马鱼是介于小鼠和果蝇、隐形秀丽线虫的中间模式生物,是连接非脊椎动物和哺乳动物的桥梁。斑马鱼的造血调控系统和人的与人类高度保守,且原始造血和定向造血都有自身的独特规律^[18,19]。以上海发育与疾病实验室的刘廷锡教授为首的专家在这方面做了大量的工作,为我们做出了很好的表率 and 启迪思维的作用^[20,21]。结合到斑马鱼 Gfi-1 基因,目前在血液病领域研究和报道尚少。利用斑马鱼研究 Gfi-1 基因在造血系统中的作用,探讨其在血液系统疾病的未知领域的安全性评估和证实已知探索的结果,是否适合作为血液系统和肿瘤靶向治疗位点,都值得我们深入探究。

参考文献(References)

- [1] Tarik Moroy. The zinc finger transcription factor Growth factor independence 1 (Gfi1)[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2005, 37: 541-546
- [2] Hock, Hannoo, b, Orkin, Stuart Ha, c. Zinc-finger transcription factor Gfi-1: versatile regulator of lymphocytes, neutrophils and hematopoietic stem cells[J]. Current Opinion in Hematology, 2006,13(1):1-6
- [3] Roberts T, Cowe II JK. Cloning of the human Gfi -1 gene and its mapping to chromosome region 1p22[J]. Oncogene, 1997, 14(8):1003-1005
- [4] Hanno Hock, Melanie J. Hamblen, et al. Gfi-1 restricts proliferation and preserves functional integrity of haematopoietic stem cells [J]. Nature, 2004, 431:1002-1007
- [5] Zhijun Duan, Marshall Horwitz. Gfi-1 takes center stage in hematopoietic stem cells[J]. Trends in Molecular Medicine, 2005, 11(2):49-52
- [6] Zhijun Duan, Marshall Horwitz. Targets of the transcriptional repressor oncoprotein Gfi-1[J]. PNAS, 2003, 100(10):5932-5937
- [7] Shireen Saleque, Scott Cameron, Stuart H. Orkin. The zinc-finger proto-oncogene Gfi-1b is essential for development of the erythroid and megakaryocytic lineages[J]. Genes & Development, 2002, 16:301-306
- [8] Duen-Yi Huang, Yuan-Yeh Kuo, Zee-Fen Chang. GATA-1 mediates auto-regulation of Gfi-1B transcription in K562 cells[J]. Nucleic acids research, 2005, 33(16): 5331-5342
- [9] Huajie Li, Ming Ji, Kimberly D. Klarmann1, et al. Repression of Id2 expression by Gfi-1 is required for B-cell and myeloid development [J]. Blood, 2010, 116(7):1060-1069
- [10] Duan Zhi-jun, Horwitz, Marshall. Gfi-1 Oncoproteins in Hematopoiesis [J]. Hematology, 2003, 8(5):339-344
- [11] Wei Wei, Lu Wen, Peng Huang, et al. Gfi-1.1 regulates hematopoietic lineage differentiation during zebrafish embryogenesis[J]. Cell Research, 2008, (18):677-685
- [12] 战略, 吴顺泉, 黄豪博, 等. 白血病人的 gfi-1 表达及慢病毒介导的 gfi-1 基因沉默对 K562 细胞增殖的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(4):849-854
- Zhan Rong, Wu Shun-quan, Huang Hao-bo, et al. Gfi-1 Expression in Leukemia Patients and Inhibitory Effects of Lentiviral Vector Mediated Silence of Gfi-1 Gene on Proliferation in K562 Cells[J]. Journal of Experimental Hematology, 2010, 18(4):849-854(In Chinese)
- [13] 蔡琦, 刘红. 原癌基因 GFI-1 在急性白血病患者骨髓细胞中表达的研究[J]. 南通医学院学报, 2009, 29 (2) :116-117
- Cai Qi, Liu Hong. The study of expression of proto-oncogene Gfi-1 in bone marrow cells of acute leukemia patients [J]. Acta Academiae Medicinae Nantong, 2009, 29(2):116-117(In Chinese)
- [14] Jinfang Zhu, Dragana Jankovic, Alex Grinberg, et al. Gfi-1 plays an important role in IL-2-mediated Th2 cell expansion [J]. PNAS, 2006, 103(48):18214-18219
- [15] HL Grimes, TO Chan. The Gfi-1 proto-oncoprotein contains a novel transcriptional repressor domain, SNAG, and inhibits G1 arrest induced by interleukin-2 withdrawal [J]. Mol. Cell. Biol. 1996, 16(11): 6263-6272
- [16] Schmidt T, Karsunky H, Gau E, et al. Zinc finger protein GFI-1 has low oncogenic potential but cooperates strongly with pim and myc genes in T-cell lymphomagenesis[J]. Oncogene, 1998, 17(20):2661-2667
- [17] 于学慧, 张世栋, 张承梅. 发育生物学的理想动物模型 - 斑马鱼[J]. 中国实验动物学杂志, 2001, 11(3):172-175
- Yu Xue-hui, Zhang Shi-dong, Zhang Cheng-mei. Zebrafish as a Model System for Developmental Genetics[J]. Chin J Lab Anim Sci, 2001, 11(3):172-175(In Chinese)
- [18] Huai-Dong Song, Xiao-Jian Sun, Min Deng, et al. Hematopoietic gene expression profile in zebrafish kidney marrow [J]. PNAS, 2004, 101(46):16240-16245
- [19] Nelson Hsia, Leonard I. Zon. Transcriptional regulation of hematopoietic stem cell development in zebrafish[J]. Experimental Hematology, 2005, 33: 1007-1014
- [20] Ting Xi Liu, Yi Zhou, John P. Kanki, et al. Evolutionary conservation of zebrafish linkage group14 with frequently deleted regions of human chromosome 5 in myeloid malignancies [J]. PNAS, 2002, 99 (9):6136-6141
- [21] Ting Xi Liu, Michael W Becker, Jaroslav Jelinek, et al. Chromosome 5q deletion and epigenetic suppression of the gene encoding α -catenin (CTNNA1) in myeloid cell transformation [J]. Nature medicine, 2007, 13(1):78-83