

Krüppel 样因子 7 (KLF7) 生物学功能研究进展 *

孙婴宁^{1)**} 王维禹¹⁾ 张志威²⁾ 邵淑丽¹⁾ 李波¹⁾ 王宁³⁾

(¹⁾ 齐齐哈尔大学生命科学与农林学院, 齐齐哈尔 161000; (²⁾ 石河子大学医学院, 石河子 832000;

(³⁾ 东北农业大学动物科学技术学院, 哈尔滨 150030)

摘要 Krüppel 样因子 7(Krüppel-like factor 7, KLF7)是 Sp1 样或 Krüppel 样转录因子家族(specificity protein/Krüppel-like factor, SP/KLF)成员, 在多种生物学过程中发挥重要作用, 该基因完全敲除小鼠出生时大部分死亡。KLF7 是肥胖症、II 型糖尿病、心血管疾病、癌症、面部发育异常、氧化磷酸化缺陷和 I 型自身免疫性胰腺炎等疾病的相关基因。功能分析显示, KLF7 是神经系统发育和脂肪形成的关键因子, 同时也在肌肉再生和造血作用中发挥功能。在 SP/KLF 家族中, KLF7 研究相对较少, 大部分作用机制尚不清楚。本文从结构和功能方面详述了 KLF7 的最新研究进展, 为其和 KLFs 家族深入研究提供重要的科学依据。

关键词 Krüppel 样因子 7(KLF7), 转录因子, 神经系统, 脂肪形成, II 型糖尿病

学科分类号 Q2, Q4, Q75

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0155

Sp1 样蛋白(Sp1-like proteins)和 KLFs 转录因子(Krüppel-like factors, KLFs)羧基端都具有 3 个高度相似的 C2H2 锌指结构, 因此统称为 Sp1 样或 Krüppel 样转录因子家族(specificity protein/Krüppel-like factor, SP/KLF)^[1]。该家族成员在细胞增殖、分化、凋亡和发育等多种生物学过程中发挥重要作用。Krüppel 样因子 7(Krüppel-like factor 7, KLF7)是 SP/KLF 家族的一个成员, 在成体各组织中低水平广泛表达, 因此又称 UKLF(ubiquitous Krüppel-like factor)^[2]。98.5%的 KLF7 完全敲除小鼠在出生 3 天内死亡, 表现为胃中缺少奶水、呼吸浅慢、发绀、对疼痛刺激不敏感、嗅球发育不全^[3]。功能研究表明, KLF7 在神经系统发育和脂肪形成等过程中发挥重要作用, 是多种疾病的相关基因。近 2 年研究显示, KLF7 还参与许多新的生物学过程, 例如, 抑制肌肉再生^[4]、介导肥胖引起的脂肪组织炎症反应^[5]、参与直肠癌放化疗康复^[6]、调控氧化磷酸化通路^[7]、促进外周神经轴突再生^[8-10]等等。KLFs 家族成员常协同发挥作用, 本文针对 KLF7 的结构和生物学功能进行综述, 为该基因以及 KLFs 家族其他成员的深入研究提供基础和新的思路。在 SP/KLF 家族成员中, KLF7 的研究较少,

很多功能和机制都不明确, 急需更多研究来揭示其在各组织的重要作用, 完善相关疾病的发生机制, 为疾病治疗提供新的切入点。

1 KLF7 结构概述

人类(*Homo sapiens*)KLF7 基因编码序列全长 909 bp(NM_003709.2), 与小鼠(*Mus musculus*)相似性为 97%, 编码 302 个氨基酸(NP_003700.1)^[2]。KLF7 氨基酸序列在各物种间的同源性普遍很高, 比较 KLF7 氨基酸序列在 21 个物种间的同源性发现, 除海胆(*Strongylocentrotus purpuratus*)外, 其余 20 个物种两两比对均大于 60%。鸟类之间大于 90%, 鸟类与哺乳动物之间大于 70%^[11]。较高的同源性提示 KLF7 在不同的物种中可能具有相似的功能。

转录因子 KLF7 具有核定位序列(nuclear localization sequence, NLS), 能够与入核载体结

* 国家自然科学基金资助项目(31402061)。

** 通讯联系人。

Tel: 13796882551, E-mail: yingningsun@163.com

收稿日期: 2017-04-24, 接受日期: 2017-08-21

合, 通过核孔复合体运送至细胞核. KLF7 蛋白羧基端具有保守的 3 个 C2H2 型锌指结构域^[11], 可以结合靶 DNA 的 CACCC 基序或富含 GC 的序列,

调控靶基因表达. 氨基端的酸性结构域和中间的丝氨酸富集疏水结构域是转录激活域^[2], 可以激活转录(图 1).

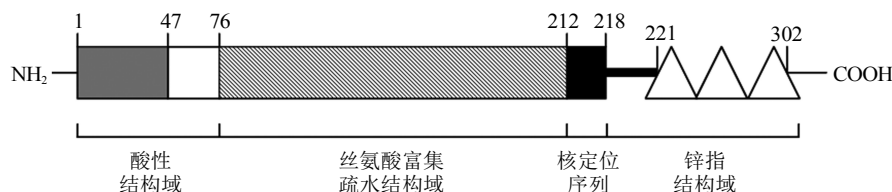


Fig. 1 Schematic representation of human KLF7 (modified from reference [2])

图 1 人 KLF7 蛋白结构示意图(根据参考文献[2]修改)

2 KLF7 的功能

2.1 KLF7 与神经系统发育

KLF7 是神经系统发育的关键因子. 2001 年, Laub 等^[12]首次发现了 KLF7 在神经系统发育中的作用(图 2), 在小鼠发育和成熟的神经系统中, *KLF7* 出现了三个阶段不同部位的独立表达特性(胚胎形态建成时期的脊索、出生后的脑皮层、成体的小鼠脑和背根神经节), 提示 KLF7 可能参与哺乳动物神经系统多个进程并发挥重要功能. 在斑马鱼大脑发育过程中, *KLF7* 在嗅球、间脑、背部丘脑和后脑中高表达^[13], 而在大脑成熟阶段, *KLF7* 在丘脑、下丘脑、端脑、嗅核、视核、运动核等部位高表达^[14], 这些研究进一步提示 KLF7 在脊索动物神经系统中发挥多重作用. 目前已明确 KLF7 能促进轴突生长, 并影响有丝分裂后期和成熟阶段一些神经元亚型的分化.

KLF7 促进神经元轴突的生长. KLF7 能够结合在周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, *CDKN1A/P21*)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1B (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B, *CDKN1B/P27*)的近端启动子区, 促进其表达. *Klf7*^{-/-}小鼠 *P21* 和 *P27* 表达显著低于野生型, 而且视觉和嗅觉神经系统、大脑皮层、海马体和萎缩的海马体中, 轴突的生长都受到影响^[13, 15], 结合 *P21* 和 *P27* 能够调控细胞骨架动态变化, 提示 KLF7 促进轴突生长和神经元形态建成至少是通过促进 *P21* 和 *P27* 的表达实现的^[3]. 另外, KLF7 发挥作用还

需辅助因子 FBXO38 的参与^[16-17]. 小鼠 FBXO38 通过 F-box 模序与 KLF7 蛋白的亮氨酸拉链结构域(第 59~119 位氨基酸残基)发生互作, 形成 KLF7-FBXO38 复合物, 增强 KLF7 对 *P21* 的调控作用^[16](图 3). Sumner 等^[18]进一步验证了 KLF7-FBXO38 对轴突生长的影响. 脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophies, SMAs)是运动神经元病的一种, *FBXO38* 的一个 SNP c.616T>C (p.Cys206Arg) 与该疾病相关. 突变 *FBXO38* (p.Cys206Arg) 不会影响其与 KLF7 结合, 但会导致 KLF7 不能结合下游的 *P21* 基因, 进而影响神经元轴突生长和维持. KLF7 能够促进轴突生长^[12], 而且在受损的神经细胞中表达量下降^[19], 提示在这类细胞中过表达 *KLF7* 可能促进轴突再生. Blackmore 等^[19]的研究证实了这一点, 在大脑皮层神经元细胞和成年小鼠的皮质脊髓束中过表达 *KLF7* 能促进轴突再生和神经元修复^[19]. 同样, KLF7 在外周神经系统中也发挥这一作用. 2016 年, Wang 等^[10]对 C57BL/6 小鼠坐骨神经缺损模型采用脱细胞异体神经支架(acellular nerve allograft, ANA)进行桥接修复, 通过腺病毒注射在小鼠体内过表达 *KLF7*, 发现注射 4 周后, 过表达 *KLF7* 显著促进了轴突再生、髓鞘形成和运动神经元功能恢复. 2017 年, 该研究组^[9]在 Schwann 细胞(SCs)中过表达 *KLF7* 后, 对小鼠进行同种异体物移植, 结果显示, 移植了过表达 *KLF7* 的 SCs 细胞小鼠神经损伤得到恢复, 提示 *KLF7*-SCs 可作为治疗神经损伤的一个新策略. 同年, Wang 等^[8]发现 KLF7 对脊神经损伤的修复作用可被硫酸软骨素蛋白多糖抑制(图 2).

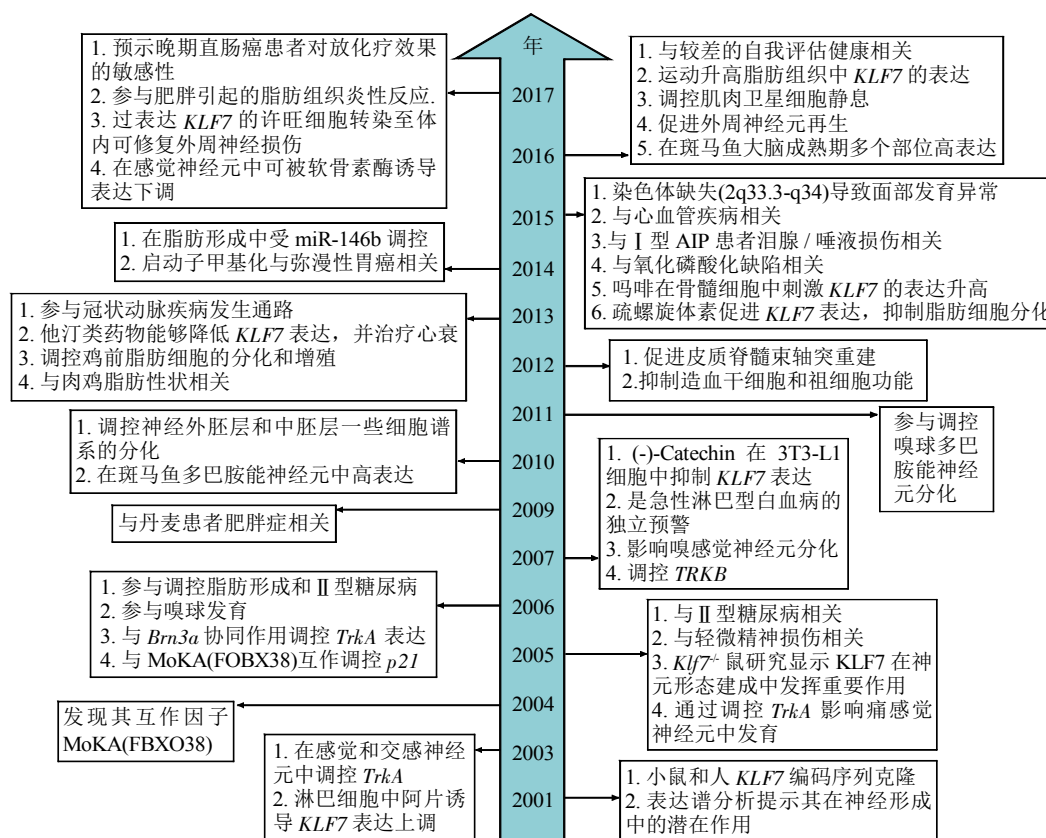


Fig. 2 Timeline of KLF7 discoveries

图 2 KLF7 研究时间轴

KLF7 参与痛觉神经元发育和存活. 早期研究显示, *KLF7* 在小鼠成体的背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)高表达^[13], 提示 *KLF7* 可能在感觉神经元中发挥作用. *TRKA* 是神经生长因子(nerve growth factor, NGF)受体, 在感觉和交感神经元分化和存活中发挥重要功能^[20]. *KLF7* 可以直接作用于 *TRKA* 的近端启动子区, 促进其表达^[15]. 体内研究显示, *Klf7*^{-/-} 小鼠对疼痛刺激反应不敏感, 并且其痛觉神经元中 *TRKA* 的表达量显著低于野生型, 导致依赖 *TRKA* 的 NGF 不能正常供给, 引起痛觉神经元细胞凋亡^[15], 说明 *KLF7* 可能通过调控 *TRKA* 表达来影响痛觉神经元的发育和存活. 在体外培养的痛觉神经元细胞中, *KLF7* 促进 *TRKA* 的表达需要与大脑 - 特定同源框 /POU 结构域蛋白质 3A(brain-specific homeobox/POU domain protein 3A, BRN3A)协同作用(图 3)^[21]. 除了 *TRKA*, *KLF7* 还调控另一个 *TRK* 家族成员 - 原肌球蛋白受体激酶 B(tropomyosin receptor kinase A, *TRKB*)表达. 电

泳迁移率变动分析(electrophoretic mobility shift assay, EMSA)、染色质免疫共沉淀(chromatin immunoprecipitation, ChIP)和启动子荧光素酶报告基因活性分析显示, *KLF7* 能够与 *TRKB* 启动子上的 *TRKB* Ca²⁺ 反应元件 3 (*TRKB* Ca²⁺ response element 3, *TCaRE3*)结合并增强 *TRKB* 的表达^[22](图 3). *TRKB* 是脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)受体, BDNF/*TRKB* 通路参与神经元存活和分化、轴突生长和突触发生, 但 *KLF7* 对 *TRKB* 的调控作用是否影响上述过程仍需深入研究.

KLF7 参与嗅感觉神经元(olfactory sensory neuron, OSN)发育. 在 OSN 中, *KLF7* 在小鼠胚胎形态建成过程高表达^[23], 提示其可能参与 OSN 的发育. 敲除鼠的研究证实了这一点, *Klf7*^{-/-} 小鼠 OSN 的轴突生长受阻, 细胞形态受到影响^[23], 而且 OSN 特异性标志基因 - 嗅觉标志蛋白(olfactory marker protein, OMP)和细胞黏着分子 *L1* (L1 cell

adhesion molecular, *L1*)等基因表达量显著低于野生型^[24]. EMSA、ChIP 和荧光素酶报告基因分析发现, KLF7 能结合 *OMP* 和 *L1* 的近端启动子区, 并调控其表达(图 3). 芯片分析发现, *Klf7*^{-/-} 小鼠 OSN 中一些基因的表达与野生型相比差异显著,

这些基因参与细胞骨架动态变化、细胞黏着和轴突生长^[24], 提示 KLF7 可以通过影响 *OMP* 和 *L1* 等一些基因的表达来调控 OSN 发育. 另外, *Klf7*^{-/-} 小鼠 OSN 缺陷发育也导致外周神经支配不全, 进而影响嗅球发育^[23].

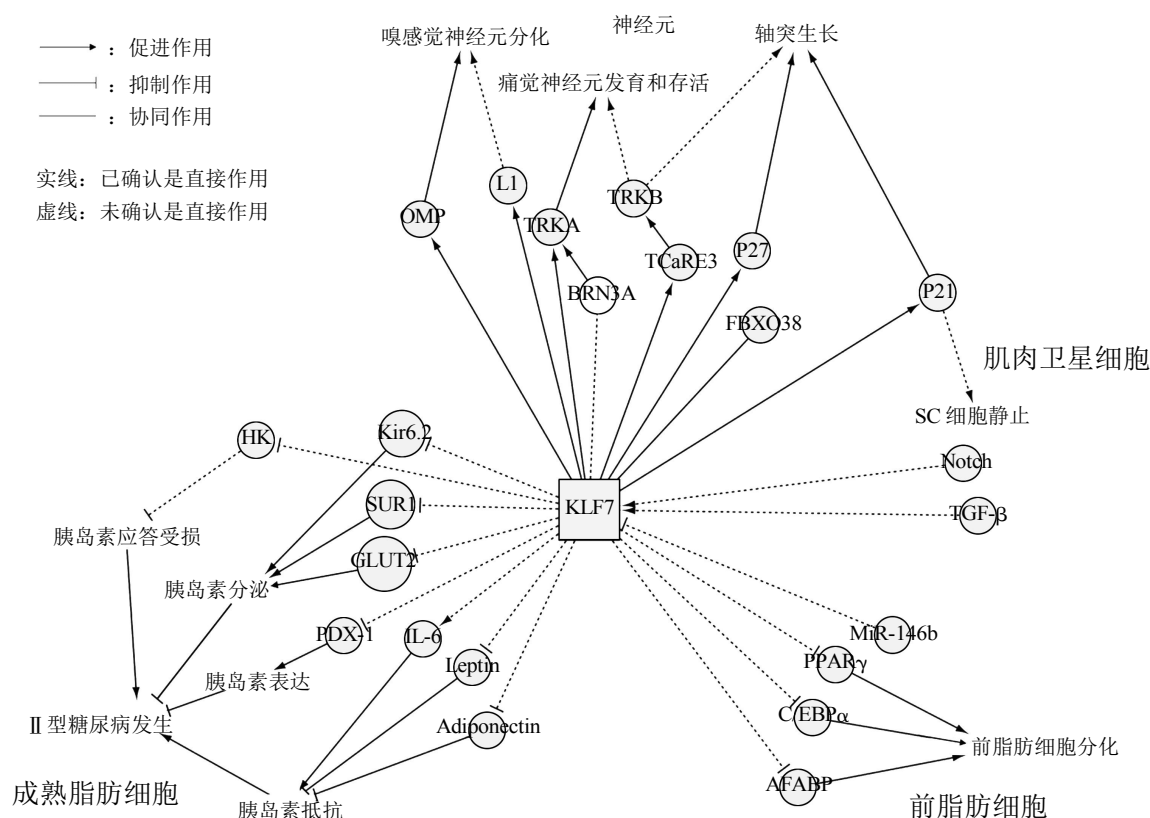


Fig. 3 Target genes and biological functions of KLF7

图 3 KLF7 的靶基因与生物学功能

KLF7 参与嗅球多巴胺(dopamine, DA)能神经元发育. 表达分析显示, *KLF7* 在斑马鱼嗅球和间脑的 DA 神经元发育末期和成熟阶段高表达^[13], 提示 KLF7 可能调控其终末端分化和功能维持. 哺乳动物研究发现, 过表达 *KLF7* 能够促进多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, *DAT*)启动子的报告基因活性. 此外, *Klf7*^{-/-} 小鼠嗅球和中脑 DA 神经元中酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, *TH*)和 *DAT* 的转录水平显著下降^[25], 这两个蛋白分别在 DA 的合成和运输中发挥重要作用, 因此 *KLF7* 缺失可能导致 DA 神经元损伤和 DA 的分泌异常. DA 能够促进交感神经释放去甲肾上腺素(noradrenaline, NA), 因此 DA 的分泌异常将影响 NA 释放, 进而诱发相关疾病. 此外, 2015 年 Oren 等^[26]发现, 吗

啡会结合 μ 阿片受体(mu-opioid receptor, MOR), 刺激 *KLF7* 表达量上升, 随后引起 17 种注射吗啡后的特征出现, 提示 KLF7 在 MOR 下游发挥作用, 但 KLF7 是否介导阿片类药物影响 DA 分泌还有待研究.

2.2 KLF7 与脂肪形成及肥胖相关疾病

基因多态性和关联分析显示, *KLF7* 是糖尿病和肥胖症的相关基因. *KLF7* 的 SNP(rs2302870)与日本人群的 II 型糖尿病相关, 是该病的候选基因^[27]. 丹麦肥胖人群 *KLF7* 基因启动子区 SNP(rs7568369)与肥胖性状相关, 但日本人群的 SNP(rs2302870)在丹麦人群中并未得到证实^[28]. 2016 年, GWAS 分析显示, 英国 111 749 个调查样本中, 较差的自我评估健康(相关疾病包括 II 型糖尿病和肥胖)与 13

个 SNP 位点相关, 其中 2 号染色体 *KLF7* 附近的 SNP(rs2360675) 分值最高^[29]. 鸡 *KLF7* 编码区多态性分析显示, 在第八世代东北农业大学肉鸡高、低脂双向选择品系中, 编码区的 1 个 SNP 与血浆中极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL) 含量、腹脂重等脂肪性状相关^[11](图 2). 上述研究提示, *KLF7* 可能在脂肪组织中发挥重要作用.

体外研究证实, *KLF7* 是哺乳动物脂肪细胞分化的负调控因子. 在鼠 3T3-L1 前脂肪细胞诱导分化早期 *KLF7* 高表达, 然后下调, 再逐渐回升^[30], 提示其负调控前脂肪细胞分化. 过表达 *KLF7* 会导致人和鼠的前脂肪细胞分化受阻, 而且过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor, *PPAR* γ)、CCAAT/ 增强子结合蛋白 α (CCAAT enhancer binding protein, *C/EBP* α) 和脂肪酸结合蛋白 (adipocyte fatty acid binding protein, *A FABP*) 等分化关键因子的表达下降, 提示 *KLF7* 可能通过下调这些因子的表达来抑制前脂肪细胞分化^[30]. 一些因素可以通过改变 *KLF7* 表达来影响前脂肪细胞分化. 2015 年, Matsuo 等^[31]发现一种大环内脂物——疏螺旋体素(borrelidin)可以促进 *KLF7*、*GATA3* 等的表达, 并且抑制前脂肪细胞分化. 2016 年, Shen 等^[32]发现, 激烈运动可以促进小鼠白色脂肪组织中 *KLF7* 等负调控脂肪细胞分化因子的表达. MiR-146b 能靶向下调 *KLF7* 表达, 进而抑制人内脏脂肪细胞增殖, 促进其分化(图 3)^[33]. 定向分化中的研究显示, *Klf7*^{-/-} 小鼠胚胎成纤维细胞向脂肪细胞分化受阻, 而向骨细胞分化增强^[34], 提示 *KLF7* 在定向分化中也发挥作用. 但大部分敲除鼠出生后死亡^[23], 无法开展体内研究. 与哺乳动物相一致, 鸟类 *KLF7* 也能促进体外培养的前脂肪细胞增殖, 抑制分化^[35]. 然而无论哺乳动物还是鸟类, *KLF7* 在脂肪组织的作用研究都是在体外开展的, 体内的功能和机制还不清楚. 鉴于 *KLF7* 完全敲除小鼠难以存活, 有必要开展脂肪组织特异性敲除小鼠研究.

KLF7 在成熟脂肪细胞中同样高表达, 提示其在该细胞中也发挥功能. 2017 年, Wang 等^[5]检测了内脏脂肪组织 *KLF7* 的表达情况, 结果显示在 10 周龄高脂肪饲喂小鼠和成年维吾尔族肥胖人群中 *KLF7* 的表达量均显著高于对照组, 而且 *KLF7* 与白介素(interleukin-6, *IL-6*) 等炎症因子的表达量正相关, 提示 *KLF7* 可能介导肥胖引起的脂肪组织炎症反应. 在成熟脂肪细胞中过表达 *KLF7*, 对

PPAR γ 和 *A FABP* 的表达没有影响, 但会导致一些脂肪细胞因子表达改变, 例如炎症因子 *IL-6* 表达升高, 脂联素(adiponectin)和瘦素(leptin)表达下降, 说明过多的 *KLF7* 有可能造成胰岛素抵抗^[30]. 绿茶中的多酚 - 儿茶素[(-)-catechin]能够通过抑制 *KLF7* 的表达, 提高 *Adiponectin* 的表达量, 从而改善脂肪细胞的胰岛素敏感性^[36]. 另外, 在成熟脂肪细胞中过表达 *KLF7*, 会降低胰岛素启动子因子 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1, *PDX-1*) 的活性, 抑制胰岛素表达, 还能降低葡萄糖转运蛋白 2 (glucose transporter type 2, *GLUT2*)、磺脲类药物受体 1 (sulfonylurea receptor1, *SUR1*) 和内向整流钾通道(*Kir6.2*) 的表达, 抑制葡萄糖诱导胰腺细胞分泌胰岛素. 此外, 过表达 *KLF7* 还能降低骨骼肌细胞中己糖激酶(hexokinase, *HK*) 的表达, 因为在 II 型糖尿病患者的骨骼肌中 *HK* 的表达和活性低于正常人群, 所以 *HK* 降低可能导致胰岛素应答受损^[30]. 上述异常改变最终导致 II 型糖尿病的发生(图 3). 另外, 过量的 *KLF7* 会抑制瘦素等基因表达, 可能是其导致肥胖发生的原因之一. *KLF7* 在神经系统表达改变也可能导致 II 型糖尿病发生, 过多的 *KLF7* 通过影响大脑分泌 DA 来促进交感神经分泌 NA, 进而升高血糖, 最终导致 II 型糖尿病发生.

2.3 *KLF7* 与心血管疾病

KLF7 是心血管疾病的相关基因. Vangala 等^[37]选择了 31 个与心血管疾病相关的标志基因, 预测它们启动子区转录因子结合位点, 筛选出 211 个转录因子, 检测这些转录因子在患者和正常人群的血液中是否差异表达, 最后确定 *KLF7* 等 5 个基因在调控冠状动脉疾病发生上起核心作用. 心衰患者的基因芯片分析结果显示, 他汀类药物能够降低心室中 *KLF7* 的表达, 并对心衰有治疗作用^[38]. 2015 年, Makeeva 等^[39]对同患多病的遗传变异关联分析发现, *KLF7* 等 9 个基因的 14 个遗传变异与心脑血管疾病相关. 目前, *KLF7* 参与心血管疾病发生的机制仍不清楚, 综合各方面的研究数据, 本文作者推测, 一是与 *KLF7* 在心肌中的作用有关, 有研究发现, 在胚胎干细胞向心肌细胞谱系分化过程中干扰 *KLF7*, 分化的心肌数量显著减少, 提示 *KLF7* 能促进胚胎干细胞向心肌细胞分化^[34]. 二是与 *KLF7* 在脂肪组织的作用有关, 在成熟脂肪细胞中, 过表达 *KLF7* 能够改变炎症因子 *IL-6* 和脂肪细胞因子瘦素的表达, 这两个因子都参与心血管疾病相关的信号通路过程. 三是与 *KLF7* 在神经系统中

的作用有关, KLF7 能够影响 DA 的分泌^[25], 而 DA 促进交感神经释放 NA, NA 分泌失常则会引起一系列心血管疾病.

2.4 KLF7 与肌肉发育

早期研究发现, 果蝇的 *krüppel* 蛋白(KLFs 的同源物)在胚胎形成阶段能够决定肌肉生成^[40]. 近年来, 越来越多的报道显示, KLFs 家族成员在肌肉组织中发挥功能^[41]. 尽管一系列研究发现 KLF7 与心血管生物学相关^[37-38, 42], 但其在肌肉中的作用仍了解不多. KLF7 可以促进体外培养的胚胎干细胞向心肌细胞分化^[34]. 此外 *KLF7* 在骨骼肌细胞中高表达^[30], 提示其在骨骼肌细胞中也发挥作用. 近期研究显示, KLF7 还参与抑制肌肉再生^[4]. 在没有刺激时, 肌肉卫星细胞(retaining muscle stem satellite cell, SC cell)保持有丝分裂静止, 而当刺激发生时, SC 细胞进行不对称分裂, 形成自我更新细胞, 同时产生生肌细胞, 进行肌肉再生^[43]. 2016 年, Wang 等^[4]发现, *KLF7* 在 SC 细胞的静止期高表达, 而且 *KLF7* 缺失能够促进 SC 细胞活化, 表明 KLF7 对维持 SC 细胞静止起到一定作用. 机制研究发现, KLF7 介导 TGF- β 通路和 Notch 信号通路引起的 SC 细胞静止, 在 KLF7 发挥作用时, 需要 Lys227 或者 Lys231 乙酰化修饰, 修饰后的 KLF7 能够结合并调控 *P21* 的表达, 维持 SC 细胞静止(图 3). 但是, 由于 *KLF7* 在 SC 细胞活化后表达量下降, 在肌源性分化中, 干扰 *KLF7* 并未降低 *P21* 表达, KLF7 在肌源性分化中的作用及其与 *P21* 的关系尚有待进一步研究.

2.5 KLF7 与造血作用

对 187 个急性粒细胞白血病患者检测发现, 愈后的第 19 天, 99 个患者体内 *KLF7* 的表达量升高, 并且发现 *KLF7* 高表达是该疾病复发的独立预警^[44]. 此外, 慢性髓细胞白血病患者骨髓细胞中 *KLF7* 表达量是正常人的 5.5 倍^[45], 提示 KLF7 可能在造血系统中发挥作用. 过表达 *KLF7* 会显著抑制髓系祖细胞生长(短期和中期都不能恢复), 抑制髓系祖细胞向定向造血干细胞和淋巴祖细胞分化, 还能促进 T 细胞的储备、增加早期胸腺细胞的存活, 但这些作用并非通过调控 *P21* 完成^[46]. KLF7 对正常造血干细胞和祖细胞的功能并不是必需的, 但是在淋巴型白血病中高表达, 能够抑制骨髓细胞增殖, 促进早期胸腺细胞存活^[46]. 2015 年, Oren 等^[26]发现骨髓中注射吗啡之后, *KLF7* 表达升高, 进而影响一些基因的表达, 这些基因可以启动骨髓细胞的分

化. 这些研究表明 KLF7 增多可以促进骨髓细胞分化, 抑制骨髓细胞增殖.

2.6 其他功能

基因多态性分析和关联分析显示, *KLF7* 是 I 型自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)患者泪腺/唾液腺损伤性状的相关基因. 2015 年, Oguchi 等^[47]发现, 在 50 个有损伤性状的患者中, SNPrs2284932 位点 C 等位基因的出现频率远高于 53 个无损伤患者, 提示 *KLF7* 是 I 型 AIP 患者泪腺/唾液腺损伤的候选基因, 另外, 损伤和非损伤患者的 IgG 和 Ig4 数值差异显著, 提示 KLF7 可能在免疫系统中发挥作用. 淋巴细胞中注入吗啡, 可以增强 *KLF7* 表达, 促进淋巴细胞的增殖^[48]. 结合 KLF7 可以促进 T 细胞的储备, 可以推测 KLF7 可能至少通过促进免疫细胞增殖来参与免疫系统发育. 但 KLF7 在免疫系统中的作用及其机制尚需进一步研究.

遗传分析显示, Jang 孤独症-瑞特综合征患者染色体 *KLF7* 部位(2q34)缺失, 这些患者面部发育异常^[49-50]. 本实验室 ChIP-seq 分析同样发现, 鸡 *KLF7* 的靶基因参与面部发育过程, 提示 KLF7 可能参与调控哺乳动物和鸟类的面部发育, 但相关功能研究有待进一步开展.

对瘢痕增生家系 5 个个体(4 例患者, 1 例健康人)的全基因组重测序结果显示, *KLF7* 的拷贝数变异(copy number variation, CNV)与瘢痕增生的形成有关^[51]. 本课题组 ChIP-seq 分析同样发现, KLF7 靶基因参与皮肤发育过程, 提示 *KLF7* 表达异常能够导致皮肤相关疾病, 但具体调控机制还需进一步研究.

2015 年, Van der Lee 等^[7]发现, 氧化磷酸化缺陷疾病患者与正常人群存在 684 个差异表达基因, 对这些基因上游的调控因子进行预测, 发现了 KLF7 等 6 个调控因子, 提示 KLF7 参与氧化磷酸化通路. 本实验室 ChIP-seq 靶基因分析也证实了这一点, 鸡 *KLF7* 的靶基因参与氧化磷酸化通路.

KLF7 与消化系统癌症的发生和发展相关. 该基因甲基化水平异常变化与弥漫型胃癌的病程发展相关, 癌变患者胃黏膜 *KLF7* 的甲基化水平显著高于未癌变患者, 而且在癌变患者中, 低分化癌患者胃黏膜 *KLF7* 的甲基化水平高于印戒细胞癌患者^[52], 提示 *KLF7* 的甲基化水平与弥漫型胃癌发生相关. 术前同步放化疗(preoperative chemoradiotherapy, pCRT)结合外科手术是晚期直肠癌治疗的标准流

程, 然而肿瘤对于 pCRT 的敏感程度无法预知. 2017 年, Millino 等^[6]对手术前放化疗高敏感组和低敏感组的晚期直肠癌患者的基因表达谱进行比较分析, 发现 *KLF7* 等 8 个基因在两组癌患者中表达差异显著, 可以预示晚期直肠癌患者对放化疗效果的敏感性, 也提示 *KLF7* 可能与直肠癌的发展相关. *KLF7* 等基因可以为结肠癌个体化治疗提供新的切入点.

3 展 望

KLF7 在神经系统发育和脂肪形成中发挥重要作用, 也参与肌肉再生和造血作用. 在神经系统中, 已证实 KLF7 直接调控 *P21*、*P27*、*TRKA*、*TRKB*、*OMP* 和 *L1* 的表达, 并影响轴突生长和一些神经元的后期分化. 鉴于 *KLF7* 在神经系统发育和成熟阶段多个部位高表达, 需要进一步完善 *KLF7* 在神经系统中尤其是成熟阶段的作用和作用机制研究. 另外, KLF7 在 MOR 下游、DA 神经元上游发挥作用, 后续可以对 KLF7 是否介导吗啡影响 DA 分泌开展研究. 在脂肪发育方面, KLF7 负调控体外前脂肪细胞分化, 但现有研究获得的 KLF7 下游基因不能确定是否由 KLF7 直接调控, 今后可以开展脂肪组织特异性敲除鼠研究和 KLF7 在脂肪组织中的 ChIP-seq 分析, 进一步揭示 KLF7 在体内脂肪组织发育中的功能和作用机制. KLF7 在肌肉组织、造血系统和免疫系统发育中的作用和机制研究仍处于初步阶段, 而且该因子在面部发育异常、氧化磷酸化缺陷、弥漫型胃腺癌和 I 型 AIP 等疾病发生中的作用机制尚不明确, 后续有必要开展 KLF7 在这些生物学过程中的作用机制研究, 揭示相关疾病的发生机制. 总之, 深入地了解 KLF7 的生物学功能与机制, 必将对癌症、神经损伤和肥胖等一系列疾病提供新的治疗思路 and 理论依据.

参 考 文 献

- [1] Suske G, Bruford E, Philipsen S. Mammalian SP/KLF transcription factors: bring in the family. *Genomics*, 2005, **85**(5): 551–556
- [2] Matsumoto N, Laub F, Aldabe R, *et al.* Cloning the cDNA for a new human zinc finger protein defines a group of closely related Krüppel-like transcription factors. *J Biol Chem*, 1998, **273** (43): 28229–28237
- [3] Laub F, Lei L, Sumiyoshi H, *et al.* Transcription factor KLF7 is important for neuronal morphogenesis in selected regions of the nervous system. *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(13): 5699–5711
- [4] Wang X, Shen Q W, Wang J, *et al.* KLF7 regulates satellite cell quiescence in response to extracellular signaling. *Stem Cells*, 2016, **34**(5): 1310–1321
- [5] Wang C, Ha X, Li W, *et al.* Correlation of TLR4 and KLF7 in Inflammation Induced by Obesity. *Inflammation*, 2017, **40** (1): 42–51
- [6] Millino C, Maretto I, Pacchioni B, *et al.* Gene and microRNA expression are predictive of tumor response in rectal adenocarcinoma patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *J Cell Physiol*, 2017, **232**(2): 426–435
- [7] Van Der Lee R, Szklarczyk R, Smeitink J, *et al.* Transcriptome analysis of complex I-deficient patients reveals distinct expression programs for subunits and assembly factors of the oxidative phosphorylation system. *BMC Genomics*, 2015, **16**(1): 691–712
- [8] Wang Z, Winsor K, Nienhaus C, *et al.* Combined chondroitinase and *KLF7* expression reduce net retraction of sensory and CST axons from sites of spinal injury. *Neurobiol Dis*, 2017, **99**: 24–35
- [9] Wang Y, Li W Y, Jia H, *et al.* *KLF7*-transfected Schwann cell graft transplantation promotes sciatic nerve regeneration. *Neuroscience*, 2017, **340**: 319–332
- [10] Wang Y, Li W Y, Sun P, *et al.* Sciatic nerve regeneration in *KLF7*-transfected acellular nerve allografts. *Neurol Res*, 2016, **38**(3): 242–254
- [11] Zhang Z W, Wang Z P, Zhang K, *et al.* Cloning, tissue expression and polymorphisms of chicken Kruppel-like factor 7 gene. *Anim Sci J*, 2013, **84**(7): 535–542
- [12] Laub F, Aldabe R, Friedrich V, Jr, *et al.* Developmental expression of mouse Kruppel-like transcription factor *KLF7* suggests a potential role in neurogenesis. *Dev Biol*, 2001, **233**(2): 305–318
- [13] Li S, Yin M, Liu S, *et al.* Expression of ventral diencephalon-enriched genes in zebrafish. *Dev Dyn*, 2010, **239**(12): 3368–3379
- [14] Bhattarai S, Sochacka-Marlowe A, Crutchfield G, *et al.* Kruppel-like factors 7 and 6a mRNA expression in adult zebrafish central nervous system. *Gene Expr Patterns*, 2016, **21**(1): 41–53
- [15] Lei L, Laub F, Lush M, *et al.* The zinc finger transcription factor Klf7 is required for TrkA gene expression and development of nociceptive sensory neurons. *Genes Dev*, 2005, **19**(11): 1354–1364
- [16] Smaldone S, Laub F, Else C, *et al.* Identification of MoKA, a novel F-box protein that modulates Kruppel-like transcription factor 7 activity. *Mol Cell Biol*, 2004, **24**(3): 1058–1069
- [17] Smaldone S, Ramirez F. Multiple pathways regulate intracellular shuttling of MoKA, a co-activator of transcription factor KLF7. *Nucleic Acids Res*, 2006, **34**(18): 5060–5068
- [18] Sumner C J, D'yedwalle C, Wooley J, *et al.* A dominant mutation in FBXO38 causes distal spinal muscular atrophy with calf predominance. *Am J Hum Genet*, 2013, **93**(5): 976–983
- [19] Blackmore M G, Wang Z, Lerch J K, *et al.* Krüppel-like Factor 7 engineered for transcriptional activation promotes axon regeneration in the adult corticospinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(19): 7517–7522
- [20] Lei L, Ma L, Nef S, *et al.* mKlf7, a potential transcriptional regulator of TrkA nerve growth factor receptor expression in sensory and sympathetic neurons. *Development*, 2001, **128** (7): 1147–1158

- [21] Lei L, Zhou J, Lin L, *et al.* Brn3a and Klf7 cooperate to control TrkA expression in sensory neurons. *Dev Biol*, 2006, **300** (2): 758–769
- [22] Kingsbury T J, Krueger B K. Ca²⁺, CREB and kruppel: a novel KLF7-binding element conserved in mouse and human TRKB promoters is required for CREB-dependent transcription. *Mol Cell Neurosci*, 2007, **35**(3): 447–455
- [23] Laub F, Dragomir C, Ramirez F. Mice without transcription factor *KLF7* provide new insight into olfactory bulb development. *Brain Res*, 2006, **1103**(1): 108–113
- [24] Kajimura D, Dragomir C, Ramirez F, *et al.* Identification of genes regulated by transcription factor KLF7 in differentiating olfactory sensory neurons. *Gene*, 2007, **388**(12): 34–42
- [25] Caiazzo M, Colucci-D'amato L, Volpicelli F, *et al.* Krüppel-like factor 7 is required for olfactory bulb dopaminergic neuron development. *Exp Cell Res*, 2011, **317**(4): 464–473
- [26] Oren Y, Nachshon A, Frishberg A, *et al.* Linking traits based on their shared molecular mechanisms. *eLife*, 2015, **4**(4): e04346
- [27] Kanazawa A, Kawamura Y, Sekine A, *et al.* Single nucleotide polymorphisms in the gene encoding Krüppel-like factor 7 are associated with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2005, **48** (7): 1315–1322
- [28] Zobel D P, Andreasen C H, Burgdorf K S, *et al.* Variation in the gene encoding Krüppel-like factor 7 influences body fat: studies of 14 818 Danes. *Eur J Endocrinol*, 2009, **160**(4): 603–609
- [29] Harris S E, Hagenaars S P, Davies G, *et al.* Molecular genetic contributions to self-rated health. *Int J Epidemiol*, 2017, **46** (3): 464–473
- [30] Kawamura Y, Tanaka Y, Kawamori R, *et al.* Overexpression of Krüppel-like factor 7 regulates adipocytokine gene expressions in human adipocytes and inhibits glucose-induced insulin secretion in pancreatic beta-cell line. *Mol Endocrinol*, 2006, **20**(4): 844–856
- [31] Matsuo H, Kondo Y, Kawasaki T, *et al.* Borrelidin isolated from streptomyces sp. inhibited adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells *via* several factors including GATA-binding protein 3. *Biol Pharm Bull*, 2015, **38**(10): 1504–1511
- [32] Shen Y, Zhou H, Jin W, *et al.* Acute exercise regulates adipogenic gene expression in white adipose tissue. *Biology of Sport*, 2016, **33**(4): 381–391
- [33] Chen L, Dai Y M, Ji C B, *et al.* MiR-146b is a regulator of human visceral preadipocyte proliferation and differentiation and its expression is altered in human obesity. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, **393**(1–2): 65–74
- [34] Caiazzo M, Colucci-D'amato L, Esposito M T, *et al.* Transcription factor KLF7 regulates differentiation of neuroectodermal and mesodermal cell lineages. *Exp Cell Res*, 2010, **316**(14): 2365–2376
- [35] Zhang Z, Wang H, Sun Y, *et al.* Klf7 modulates the differentiation and proliferation of chicken preadipocyte. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, **45**(4): 280–288
- [36] Cho S Y, Park P J, Shin H J, *et al.* (-)-Catechin suppresses expression of Krüppel-like factor 7 and increases expression and secretion of adiponectin protein in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, **292**(4): 1166–1172
- [37] Vangala R K, Ravindran V, Ghatge M, *et al.* Integrative bioinformatics analysis of genomic and proteomic approaches to understand the transcriptional regulatory program in coronary artery disease pathways. *PLoS ONE*, 2013, **8**(2): e57193
- [38] Kumazaki M, Ando H, Ushijima K, *et al.* Comparative effects of statins on murine cardiac gene expression profiles in normal mice. *Eur J Pharmacol*, 2013, **707**(1–3): 71–77
- [39] Makeeva O A, Sleptsov A A, Kulish E V, *et al.* Genomic study of cardiovascular continuum comorbidity. *Acta naturae*, 2015, **7**(3): 89–99
- [40] Ruiz-Gomez M, Romani S, Hartmann C, *et al.* Specific muscle identities are regulated by Krüppel during *Drosophila* embryogenesis. *Development*, 1997, **124**(17): 3407–3414
- [41] Halder S M, Ibrahim O A, Jain M K. Krüppel-like Factors (KLFs) in muscle biology. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, **43**(1): 1–10
- [42] Lee H J, Jang M, Kim H, *et al.* Comparative transcriptome analysis of adipose tissues reveals that ECM-receptor interaction is involved in the depot-specific adipogenesis in cattle. *PLoS ONE*, 2013, **8**(6): e66267
- [43] Rocheteau P, Gayraud-Morel B, Siegl-Cachedenier I, *et al.* A subpopulation of adult skeletal muscle stem cells retains all template DNA strands after cell division. *Cell*, 2012, **148** (1–2): 112–125
- [44] Flotho C, Coustan-Smith E, Pei D, *et al.* A set of genes that regulate cell proliferation predicts treatment outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2007, **110**(4): 1271–1277
- [45] Tipping A J, Deininger M W, Goldman J M, *et al.* Comparative gene expression profile of chronic myeloid leukemia cells innately resistant to imatinib mesylate. *Exp Hematol*, 2003, **31** (11): 1073–1080
- [46] Schuettpeitz L G, Gopalan P K, Giuste F O, *et al.* Krüppel-like factor 7 overexpression suppresses hematopoietic stem and progenitor cell function. *Blood*, 2012, **120**(15): 2981–2989
- [47] Oguchi T, Ota M, Ito T, *et al.* Investigation of susceptibility genes triggering lachrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *PLoS ONE*, 2015, **10**(5): e0127078
- [48] Suzuki S, Chuang L F, Doi R H, *et al.* Identification of opioid-regulated genes in human lymphocytic cells by differential display: upregulation of Krüppel-like factor 7 by morphine. *Exp Cell Res*, 2003, **291**(2): 340–351
- [49] Jang D H, Chae H, Kim M. Autistic and Rett-like features associated with 2q333-q34 interstitial deletion. *Am J Med Genet A*, 2015, **167A**(9): 2213–2218
- [50] Pescucci C, Meloni I, Bruttini M, *et al.* Chromosome 2 deletion encompassing the MAP2 gene in a patient with autism and Rett-like features. *Clin Genet*, 2003, **64**(6): 497–501

- [51] 刘 畅, 滕国栋, 陈敏亮, 等. 基于全基因组重测序技术检测与瘢痕疙瘩相关基因拷贝数变异的初步研究. 中华外科杂志, 2014, **52**(6): 446–449
Liu C, Teng G, Chen M, *et al.* Chin J Surg, 2014, **52**(6): 446–449
- [52] Yang M, Kim H S, Cho M Y. Different methylation profiles between intestinal and diffuse sporadic gastric carcinogenesis. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2014, **38**(5): 613–620

Advance in Biological Function of Krüppel-like Factor 7(KLF7)*

SUN Ying-Ning^{1)**}, WANG Wei-Yu¹⁾, ZHANG Zhi-Wei²⁾, SHAO Shu-Li¹⁾, LI Bo¹⁾, WANG Ning³⁾

¹⁾ College of Life Science and Agriculture Forestry, Qiqihar University, Qiqihar 161000, China;

²⁾ School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, China;

³⁾ College of Animal Science and Technology, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract Krüppel-like factor 7(KLF7) is one of the members of specificity protein/krüppel-like factor(SP/KLF) transcription factor family, which play crucial roles in diverse arrays of biological processes including cell stemness, proliferation, differentiation, apoptosis, and energy metabolism. *Klf7*-null mice died within the first 3 days of life due to abnormality in nervous system. Genetics and epigenetics studies showed that *KLF7* is associated with obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease, leukemia, diffuse gastric cancer, rectal adenocarcinoma, face development disorder, oxidative phosphorylation deficient, and type 1 autoimmune pancreatitis. Functional analysis revealed KLF7 is a key regulator of neurogenesis and neuron development, and inhibit preadipocyte differentiation and promote proliferation. In addition, KLF7 mediates muscle stem cell quiescence and suppresses hematopoietic stem and progenitor cell function. However, among the SP/KLF family members, the roles of KLF7 in these biological processes are only beginning to be understood, and most of the mechanisms remain unclear. This review summarizes the latest research progress of KLF7 in the structure and functions, and highlights its importance in tissue development, cell proliferation and differentiation, and disease generation.

Key words Krüppel-like factor 7(KLF7), transcription factor, nervous system, adipogenesis, type 2 diabetes
DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0155

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (31402061).

**Corresponding author.

Tel: 86-13796882551, E-mail: yingningsun@163.com

Received: April 24, 2017 Accepted: August 21, 2017