

# 信号转导和转录激活子 5b(STAT5b)及其 STAT5b 基因的研究进展

赵秀华,李满雨,许珊珊,刘国君

(黑龙江省农业科学院 畜牧研究所,黑龙江 哈尔滨 150086)

**摘要:**信号转导和转录激活子 5b(STAT5b)是 STATs 家族的重要成员,在细胞内信号转导和转录激活中发挥关键的作用。STAT5b 具有广泛的生物学效应,参与动物生长、繁殖、泌乳和代谢。为了对 STAT5b 及其 STAT5b 基因有一全面、深入的了解,综述了 STAT5b 基因的定位、STAT5b 基因的结构、STAT5b 的生物学功能以及 STAT5b 的表达、多态及遗传效应研究,该基因在动物生产性能方面,具有广阔的研究前景。

**关键词:**信号转导和转录激活子 5b;信号转导和转录激活子 5b 基因;生产性能

**中图分类号:**Q812

**文献标识码:**A

**文章编号:**1002-2767(2014)09-0154-03

胰岛素信号转导在细胞和生物体的代谢、生长、发育中起非常重要的作用。已发现许多生物大分子参与这一信号途径,信号转导和转录激活子 5b(signal transducers and activators of transcription 5b, STAT5b)就是其中之一。STAT5b 是 STATs 蛋白家族(STAT1,2,3,4,5a,5b,6)成员,它们在许多细胞因子、生长因子和激素的信号转导途径中扮演重要角色<sup>[1-2]</sup>。

## 1 STAT5b 基因定位

STAT5b 最初是在绵羊的乳腺中作为催乳素诱导剂被分离到的<sup>[3]</sup>。人类编码 STAT5b 基因位于染色体 17q21.2<sup>[4]</sup>。Chen 等通过荧光原位杂交将大鼠的 STAT5b 基因定位于 10q32.1<sup>[5]</sup>。Copeland 等将小鼠的 STAT5b 基因定位于第 11 号染色体上<sup>[6]</sup>。Seyfert 等将牛 STAT5b 基因定位在第 19 号染色体上,与 STAT5A 仅仅间隔 40 kb<sup>[7]</sup>。Ballester 等通过放射杂交定位将猪 STAT5b 基因定位于第 12 号染色体上<sup>[8]</sup>。

## 2 STAT5b 基因的结构

STAT5b 是 STATs 蛋白家族成员之一,STATs 蛋白质由 750~850 个氨基酸组成,包括 5 个保守区域,N-末端结构域、DNA 结合结构域、SH3 结构域、SH2 结构域和羧基末端结构域<sup>[9]</sup>。

N 端的保守区对 STAT 的功能起着重要的调节作用。DNA 结合域位于 STAT 蛋白高度保守区的中部(400~500 氨基酸区),在其它 DNA 结合蛋白中并未发现同样的 DNA 结合区<sup>[10]</sup>。SH3 区位于 500~600 氨基酸区,与 SH2 区相似,该区的保守性较差<sup>[11]</sup>。SH2 区位于 600~700 氨基酸区,SH2 区在参与形成二聚体,介导 JACK 与 STAT 的相互作用等方面具有重要作用。SATA 蛋白羧基末端区参与并影响基因的转录活性<sup>[12]</sup>。

人类 STAT5b 蛋白质是由 787 个氨基酸残基组成,STAT5b 基因包括 19 个外显子和 18 个内含子<sup>[13]</sup>。小鼠 STAT5b 基因由 19 个外显子和 18 个内含子组成,转录起始密码子位于第 2 外显子,终止密码子位于第 19 外显子<sup>[14]</sup>。牛 STAT5b 基因也是由 19 个外显子组成<sup>[7]</sup>。鸡 STAT5b 基因包含 19 个外显子和 18 个内含子,与人类 STAT5b 基因的同源性为 90.4%,与鼠类 STAT5b 基因的同源性为 91.4%<sup>[15]</sup>。

## 3 STAT5b 生物学功能

STAT5b 是 STATs 蛋白家族成员之一,它具有广泛的生物学作用,主要参与免疫炎症反应,调控细胞的增值、分化和凋亡<sup>[16]</sup>。STAT5b 是 GH、GHR、IGF、催乳素以及胰岛素信号通路的重要调控因子,这些激素与生长、泌乳、新陈代谢密切相关<sup>[17-19]</sup>。STAT5b 可以通过 PRL 信号途径促进泌乳,还可通过 GH 信号途径参与细胞、组织及机体的生长和发育调控。

Klover 等<sup>[20]</sup>研究表明,STAT5b 是小鼠骨骼肌出生后的正常生长必要的转录因子;STAT5b 基因敲除的雄性小鼠体重降低,雌性小鼠瘦肉重降低,脂肪重不受影响。STAT5b 在人的生长发

收稿日期:2014-05-09

基金项目:黑龙江省农业科技创新工程青年基金资助项目(2012QN025)

第一作者简介:赵秀华(1979-),女,内蒙古呼伦贝尔市人,博士,助理研究员,从事家禽遗传育种的研究。E-mail: yzzxb\_007@163.com。

育中扮演重要的角色,当 *STAT5b* 基因发生突变,人出生后的生长受到严重阻滞并伴有肺炎等免疫疾病的发生<sup>[21]</sup>。研究表明,具有活性的 *STAT5b* 可通过 *PPAR $\gamma$*  的介导进而促进脂肪细胞的分化和生成<sup>[22]</sup>。

#### 4 *STAT5b* 的表达、多态及遗传效应研究

##### 4.1 *STAT5b* 的表达情况

*STAT5b* 最初是在绵羊的乳腺中被分离到的,后在人、小鼠、大鼠的乳腺、肝脏等组织器官中都能检测到 *STAT5b* 的表达。Liu 等<sup>[23]</sup> 在小鼠的肝脏、肌肉和乳腺中均检测到 *STAT5b* 的表达,而且在肌肉中表达较高。Azame 等<sup>[24]</sup> 在鼠类的肝脏、肾脏和肌肉中检测到 *STAT5b* 表达存在差异。Wakao 等<sup>[25]</sup> 在泌乳绵羊的乳腺组织中检测到 *STAT5b*,同时发现在卵巢、胸腺、脾脏、肾脏、肺、肌肉和肾上腺中均有 *STAT5b* mRNA 的表达。*STAT5b* 基因不仅在哺乳动物的组织中有广泛的表达,在鱼类的组织中表达也很丰富。Sung 等<sup>[26]</sup> 在成年河豚的脑、腮、肠、肝脏、肾脏和睾丸中检测到 *STAT5b*。

*STAT5b* 不仅在不同动物、不同组织中表达存在差异,在同一动物的不同生理时期 *STAT5b* mRNA 表达水平也存在差异。Nakasato 等<sup>[27]</sup> 研究表明,在小鼠着床前胚胎发育过程中 *STAT5b* mRNA 表达水平不同,从 M II 期到 4 细胞时期 *STAT5b* mRNA 的表达量降低 70%,从 4 细胞期到胚泡期其表达量增加 20 倍。Grdovi 等<sup>[28]</sup> 对大鼠不同生长阶段肝脏中 *STAT5b* 的表达水平进行研究,结果表明与出生后和成年期大鼠比较,在大鼠胎儿期肝脏中 *STAT5b* 表达量最高。

##### 4.2 *STAT5b* 基因的多态性及其遗传效应

*STAT5b* 基因的多态及其遗传效应的研究已有大量研究报道,但主要集中在对人体的研究。Kofoed 等<sup>[21]</sup> 在 2003 年第一次检测到 *STAT5b* 基因的突变,在 16 岁少女的 *STAT5b* 基因外显子 15 中发现一处突变(G1888C),突变个体生长阻滞并伴有肺炎并发症。Hwa 等<sup>[29]</sup> 在人的 *STAT5b* 基因外显子 13 和内含子 13 的接头处发现一个新的突变,该突变与生长激素不敏感症有关。Pugliese-Pires 等<sup>[30]</sup> 也在人的 *STAT5b* 基因中检测到与生长激素不敏感症有关的突变,突变个体患有严重的高催乳素血症和免疫机能障碍。Peng 等<sup>[31]</sup> 在中国汉族群体的 *STAT5b* 基因外显子 1 中检测到一处突变(rs6503691 C/T),rs6503691 T 等位基因和 CT/TT 基因型个体患扩张性心肌病的机率大大增加,表明该遗传突变

与扩张性心肌病相关。在其它动物中,关于 *STAT5b* 基因多态和遗传效应的研究较少。He 等<sup>[32]</sup> 以中国荷斯坦奶牛为研究对象,在 *STAT5b* 基因检测到一个突变(g. 31562 T>C),该突变对荷斯坦奶牛的产奶量和乳蛋白量有显著影响。Ou 等<sup>[33]</sup> 在北京油鸡 *STAT5b* 基因中检测到 3 个突变(C-1591T、G-250A 和 G-110C),*STAT5b* 基因的 5'调控区发现的 3 个突变对北京油鸡的 8 周龄体重和开产日龄具有显著影响( $P<0.05$ )。可见,禽类 *STAT5b* 基因的研究有待进一步开展,这对家禽的育种工作具有重要的指导意义。

综上所述,*STAT5b* 作为多种细胞因子和激素的底物,不仅在生理活动中有着广泛的作用,还与动物的生长发育以及一些疾病的发生密切相关,因此有着很广阔的研究和开发前景。

#### 参考文献:

- [1] Darnell J E. STATs and gene regulation[J]. Science, 1997, 277(5332): 1630-1635.
- [2] Levy D E, Darnell J E. Stats: transcriptional control and biological impact[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(9): 651-662.
- [3] Wakao H, Gouilleux F, Groner B. Mammary gland factor(MGF) is a novel member of the cytokine regulated transcription factor gene family and confers the prolactin response[J]. EMBO J, 1994, 13(9): 2182-2191.
- [4] Crispi S, Sanzari E, Monfregola J, et al. Characterization of the human *STAT5A* and *STAT5B* promoters: evidence of a positive and negative mechanism of transcriptional regulation[J]. FEBS Lett, 2004, 562(1-3): 27-34.
- [5] Chen K - S, Paladugu A, Aldaz C M, et al. Cloning and chromosomal localization of the rat *Stat5* and *Y $\gamma$ 1* genes[J]. Cytogenet Cell Genet, 1996, 74(4): 277-280.
- [6] Copeland N G, Gilbert D J, Schindler C, et al. Distribution of the mammalian *Stat* gene family in mouse chromosomes[J]. Genomics, 1995, 29(1): 225-228.
- [7] Seyfert H, Pitra C, Meyer L R, et al. Molecular characterization of *STAT5A* and *STAT5B* encoding genes reveals extended intragenic sequence homogeneity in cattle and mouse and different degrees of divergent evolution of various domains[J]. J Mol Evol, 2000, 50(6): 550-561.
- [8] Ballester M, Sardina M T, Folch J M. Polymorphism and chromosomal localization of the porcine signal transducer and activator of transcription 5B gene (*STAT5B*) [J]. J Anim Breed Genet, 2006, 123(4): 284-287.
- [9] Hoey T, Schindler U. STAT structure and function in signaling[J]. Curr Opin Genet Dev, 1998, 8(5): 582-587.
- [10] Ihle J N. STATs: signal transducers and activators of transcription[J]. Cell, 1996, 84(3): 331-334.
- [11] Koch C A, Anderson D, Moran M F, et al. SH2 and SH3 domains: elements that control interactions of cytoplasmic signaling proteins[J]. Science, 1991, 252: 668-674.
- [12] 焦新福. STAT 蛋白的结构、功能及其在信号传导中的作用[J]. 国外医学遗传学分册, 1999, 22(4): 169-173.

- [13] Ambrosio R, Fimiani G, Monfregola J, et al. The structure of human STAT5A and B genes reveals two regions of nearly identical sequence and an alternative tissue specific STAT5B promoter[J]. *Gene*, 2002, 285(1-2): 311-318.
- [14] Miyoshi K, Cui Y, Riedlinger G, et al. Structure of the mouse Stat3/5 locus: evolution from *Drosophila* to zebrafish to mouse[J]. *Genomics*, 2001, 71(2): 150-155.
- [15] Kieslinger M, Woldman I, Moriggl R, et al. Antiapoptotic activity of Stat5 required during terminal stages of myeloid differentiation[J]. *Genes Dev*, 2000, 14: 232-244.
- [16] 王念鸿. 新的胰岛素信号分子——STAT5b[J]. *国外医学内分泌学分册*, 2005, 25(6): 406-408.
- [17] Bachelot A, Binart N. Reproductive role of prolactin[J]. *Reproduction*, 2007, 133(2): 361-369.
- [18] Pilecka I, Whatmore A, Hooft van Huijsduijnen R, et al. Growth hormone signaling: Sprouting links between pathways, human genetics and therapeutic options[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2007, 18(1): 12-18.
- [19] Hennighausen L, Robinson G W. Interpretation of cytokine signaling through the transcription factors STAT5A and STAT5B[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(6): 711-721.
- [20] Klofer P, Hennighausen L. Postnatal body growth is dependent on the transcription factors signal transducers and activators of transcription 5a/b in muscle: a role for autocrine/paracrine insulin-like growth factor I [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(4): 1489-1497.
- [21] Kofoed E M, Hwa V, Little B, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(12): 1139-1147.
- [22] Wakao H, Wakao R, Oda A, et al. Constitutively active Stat5A and Stat5B promote adipogenesis [J]. *Environ Health Prev Med*, 2011, 16(4): 247-252.
- [23] Liu X, Robinson G W, Wagner K U, et al. Cloning and expression of Stat5 and an additional homologue(Stat5b) involved in prolactin signal transduction in mouse mammary tissue[J]. *Pro Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(19): 8831-8835.
- [24] Azam M, Erdjument-Bromage H, Kreider B L, et al. Interleukin-3 signals through multiple isoforms of Stat5[J]. *EMBO J*, 1995, 14: 1402-1411.
- [25] Wakao H, Gouilleux F, Groner B. Mammary gland factor(MGF) is a novel member of the cytokine regulated transcription factor gene family and confers the prolactin response[J]. *EMBO J*, 1994, 13(9): 2182-2191.
- [26] Sung S C, Fan T J, Chou C M, et al. Genomic structure, expression and characterization of a STAT5 homologue from pufferfish(*Tetraodon fluviatilis*)[J]. *Eur J Biochem*, 2003, 270: 239-252.
- [27] Nakasato M, Shirakura Y, Ooga M, et al. Involvement of the STAT5 signaling pathway in the regulation of mouse preimplantation development[J]. *Biology of reproduction*, 2006, 75: 508-517.
- [28] Grdović N, Vidaković M, Arambašić G, et al. STAT3 and STAT5b expression during rat liver development and acute phase response[J]. *Arch Biol Sci*, 2007, 59(3): 45-46.
- [29] Haw V, Camacho-Hübner C, Little B M, et al. Growth hormone insensitivity and severe short stature in siblings: a novel mutation at the exon 13-intron 13 junction of the STAT5b gene[J]. *Horm Res*, 2007, 68(5): 218-224.
- [30] Pugliese-Pires P N, Tonelli C A, Dora J M, et al. A novel STAT5B mutation causing GH insensitivity syndrome associated with hyperprolactinemia and immune dysfunction in two male siblings[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2010, 163: 349-355.
- [31] Peng Y, Zhou B, Wang Y Y, et al. Association between polymorphisms in the signal transducer and activator of transcription and dilated cardiomyopathy in the Chinese Han population[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 360(1-2): 197-203.
- [32] He Y, Chu Q, Ma P, et al. Association of bovine CD4 and STAT5b single nucleotide polymorphisms with somatic cell scores and milk production traits in Chinese Holsteins[J]. *J Dairy Res*, 2011, 25: 1-8.
- [33] Ou J T, Tang S Q, Sun D X, et al. Polymorphisms of three neuroendocrine-correlated genes associated with growth and reproductive traits in the chicken[J]. *Poult Sci*, 2009, 88(4): 722-727.

## Research Progress on Signal Transducers and Activators of Transcription *STAT5b* Gene

ZHAO Xiu-hua, LI Man-yu, XU Shan-shan, LIU Guo-jun

(Animal Husbandry Research Institute of Heilongjiang Academy of Agricultural Sciences, Harbin, Heilongjiang 150086)

**Abstract:** Signal transducers and activators of transcription 5b(STAT5b) is an important member of STATs family that involved in the signal transduction pathways of numerous cytokines, growth factors and hormones. STAT5b has many biological functions in growth, reproduction, lactation and metabolism of animals. In order to have a comprehensive understanding for STAT5b and *STAT5b* gene, a lot of references were consulted introducing the mapping of *STAT5b* gene, as well as the structure, biological functions, developmental expression and polymorphism, genetic effect of *STAT5b* gene has a bright prospect in aspect of animal production.

**Key words:** STAT5b; *STAT5b* gene; production performance