

# ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОГЛОБИНА (Hb) И НАЧАЛА МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ

## Hemoglobin research and the origins of molecular medicine

*Alan N. Schechter, Molecular Medicine Branch*

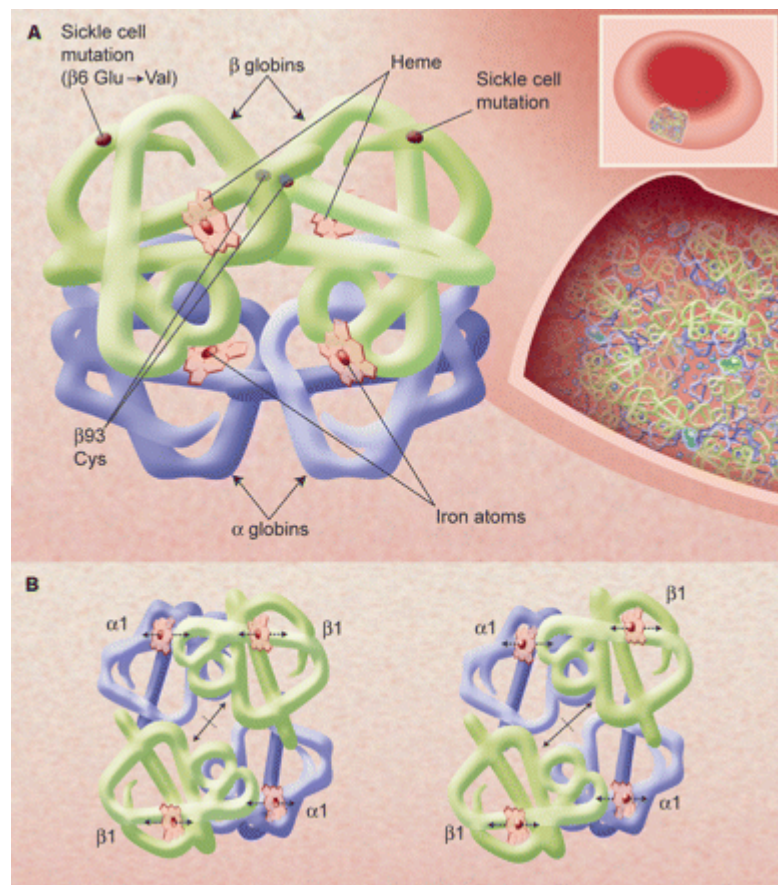
*Blood, 15 November 2008, Vol. 112, No. 10, pp. 3927-3938.*

Большая часть знаний о физиологии человека и многие аспекты патологии берут свое начало от исследований Hb. Его белки изучались путем кристаллографии структур, клонированием и секвенированием генов, изучением ДНК. Стала известна роль Hb в транспорте оксидов азота и комплексный контроль альфа и бета глобиновых генов. Эти данные позволили начать использовать гидроксимочевину для увеличения уровня фетального Hb при серповидно-клеточной анемии. Пионерами исследований Hb стали Лайнус Поллинг, Макс Перуц, Вернон Инграм, Карл Сингер, Герман Лехмана и их последователи. Наше понимание молекулярных основ синтеза Hb и генетики, структурных и функциональных процессов, заболеваний и их лечения, возможно, опережают знания медицины. На самом деле данные в этой области, особенно в первые 25 лет существования ASH, стали началом развития многих других областей наук и направлений. Обзор отражает некоторые наиболее свежие и важные данные для гематологов в нынешнем понимании системы функционирования белков Hb и работы связанных с этим генов.

### СТРУКТУРА Hb

Молекулы Hb человека состоят из плотно упакованных протеинов, состоящих из симметричных спаренных димерных полипептидных цепей: альфа и бета- глобинов, в тетрамерных структурно-функциональных единицах. Альфа<sub>2</sub>/бета<sub>2</sub> молекулярные формы – основные структурные единицы Hb взрослого человека. Основная функция Hb у млекопитающих – транспорт кислорода от легких к тканям; он вовлечен в специфический транспорт трех других газов: углекислого газа, монооксида углерода (угарного газа) и нитрида азота (NO).

Функциональное значение Hb главным образом определяется особенностью крепления аминокислотных цепей в глобиновых белках, включающих 7 витков в альфа цепи и 8 витков в бета цепи (рис 1).

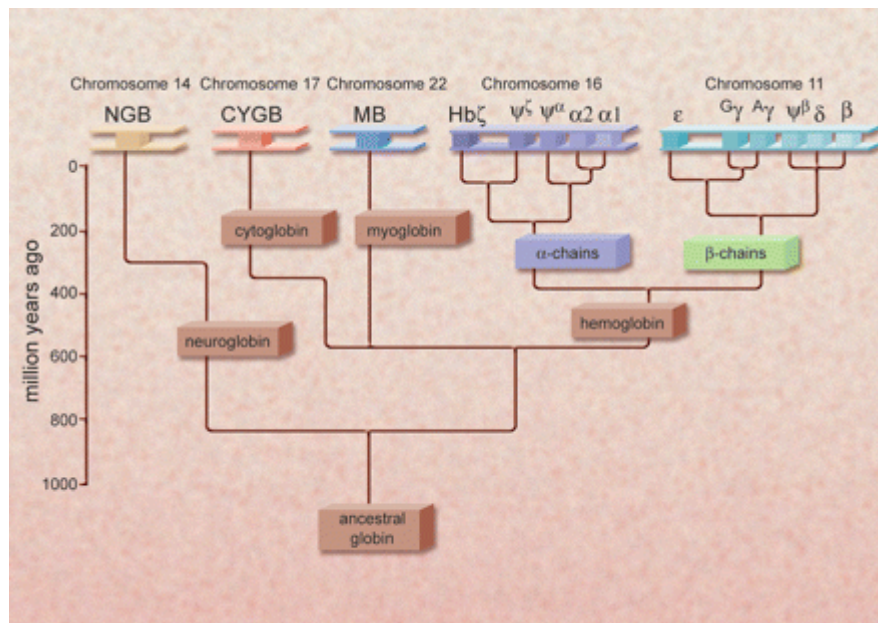


**Рис. 1. Рентгеноструктурный анализ молекулы Нб, показывающий ее высокую компактность в эритроците.**

(А) Положение б-спирали (показано в виде трубок) в каждой бв-единице – одна слева и одна повернута на 180°, справа – показано, как 4 гемовых группы с атомами железа связывают молекулы газа. Также показано место серповидной мутации в мутантной в-глобиновой цепи и цистеин в в93 положении. Молекулы Нб в эритроцитах, как показано на вставке справа, плотно упакованы (концентрация 34 г/дЛ) и мало контактируют с растворителем. Это позволяет кислороду не только эффективно перемещаться в каждой клетке, но и влиять на химический состав молекулы. Например, полимеризации Нб в серповидной клетке при незначительной деоксигенации. (В) изменения четвертичной структуры Нб в тетрамере при переходе от окси конформации (слева) к дезокси конформации (справа). Атомы железа смещены относительно плоскости групп гема и центральная полость между в-цепями, открываясь, облегчает связи с 2.3 BPG. (Irving M. Geis. Illustration by Alice Y. Chen).

Эти спирали сворачивают белки в компактную глобулу, которая гетеродимеризуется и затем формирует тетрамерную структуру. Из этих 4 полипептидов гемоглобинового тетрамера каждый имеет большое пространство в центре, в котором располагается простетическая группа гема-молекула протопорфирина IX с атомом железа. Эта молекула связана нековалентными связями, что позволяет защитить атом железа от окружающих его жидкостей. Атомы железа в природе преимущественно находятся в виде двухвалентного железа. Атомы железа в составе Нб способны изменять способность к связыванию газов за счет 4 атомов железа, в составе тетрамерных полипептидов, обеспечивая транспорт кислорода, CO и NO. Углекислый газ переносится кровью в составе жидкостей и путем взаимодействия с концевыми участками Нб. Это происходит в виде слабого карбаминного комплекса, не связанного с атомами железа.

В последние годы знания о свойствах и характеристиках связей каждого из глобиновых полипептидов и их способность создания простетической группы следовали за детальным изучением развития эволюционного древа, описывающего онтогенез семейства генов от бактерий до позвоночных. У бактерий эти белки названы флавогемоглобинами и впервые возникли для осуществления деоксигенации и выведения NO; у протист и растений эти одноцепочечные глобиновые белки вовлечены в перенос электронов, накопление и выделение кислорода. У беспозвоночных транспорт кислорода глобинами развился для выполнения некоторых других биохимических функций. У позвоночных эта функция появилась для транспорта кислорода на большие расстояния и стала возможна за счет синтеза большого количества специальных внутриклеточных глобинов, часто функционирующих как мультимеры (рис 2).



**Рис. 2.** Схема отражает эволюционные взаимоотношения белков глобина человека на основании данных по изучению их последовательностей. NGB- нейроглобин; CYGB-цитоглобин; MB-миоглобин. (Reprinted from Pesce et al (EMBO Rep. 2002;3:1146-1151) with permission. Illustration by Alice Y. Chen).

Эти глобиновые белки также включают в себя одноцепочечный Hb. В высоких концентрациях миоглобин встречается в большинстве мышечных тканей в виде гомолога Hb или других альфа- и бета-глобинов. Их очень устойчивые альфа/бета димеры в паре образуют Hb. У высокоорганизованных млекопитающих Hb заключен в эритроциты. В них Hb представлен в большой концентрации (рис 1), обеспечивающей эффективную транспортную функцию. Гены миоглобина (а также других глобинов) в процессе эволюции оказались отделены от генов альфа и бета-глобинов. Эти 2 гена включены в состав генетических локусов на разных хромосомах. Количество этих генов, их расположение, развитие и контроль может варьировать у разных видов, однако основная структура гена Hb и глобиновых белков у всех млекопитающих в процессе эволюции не изменялась. Миоглобин имеет очень большую афинность к кислороду по сравнению с Hb, но детальное понимание его функции до сих пор изучается. Мышь с удаленным

(нокаутированным) геном Hb также имеет нормальную физиологию. Предполагают, что миоглобин облегчает диффузию кислорода в мышечную ткань, особенно в митохондрии, а не сохраняет его, как предполагалось ранее. Миоглобин также выступает в роли NO диоксигеназы и нитрит редуктазы. В прошлом десятилетии, было открыто большое количество гомологичных белков; нейроглобин и цитоглобин – осуществляющие защиту от гипоксии, но до сих пор их точная функция уточняется.

## **ФУНКЦИЯ Hb**

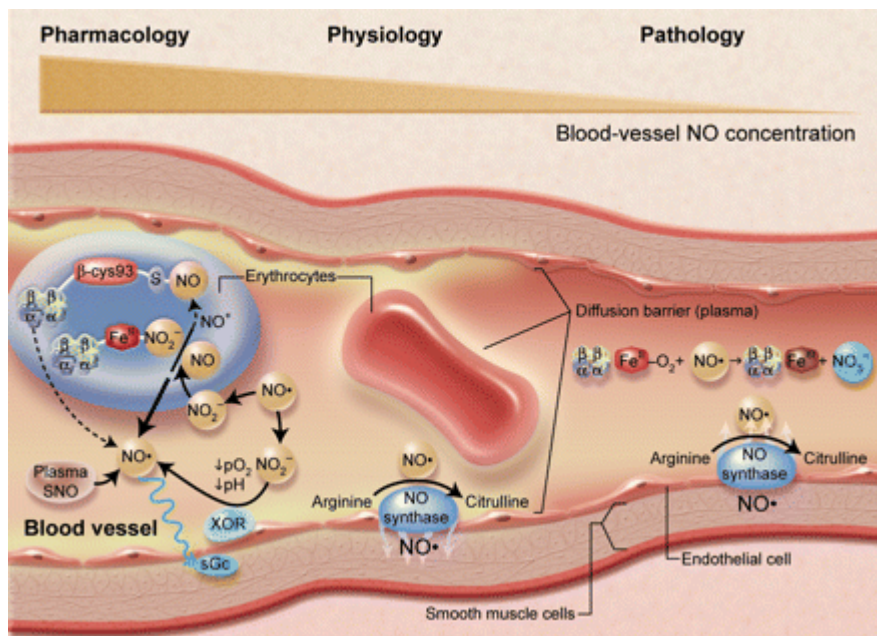
В прошлом веке роль Hb в транспорте кислорода привлекала внимание многих великих физиологов и в последнее время подверглась полному пересмотру. Наиболее свежие открытия показали, как работает эта сложноустроенная система с точки зрения регуляции протонами, анионами, бисфосфоглицериновыми кислотами и межмолекулярными взаимодействиями.

Исследования с помощью секвенирования протеинов и рентгенокристаллография позволили установить вариации в генах Hb и получить данные об изменениях в ДНК. Это позволило с молекулярной точки зрения объяснить наиболее частые клинические проявления заболеваний, связанных с нарушением функции Hb.

В последнее десятилетие активно изучалась роль Hb в переносе CO и его способности к детоксикации. CO продуцируется организмом и активирует растворимую гуанил-циклазу. Это важно для использования в фармакологии.

Еще до начала Первой Мировой войны было известно, что CO переводит оксигемоглобин в метгемоглобин. Свежие данные показали, что большая часть метгемоглобина, циркулирующего в эритроцитах после окисления CO, переводится в оксигемоглобин эритроцитарной метгемоглобин редуктазной системой. Также интенсивно изучалась способность гемоглобина связываться с NO с образованием нитрозил-Hb (NO-гемоглобин). Так же, как и реакция с CO, связывание Hb с NO – обратимая реакция. Однако сейчас появились данные, что NO-Hb, циркулирующий в крови, способен к высвобождению NO, что может потенциально являться гемоглобин-опосредованным эндокриноподобным механизмом транспорта NO от тканей к тканям.

Десять лет назад была открыта еще одна реакция NO и окси-Hb. Связывание NO с аминокислотой цистеином в бета-цепи Hb (рис. 1) приводит к образованию S-нитрозиHb (SNO-Hb). Было доказано, что SNO-Hb может физиологически диссоциировать с высвобождением NO при низких концентрациях кислорода. Это может являться механизмом контроля уровня тока крови в ткани, т.к. высвобождающийся NO приводит к дилатации сосудов и повышает приток крови и доставку кислорода тканям. Эта гипотеза противоречива и есть свежие публикации исследований трансгенных мышей с отсутствием гена бета<sup>93</sup> цистеина, которые опровергают ее. Существует еще одна альтернативная гипотеза, она предполагает, что нитрит ионы в эритроцитах снижают уровень NO с помощью дезоксигемоглобина (рис. 4).



**Рис. 4. Реакция NO/Hb в артериолах.** По Schechter and Gladwin (N Engl J Med. 2003;348:1483-1485), with permission. Illustration by Alice Y. Chen.

Реакции, которые преобладают при физиологических условиях (в центре), в результате патологических повреждений, вследствие гемолиза (справа) и при высоком фармакологически опосредованном уровне NO (слева). При нормальных условиях NO (коротко живущие свободные радикалы) производятся ферментом эндотелиальной NO синтазой. NO диффундирует в окружающие гладкомышечные клетки и активирует растворимую гуанил циклазу(SGC). ГЦ производит циклический GMP, чем регулирует сосудистый тонус. Взаимодействия NO с эритроцитом в этих условиях ограничено несколькими барьерами: мембраной эритроцитов и потоками плазмы вблизи эндотелия. При гемолизе (или при использовании заменителей крови на основе гемоглобина) свободный окси-Hb выступает в качестве эффективного потребителя NO, вызывая вазоконстрикцию. Когда уровни эндогенного NO очень высоки, или когда NO вводится ингаляционно или путем инъекции нитрит ионов или других донаторов NO, реакции в плазме и в эритроцитах приобретают большое значение. Реакции с кислородом обычно заканчиваются окислением NO до нитритов и нитратов. Реакции с молекулами плазмы приводят к образованию тиолов (SnO) и других соединений; в плазме нитриты могут окисляться до NO с помощью эндотелиальной ксантин оксидоредуктазы (XOR). Нитрит из плазмы может проникать в эритроциты или формироваться в самих эритроцитах, где вступает в реакцию с Hb или циклическим аскорбатом, окисляясь до NO. Несмотря на то, что реакции окси-Hb с формированием мет-Hb и нитрата приводят к разрушению NO, эти реакции могут способствовать его сохранению и модуляции для физиологических функций. Также известно, что аномалии количества и локализации Hb (полицитемия или хронические анемии) могут приводить к клиническим нарушениям вследствие сложностей связывания NO.

## ФЕНОТИП НВ

В эритроцитах взрослого человека содержится НвА ( $\beta_2\alpha_2$ ) – он составляет 97% всего Нв. НвА2 ( $\beta_2\delta_2$ ) составляет до 2% и НвF, или фетальный Нв ( $\beta_2\gamma_2$ ), – до 1 %. (рис. 5).

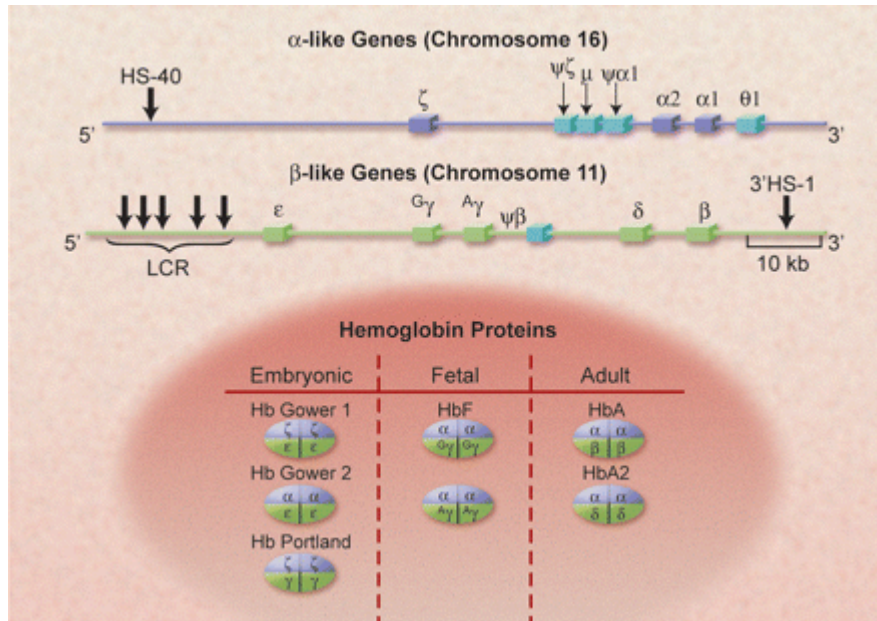


Рис. 5. Генная структура кластеров  $\alpha$ - и  $\beta$ - глобиновых генов, на 16 и 11 хромосомах человека. Функционирующие гены  $\alpha$ - показаны темно-синим, а псевдогены – светло-синим; 2 из них ( $\mu$  and  $\theta-1$ ) кодируются малыми последовательностями РНК. Функционирующие гены  $\beta$ - гемоглобина- светло-зеленые. Кластеры гена  $\alpha$ - Нв составляют примерно 2/3 длины кластера гена  $\beta$ -глобина. Трансляция этих генов происходит от теломеры к центромере в направлении, противоположном кластеру  $\beta$ - глобина. Примеры формирующихся типов гемоглобина и их стадии развития представлены в нижней части рисунка.

Распределение зависит от степени экспрессии локуса альфа-глобинового гена в 16 хромосоме человека и локуса бета-глобинового гена в 11 хромосоме. После эволюционного разделения генов глобина каждый локус получил комплексные изменения, которые проявились в виде увеличения количества генов и возникновения неэкспрессирующихся псевдогенов в геноме человека (рис 6).

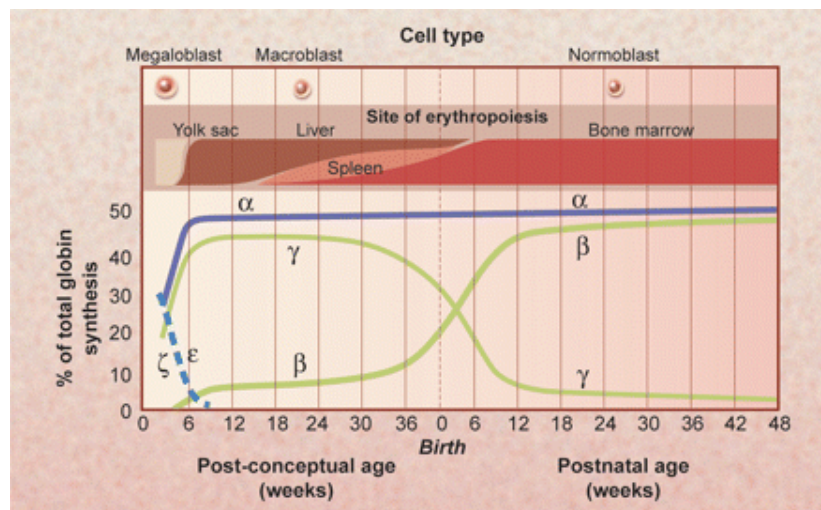


Рис. 6. Экспрессии генов глобина человека. От ранних стадий эмбрионального развития ко времени рождения и спустя год.

У плода  $\beta$ - и  $\epsilon$ -гены изначально экспрессируются в желточном мешке, пара-аортальном регионе и затем в печени, что приводит к формированию гемоглобинов Gower1, Gower2 и Portland. Снижение их активности в раннем эмбриональном периоде происходит с увеличением активности генов  $\beta$ 6 и  $\beta$ 7. Они функционально идентичны, но имеют отличия в положении глицина или аланина в 136 позиции. Это приводит к накоплению гемоглобина F, доминирующего в последних двух триместрах беременности и имеющего большее сродство к кислороду, чем гемоглобин взрослого. При рождении  $\beta$ -ген полностью активирован, а гамма-гены в норме подвергаются угнетению за счет усиления активности  $\delta$ -подобных генов. К концу первого года жизни «взрослый» гемоглобин фенотипически представлен гемоглобином A и A2. В некоторых случаях экспрессия гамма-глобина продолжается во взрослом возрасте без клинических проявлений. Это состояние известно как *наследственное персистирование фетального гемоглобина* (HPFH).

Ковалентная модификация HbA путем безферментного гликозилирования в-цепи приводит к образованию гемоглобина A1c. Это было выявлено при исследованиях фенотипов гемоглобина в рамках исследований связи гемоглобина и диабета. Эти исследования также позволили продвинуться в понимании природы проявлений и лечения метгемоглобинемии. Изучение различий цитохром b5 редуктазы (метгемоглобин редуктазы) как причины семейной метгемоглобинопатии особенно в популяциях, живущих на больших высотах

Изучению молекулярных и клеточных механизмов «переключения» экспрессии генных кластеров  $\beta$  и в цепей глобина последние 30 лет уделялось огромное внимание. Причиной тому два основных типа генных заболеваний (сеповидно-клеточные синдромы и талассемические синдромы), возникающих при вовлечении в патологический процесс данных генов.

## **СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ**

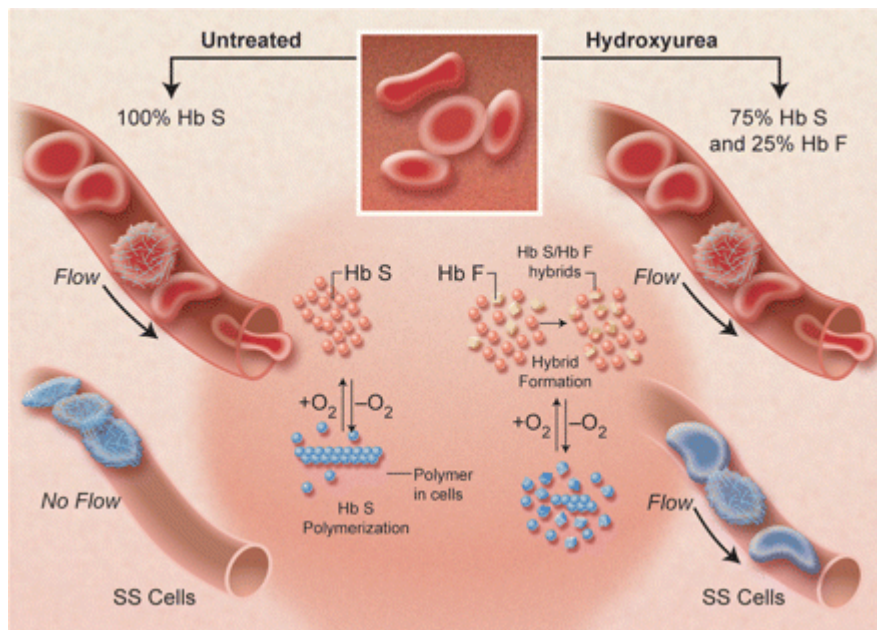
Исследования Лайнуса Поллинга с соавт. в 1949 году молекулярных основ серповидно-клеточной анемии показали аномалии строения гемоглобина и положили основу исследованиям в области молекулярной медицины и гематологии. В настоящее время полностью известна причина данного заболевания с молекулярной точки зрения (замена A на T в в-глобиновом гене приводит к замене валина на глутаминовую кислоту в в-глобиновом белке). Это в свою очередь приводит к формированию стабильных внутримолекулярных связей (линейной полимеризации тетрамеров) и формированию дезоксигемоглобина S ( $\alpha_2\beta_2^S$  или серповидно-клеточного гемоглобина. С патофизиологической точки зрения серповидно-клеточная анемия возникает вследствие снижения растворимости тетрамеров гемоглобина S из-за его полимеризации в эритроцитах. Это приводит к нарушению деоксигенации и нарушает движение этих клеток в микроциркуляторном русле.

Более 50 лет назад Халдейном установлено, что серповидная мутация увеличивает устойчивость к малярии у гетерозиготных носителей. Последующие исследования показали, что данное

свойство аналогично и для талассемии. В 1978 году возникла новая концепция определения серповидно-клеточной анемии (Кан и др.), с помощью коротких белков определялся полиморфизм ДНК. На основе полученных данных выявлялся аномальный  $\beta$ -глобиновый ген. Эта методика стала использоваться в пренатальной диагностике для выявления нарушений в одном или обоих генах глобинов.

Несмотря на знание мутаций в генах и поведение гемоглобина S в клетке, относительно мало удается понять о влиянии этих нарушений на органы мишени и на общее здоровье больного человека. Ярким примером этого может являться вопрос разницы начала и тяжести течения заболевания у людей, имеющие схожие или идентичные генотип и фенотип гемоглобина. В отличие от «классических» монозиготных заболеваний у пациентов с серповидно-клеточной анемией клиническая прогрессия и потребность в лечении редко предсказуемы. Возможными методами являются УЗИ с транскраниальной доплерографией, позволяющие определить нарушения кровотока в крупных сосудах головы или определение уровня легочной гипертензии у взрослых пациентов.

Другие различные параметры определения тяжести течения, такие как кластерный анализ гаплотипа глобина или уровень лейкоцитов, могут свидетельствовать о наличии  $\alpha$ -талассемии и уровне HbF.



**Рис. 7.** Схема, объясняющая эффект гидроксимочевины, опосредованный ингибированием полимеризации гемоглобина S за счет увеличения уровня гемоглобина F в каждой серповидной клетке. Это приводит к снижению обструкции микроциркуляции.

Недостаточная активность HbF, по сравнению с HbA, наблюдается вследствие невозможности гибридного  $Hb_{\alpha_2\beta^S\gamma}$  полимеризоваться внутри клетки.

По Schechter and Rodgers (N Engl J Med. 1995; 334:333-335), with permission. Illustration by Alice Y. Chen.



На основе полученных данных созданы препараты, позволявшие повышать уровень HbF у нечеловекообразных приматов. Показано, как 5-азациитидин и гидроксимочевина осуществляют воздействие на клетки. В 1998 году гидроксимочевина одобрена для лечения пациентов с серповидно-клеточной анемии с частыми болевыми кризами. Однако не у всех пациентов отмечался подъем уровня гемоглобина F на фоне лечения гидроксимочевинной. Небольшие клинические проявления продолжали наблюдаться у пациентов с уровнем гемоглобина F 10-15% на фоне проводимого лечения. Появились данные о способности препарата препятствовать повреждению жизненно важных органов (легких, почек, мозга) и увеличивать выживаемость взрослых пациентов. У детей данные о эффекте и безопасности гидроксимочевинны стали исследоваться только недавно. Ведутся поиски препарата, способного в комбинации или самостоятельно физиологически увеличить уровень гемоглобина F. Исследуются свойства эритропоэтина, дизоксицитидина и др.

Недавно установлены причины укорочения продолжительности жизни эритроцитов при серповидно-клеточной анемии: внутриклеточная полимеризация приводит к внутрисосудистому гемолизу и хронической анемии, характерной для этого заболевания. Причиной этому стал повышенный уровень свободно циркулирующего Hb<sub>a</sub>, что приводит к стойкому усилению утилизации NO. Эта гипотеза показывает, что некоторые клинические проявления серповидно-клеточной анемии (легочная гипертензия, язвы ног и возможные инсульты) связаны с дефицитом NO. Тогда как другие проявления (боли вследствие окклюзии сосудов, приступы за грудиных болей) чаще возникают от нарушений микроциркуляции крови (не обязательно серповидными эритроцитами), возникающих вследствие ригидности эритроцитов, заполненных полимеризованным HbS. Данная модель предполагает возможным проведение терапии NO для делятации спазмированных сосудов и уменьшения повреждающего воздействия серповидных клеток, а также ингибирования полимеризации.

## **ТАЛАССЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

Исследования  $\alpha$  и  $\beta$  талассемических синдромов проводилось на протяжении последних 50 лет. Генетические механизмы, лежащие в основе нарушения синтеза  $\alpha$ - и  $\beta$ -гемоглобина и возникновения  $\alpha$  и  $\beta$  талассемий, моделировались на основании исследований других генетических заболеваний. Новые данные показали, что и  $\alpha$ -талассемия *de novo*, задержка умственного развития детей с  $\alpha$ -талассемией и миелодиспластический синдром похожи по идентичной соматической мутации в гене ATRX, приводящей к нарушению ремоделирования хроматина и формированию нарушения экспрессии гена  $\alpha$ -глобина.

Среди большинства нерешенных вопросов в исследовании талассемии одним из важных является различие симптомов у некоторых пациентов со средней  $\beta$ -талассемией, особенно у пациентов, гетерозиготных по обоим генам HbE и  $\beta$ -талассемией. Недавние исследования позволили лучше понять первичные, вторичные и третичные факторы возникновения этого заболевания.

Первичными являются: генотип  $\beta$ -глобина, особенно количество глобиновой м-РНК и белка. Вторичными факторами являются другие генетические изменения в глобиновом гене, так же влияющие на уровни  $\alpha$ -глобина или определяющие уровни  $\gamma$ -глобина в ответ на дефицит экспрессии  $\beta$ -глобина. Третичные факторы более разнообразны: воздействие абсорбции железа, метаболизм билирубина и другие известные и неизвестные факторы. Белок, связанный с  $\alpha$ -цепями ( $\alpha$ Hb стабилизирующий протеин), является молекулярным шапероном в биосинтезе глобина и доказано, что он влияет на тяжесть течения синдромов  $\beta$ -талассемии.

Указанные данные подтверждают вероятность воздействия фармакологических или генетических методов на повышение уровня гемоглобина F, что может иметь большое терапевтическое значение в лечении большинства случаев  $\beta$ -талассемий и серповидно-клеточных анемий. К сожалению, ответ на терапию гидроксимочевинной и 5-азациитидином возможен у пациентов с серповидно-клеточной анемией и разочаровывает у пациентов с талассемией. Это доказывает, что частые переливания крови, более важные у пациентов с талассемией, притупляют эффект этих лекарств, т.к. приводят к гиперплазии красного костного мозга для повышения экспрессии уровня гемоглобина F. Клинические исследования с учетом длительности лечения или воздействия других факторов, таких как эритропоэтин и железо, помогут установить адекватную лечебную стратегию.

Генетическое тестирование и пренатальная диагностика помогли значительно снизить количество пациентов с  $\beta$ -талассемией в развитых странах за последние 20 лет. Трансплантация костного мозга также используется в лечении. Однако и трансплантация, и пренатальная диагностика в лечении серповидно-клеточной анемии показали низкую эффективность. Трансплантация костного мозга оказалась недоступна для большинства пациентов по экономическим причинам или из-за нехватки доноров.

Генная терапия талассемии и серповидно-клеточной анемии является основной целью исследователей. Совершенно новый подход в лечении генных болезней с использованием плюрипотентных стволовых клеток (iPS), выращенных из кожи реципиента, недавно продемонстрирован для лечения серповидно-клеточной анемии на модели мыши.

## **БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ НВ**

Большая часть информации о развитии и формировании глобина изначально получена при изучении плодов и новорожденных детей, а в последние годы – эритроидных клеток, полученных от генетически измененных животных. Ни те, ни другие данные не позволяют в точности повторить процессы, происходящие у человека. Известно точно, что эритропоэз разделен на примитивную фазу, или стадию желточного мешка, и на дефинитивную стадию, начинающуюся в печени и селезенке и потом продолжающейся в костном мозге плода.

Специфика экспрессии глобиновых генов непосредственно не связана с местом гемопоэза, клональным контролем клеточного созревания, ростовыми факторами или другими сигнальными

молекулами. Однако свежие данные показали, что клетки человека с определенным фенотипом в процессе онтогенеза способны подвергаться воздействию цитокинов (таких как фактор роста стволовых клеток) на фенотип Hb. Эритропоэтин – сильный ростовой фактор клеток, стимулирующий эритробласты к синтезу Hb, чем повышает его количество, но не имеет непосредственного влияния на экспрессию глобиновых генов и контроль их развития.

## **МЕХАНИЗМЫ РАБОТЫ ИНДУКТОРОВ HbF**

Основной вклад в понимание механизма действия индукторов Hb получен при исследовании культуры эритроидных клеток взрослого человека, экспрессировавших HbF. В 1970 году стало понятно, что в данном процессе имеет большое значение метилирование промоторов генов супрессоров транскрипции в ДНК. Использование 5-азацитина – деметилирующего агента – позволило увеличить уровень HbF у бабуинов. Хотя 5 азацитин слабо токсичен, гидроксимочевина оказалась более безопасной и стала центром всеобщего исследования. Позже были исследованы производные бутирата, и их эффекты легли в описание другого регуляторного механизма генов – ацетилирования гистоновых белков хроматина. Таким образом, внимание было направлено на вещества, которые эпигенетически изменяют экспрессию генов глобина в зависимости от воздействия на клеточный цикл.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По-прежнему остаются неизученными основные процессы, контролирующие изменения в процессе развития кластеров с глобиновыми генами. Несмотря на огромное количество биологических моделей для изучения, до сих пор не предложено объяснение этой комплексной системы.

Самые свежие данные о геноме человека демонстрируют ген (BCL11A), кодирующий белок «цинкового пальца» на хромосоме 2p15, который определяет уровень HbF. Также определяется потенциальная роль микро-РНК, которая более значима, чем традиционные транс-белковые факторы, в контроле дифференцировки эритроидного звена. Недавно было установлено, что фактор транскрипции GATA-1 активирует транскрипцию 2-х молекул микро-РНК, необходимых для эритропоэза. Эти новые открытия указывают на значительный контроль экспрессии генов со стороны малых некодирующих молекул РНК и их воздействие на локусы генов Hb.

*Перевод А. Винокурова*