



Krüppel 样因子 15 在代谢调节中的作用*

衣雪洁^{1,3)**} 李梦焕^{1)**} 杨 旻^{1,2)} 万根萌¹⁾ 段子强¹⁾ 常 波¹⁾

(¹⁾ 沈阳体育学院运动健康学院, 沈阳 110115; (²⁾ 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438;

(³⁾ 沈阳体育学院运动与健康研究中心, 沈阳 110115)

摘要 伴随人类生活方式改变, 代谢紊乱导致的肥胖、2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病等慢性病已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题。Krüppel 样因子 15 (Krüppel-like factor 15, KLF15) 是高度保守的 KLF 家族成员之一, 在多个代谢活跃器官均有表达, 具有广泛的调节作用。近年来, 大量研究表明, KLF15 在脂肪、骨骼肌、肝脏中调节糖、脂、氨基酸代谢, 并与营养物质的获取、转运、利用密切相关。本文重点阐述了 KLF15 对代谢调节中的作用及其机制, 期望在更好地理解 KLF15 的代谢调节作用的基础上, 为治疗代谢相关疾病开拓新的视角并推进精准医学。

关键词 Krüppel 样因子 15, 糖代谢, 脂代谢, 氨基酸代谢, 蛋白质代谢

中图分类号 R723.14, R587.1

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0107

随着代谢性疾病, 如 2 型糖尿病、肥胖症以及非酒精性脂肪性肝病, 在全球范围内日益普遍, 揭示维持能量平衡和代谢稳定的分子机制变得尤为重要^[1]。在这一探索过程中, Krüppel 样因子 15 (Krüppel-like factor 15, KLF15) 引起了广泛关注。KLF15 是一种锌指蛋白转录因子, 最初发现其在心脏功能调控中的作用^[2]。近年来, 研究表明, KLF15 在多种组织中广泛表达, 尤其在肝脏、骨骼肌和脂肪组织中, 并在多种代谢过程中发挥关键作用^[2-5]。例如, KLF15 调节氨基酸代谢, 促进葡萄糖摄取和糖异生, 增强胰岛素敏感性, 促进脂肪生成。这些研究揭示了 KLF15 在维持全身代谢平衡中的重要地位。本文旨在深入探讨 KLF15 在调节体内氨基酸、糖、脂以及蛋白质代谢过程中的作用, 从而提供对代谢性疾病新的治疗视角, 并为开发针对代谢性疾病的新治疗策略提供理论基础。

1 KLF15 概述

KLF 家族是一组高度保守的转录因子, 目前已经确定了 18 个 KLF 成员, 它们按照被发现的时间顺序命名。KLFs 通过调节生长、发育、增殖、分化、迁移、死亡等, 成为细胞生命活动的重要调节因子^[5-6]。2002 年, Gray 等^[3] 使用红系 Krüppel 样因子 (erythroid Kruppel-like factor, EKLF) 的

锌指区域作为探针, 通过 cDNA 文库首次获得 KLF15 全长 cDNA。KLF15 位于小鼠、人类的 6 号、3 号染色体^[3]。KLF15 蛋白由 415 个氨基酸组成^[3], 其 C 端具有 3 个高度保守的 Cys2/His2 锌指结构基序 (可以促进 DNA 结合和核定位), 前两个结构域包含 25 个氨基酸残基, 第 3 个结构域包含 23 个氨基酸残基^[3], 而 N 端是富含谷氨酸转录激活域, 这决定了 KLF15 介导的转录特异性^[3]。此外, 18 种 KLF 蛋白 (KLF15 在内) 可以直接结合共有序列 (5'-CNCCC-3') 反式激活靶基因以发挥其功能^[3]。

外周代谢器官产生多种生物活性因子, 通过自分泌、旁分泌或内分泌方式进行细胞间的信号转导, 以维持机体正常新陈代谢, 满足生物合成和生物能量需求。KLF15 在关键代谢器官中广泛表达, 参与调节机体糖、脂、蛋白质代谢^[3-7]。

2 KLF15 调节糖代谢

2.1 KLF15 与糖异生

糖异生是将非碳水化合物底物, 如乳酸、丙酮

* 国家自然科学基金 (12072202) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 15940278868, E-mail: Yixuejie8387@163.com

收稿日期: 2024-03-15, 接受日期: 2024-07-02

酸、甘氨酸和甘油, 转化生成葡萄糖的过程。磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶 (phosphoenolpyruvate carboxylase, PEPCK) 是糖异生途径中的关键酶, 其基因表达直接影响糖异生^[8]。在肝细胞中过表达 KLF15, 能增加 PEPCK 启动子活性和表达水平^[9]。此后, 该团队进一步研究发现, 小鼠注射腺病毒和肝细胞使用 RNAi 导致 KLF15 丧失均可造成氨基酸降解酶或糖异生基因 (如 PEPCK 和 HPD) 的表达降低^[10]。KLF15 与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC1 α) 在肝细胞中可形成复合物, 协同调节氨基酸降解酶或糖异生基因表达^[10]。

在进食时, 肝脏将葡萄糖存储为糖原。然而, 在禁食期间, 糖原储备在 10 h 内耗尽, 此时肝脏的糖异生作为主要葡萄糖生产过程^[11]。禁食 18 h 后, KLF15 敲除 (knockout, KO) 小鼠与野生型 (WT) 小鼠相比, 表现出严重低血糖, 其肝脏糖原含量显著降低^[12]。然而, KLF15 KO 小鼠的肝脏和骨骼肌中脂肪酸氧化限速酶 (CPT1、MCAD) 及 PEPCK 的表达均正常^[12]。KLF15 KO 小鼠表现出多个介导氨基酸降解酶的基因表达降低, 包括 *ALT1*、*ProDH*、*TDO2* 和 *HPD*。丙氨酸 (alanine, Ala) 是糖异生前体, 通过 ALT1 转化为丙酮酸糖异生底物, 并且腹腔内注射丙酮酸可以挽救由于 KLF15 KO 导致的低血糖^[12]。这些研究表明, KLF15 可能通过调节氨基酸分解代谢相关基因的表达影响糖异生底物, 从而调节血糖。KLF15 对 PEPCK 表达的不同作用, 可能是由于 KLF15 KO 小鼠先天性缺乏 KLF15 或营养状态改变, 诱导体内某种调节机制继发补偿效应。

自噬是一种细胞降解和恢复过程, 在细胞生存与维持中具有重要作用, 并由进化上保守的自噬相关基因 (autophagy related gene, Atg) 介导^[13]。自噬的一个显著特征是在营养匮乏即饥饿状态下显著增强^[14]。哺乳动物中饥饿诱导的自噬主要发生于肝脏, 其降解释放的氨基酸、蛋白质、脂肪酸可以通过柠檬酸循环分解代谢, 生成三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)^[15]。由于肝脏是产生和调节血糖的重要脏器, 肝脏可以通过糖异生将自噬过程中产生的生糖氨基酸转化为葡萄糖, 从而调节血糖^[16]。在昆虫中, 脂肪体是营养物质代谢的重要场所, 相当于脊椎动物的肝脏^[17]。研究表明, 棉铃虫幼虫 KLF15 敲低后, 在幼虫或成虫阶

段出现死亡, 脂肪体中 LC3-II 和 cleaved-Caspase3 水平减少, 自噬水平下降, 糖异生基因 (*G6p* 和 *PEPCK*) 表达降低, 而糖酵解基因 (*Hk*、*Pfk* 和 *Pk*) 表达增加, 甘油和游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 积累^[18]。KLF15 通过与 *Atg8* 和 *PEPCK* 启动子结合, 上调其表达, 促进细胞自噬和糖异生^[18]。幼虫 *Atg8*、Caspase3 分别敲低后, 抑制脂肪体降解且降低了葡萄糖水平^[18]。因此, KLF15 调节脂肪体自噬和细胞凋亡为糖异生提供底物, 维持昆虫发育过程中脂肪体的代谢平衡。

综上所述, KLF15 在糖异生调控中起着重要作用, 其调控机制在不同生物体中的表现存在一定差异。KLF15 已被证实在禁食期间通过调节氨基酸分解代谢相关基因的表达影响糖异生, 但其在不同代谢状态下的具体作用机制尚不明确。特别是 KLF15 如何在不同营养状态下调节糖异生和氨基酸代谢的分子机制仍需深入研究。

2.2 KLF15与葡萄糖摄取

葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 是胰岛素敏感性的葡萄糖转运蛋白, 主要在肌肉和脂肪组织中表达, 对于维持血糖稳态具有关键作用。*GLUT4* 基因的调控复杂, 涉及多个转录因子和增强子。研究显示, *GLUT4* 的启动子区域存在一个肌细胞增强因子 (myocyte enhancer factor, MEF) 的结合位点, 位于启动子的近端调节区 (-412 到 -526 之间)^[19]。此结合位点的突变会导致转基因动物中 *GLUT4* 启动子活性的丧失, 表明该位点对于 *GLUT4* 表达的重要性^[19]。进一步的研究发现, KLF15 和 MEF2A 在此区域有紧密的相互作用。通过免疫共沉淀实验, 研究人员发现 KLF15 与 MEF2A 能直接相互作用, 并且在共转染实验中, 这种相互作用能反式激活 *GLUT4* 的启动子, 增强基础及胰岛素刺激后的葡萄糖摄取^[3]。在不同的细胞模型中, 如 C2C12 骨骼肌细胞、3T3-L1 脂肪细胞、NIH-3T3 成纤维细胞和 A10 平滑肌细胞系, 过表达 KLF15 均能显著增强 *GLUT4* 的表达, 并导致葡萄糖摄取增加^[3]。这些发现表明 KLF15 可能在调节 *GLUT4* 表达和功能中起着积极作用, 为糖尿病和其他代谢性疾病的治疗提供了潜在的靶点。

2.3 KLF15与胰岛素敏感性

胰岛素是由胰腺 β 细胞分泌的激素, 主要功能是帮助身体维持血糖水平。胰岛素敏感性高意味着身体能够有效地利用较少的胰岛素来降低血糖水平, 而胰岛素敏感性低则意味着身体对胰岛素的反

应减弱,需要更多的胰岛素来达到同样的效果^[20]。一项针对非裔美国人和欧洲裔美国人胰岛素敏感性的全基因转录组学分析表明,*KLF15*在胰岛素抵抗人群脂肪组织、骨骼肌中表达降低^[21]。另一项针对全球肥胖女性脂肪细胞胰岛素敏感性的转录组学分析表明,*KLF15*可能通过调节*PPARG*、*PXMP2*、*AQP7*、*LPL*和线粒体呼吸链中基因的表达来控制胰岛素敏感性^[22]。

肥胖引起的FFA升高是引起其他代谢性疾病的重要原因。FFA的主要成分包括棕榈酸(palmitic, PA)和油酸(oleic acid, OA),约占总FFA的百分之58%^[23-24]。在3T3-L1脂肪细胞中PA通过GPR120/p38 MAPK信号通路,OA通过GPR120,抑制*KLF15*表达,最终导致脂肪细胞糖代谢失常^[25]。硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1)是脂肪酸去饱和酶家族一员,抑制SCD1活性可降低炎症、氧化应激^[26]。脂肪组织特异性*KLF15*过表达(aP2-*KLF15* Tg)小鼠在高脂饮食(high-fat diet, HFD)饲养后与同窝对照相比,SCD1表达下调,氧化应激水平降低,胰腺β细胞分泌的胰岛素增加,出现胰岛素抵

抗和肥胖抵抗^[27]。脂联素是一种调节脂质代谢、能量平衡、免疫反应和炎症以及胰岛素敏感性的脂肪因子^[28]。aP2-*KLF15* Tg小鼠可以抵抗高脂饮食导致的肥胖,却仍出现胰岛素抵抗的原因可能是由于脂肪组织*KLF15*过表达后,小鼠血清脂联素水平下降^[27]。在另一项研究中脂肪细胞给*KLF15*后,脂联素(adiponectin, APN) mRNA表达略微增加,但*KLF15*敲低对APN的表达没有影响。因此,*KLF15*对脂联素可能具有调节作用,但并不可能是主要决定因素^[29]。Adiponin属于C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白(C1q/TNF-related protein, CTRP),是脂联素旁系同源物,具有增强胰岛素敏感性和抗炎作用,与肥胖呈负相关^[29-30]。*KLF15*增强了*Adiponin*基因的启动子活性,但*KLF*家族中*KLF3*抑制*Adiponin*启动子活性,两者可能共享靶基因并存在竞争性^[29]。机体在肥胖导致的促炎状态下,抑制*KLF15*表达引起Adiponin活性降低,从而导致胰岛素敏感性降低、葡萄糖稳态失衡、代谢功能障碍加剧^[29]。

*KLF15*通过调控胰岛素敏感性、葡萄糖转运、糖异生参与机体糖代谢调节(图1)。但目前关于

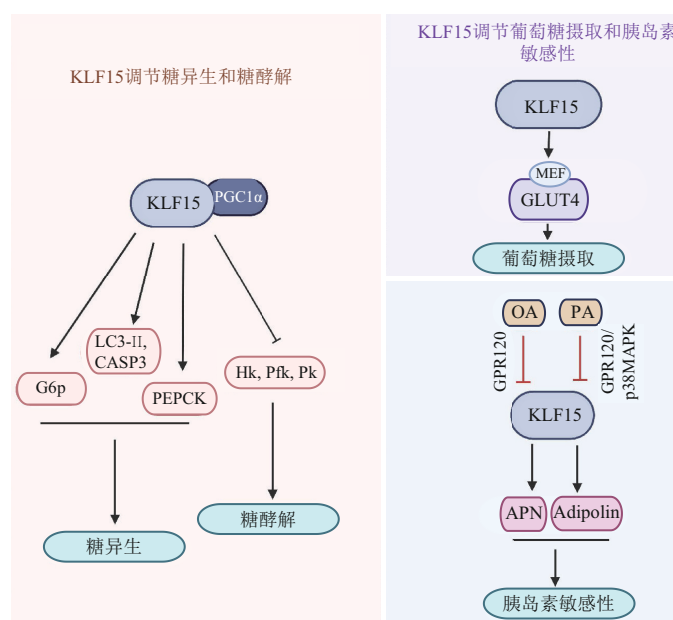


Fig. 1 *KLF15* regulates glucose metabolism

图1 *KLF15*调节糖代谢

*KLF15*促进糖异生关键酶G6P和PEPCK表达,抑制HK、PFK、PK表达,促进糖异生,抑制糖酵解。*KLF15*与*GLUT4*启动子区域的MEF位点结合,提高*GLUT4*表达,促进糖摄取。*KLF15*通过提高APN、Adiponin表达,提高胰岛素敏感性(图片使用BioRender.com创建)。*KLF15*: Krüppel样因子15 (Krüppel-like factor 15); PGC1α: 过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha); G6P: 葡萄糖-6-磷酸 (glucose-6-phosphate); PEPCK: 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase); HK: 己糖激酶 (hexokinase); PFK: 磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase); PK: 丙酮酸激酶 (pyruvate kinase); MEF: 肌细胞增强因子 (myocyte enhancer factor); GLUT4: 葡萄糖转运蛋白4 (glucose transporter type 4); OA: 油酸 (oleic acid); PA: 棕榈酸 (palmitic acid); GPR120: G蛋白偶联受体120 (G-protein-coupled receptor 120); p38 MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase); APN: 脂联素 (adiponectin); Adiponin: 脂肪细胞因子。

KLF15与糖代谢相关研究只聚焦在肝脏、脂肪、骨骼肌, 未来的研究可以进一步探索KLF15在不同组织中的具体作用机制, 特别是如何通过调节多种代谢通路来影响整体的能量平衡和代谢健康。

3 KLF15调节脂代谢

3.1 KLF15调节脂肪生成

脂肪生成是由间充质干细胞逐步分化为前脂肪细胞, 最终形成成熟脂肪细胞的复杂过程, 这一过程受到多种转录因子的协调调控^[31-33]。在营养充足时, 脂肪生成能将多余能量储存在脂肪组织中; 在能量短缺时, 储存的能量以脂肪酸形式释放入血液中, 以确保其他组织的能量供应^[34]。当机体营养过剩, 打破脂肪生成和分解的平衡时, 过度脂质蓄积会导致肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病和非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 等疾病^[35]。

脂肪细胞分化过程中, KLF15的表达显著增高^[36-38]。脂肪细胞特异性KLF15敲除 (AK15 KO) 小鼠表现出脂肪生成减少、分解增加, 瘦素和IL-6循环水平降低, 脂联素水平增高, 血清甘油和脂肪酸水平升高, 且能够抵抗高脂饮食引起的肥胖和胰岛素抵抗^[39]。糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 是脂肪分化的有效调节剂^[40]。在小鼠胚胎成纤维细胞的脂肪生成过程中, GR直接与KLF15第一个内含子中的GRE位点结合, 诱导启动子活性, 促进脂肪生成^[41-42]。几个与脂肪生成相关的基因已被确认为KLF15的下游靶基因, 包括CCAAT/增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer binding proteins, C/EBP)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、GLUT4。在前脂肪细胞分化为脂肪细胞的过程中, PPAR γ 和C/EBP是关键调节因子^[43]。在NIH 3T3细胞中, KLF15的异位表达可以诱导脂质积累和PPAR γ 转录水平增高^[36]。C/EBP β 和C/EBP δ 激活KLF15和C/EBP α 基因的转录, 在C/EBP β 和C/EBP δ 水平降低后, KLF15和C/EBP α 编码的蛋白质协同作用上调PPAR γ 表达, 而PPAR γ 又能够增加C/EBP α 表达, 由此构成一个正反馈回路, 促进脂肪细胞分化成熟^[36]。与之相似, 鸡腹部脂肪组织细胞中KLF15敲低导致PPAR γ 表达显著降低^[44]。胰岛素能够刺激脂肪生成并抑制脂肪分解^[45]。GLUT4是响应胰岛素的转录因子, 其在脂肪细胞中的过表达能促进脂肪生成的增加^[46]。KLF15敲低的3T3-L1细胞中基础和胰岛素刺激

的葡萄糖摄取及糖酵解被抑制, GLUT4 mRNA和蛋白质表达降低, 在原代脂肪细胞中取得了同样的结果^[39]。

营养状态的转变, 尤其是禁食/重新进食周期中调节类固醇调节元件结合蛋白1c (sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c) 的转录水平, 对肝脏脂肪生成至关重要^[47]。禁食诱导下KLF15的C端结构域与肝脏X受体 (liver X Receptor, LXR) 通过DNA结合域相互作用, 在禁食早期和血糖正常期间抑制SREBP-1c表达与其下游脂质生成基因表达, 改善甘油三酯血症^[48]。此外, FoxO1/3通过与肝脏特异性KLF15启动子直接结合, 抑制SREBP-1c表达, 抑制禁食期间的脂肪生成^[49]。Twist相关蛋白2 (Twist-related protein 2, TWIST2) 是高度保守的碱性螺旋-环-螺旋转录因子, 其充当分子开关, 通过直接和间接机制来激活和抑制靶基因^[50]。在正常和高脂饮食下, Twist2敲低会导致小鼠肥胖、胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性^[51]。糖皮质激素诱导下KLF15表达增高, KLF15直接与Twist2启动子相互作用并增强Twist2转录, 改善肝脏脂肪变性^[51]。KLF15 KO小鼠出现肝脏炎症、内质网应激, 但KLF15 KO小鼠可以改善高脂饮食诱导的胰岛素抵抗和脂肪肝^[52]。高脂喂养下, 肝脏内质网应激增高, KLF15 KO小鼠对肝脏脂肪变性和胰岛素敏感性的保护作用增强^[52]。这表明KLF15 KO可能导致肝脏ER应激与胰岛素抵抗解耦。

综上所述, KLF15在脂肪生成中扮演着关键的调节角色, 调控参与脂肪生成的多个靶基因 (图2)。这些研究为进一步理解和干预脂肪生成提供了重要的理论基础和潜在治疗靶点。

3.2 KLF15调节脂肪产热

棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 位于啮齿类动物和婴儿的肩胛间 (上背部区域) 和肾周区域, 因其细胞中富含高水平的含有红棕色铁的线粒体而得名^[53]。BAT作为主要产热器官, 具有从循环系统摄取脂肪酸、葡萄糖、支链氨基酸 (branched chain amino acid, BCAA) 作为生热燃料的能力^[53-55]。BAT功能是在寒冷环境下通过非颤抖性生热, 维持体温并有助于消耗能量, 这一特性主要由解偶联蛋白1 (uncoupling protein 1, UCP1) 驱动^[56]。BAT活性增加可以降低循环脂质含量、增高胰岛素敏感性、逆转肥胖, 改善全身代谢^[56-57]。

慢性寒冷挑战(4°C下10 d, 随意进食)小鼠与对照(随意进食)小鼠BAT的RNA测序(RNA-seq)结果显示, 脂质代谢相关信号通路分子显著上调^[58]。禁食过夜(12 h, 不进食)后, 与对照小鼠BAT RNA-seq的结果相比, BAT中丙酮酸脱氢酶激酶4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)转录、PDK4活性和葡萄糖氧化减少, 糖代谢受损, 但是脂代谢基因表达显著增加^[58-59]。为适应不同时间段营养物质可用性的变化, BAT的活性表现出昼夜节律^[58, 60]。KLF15在BAT中的表达与骨骼肌、肝脏类似, 在整个光照阶段增加, 在整个黑暗阶段减少^[58]。禁食后及慢性寒冷挑战的小鼠BAT的KLF15表达与“光期”相似, 显著增加^[58]。与之相似, 棕色脂肪细胞中特异性缺乏活化素A受体的小鼠, 在禁食状态下, KLF15表达增加, 脂肪分解代谢、氨基酸代谢均增强^[61]。这表明KLF15可能在BAT代谢中发挥重要作用。

BAT特异性KLF15敲除(K15-BKO)小鼠与野生型小鼠相比, 参与脂质摄取和长链酰基肉碱(long-chain acylcarnitines, LCAC)转运至线粒体的基因(如CD36、Slc25a20和Cpt1a), BCAA分解代谢相关基因(如Bcat2、Aldh6a1和Mut)均下调。但循环酰基肉碱种类(如LCAC, 它们是BAT生热的主要来源)和几种氨基酸(如酪氨酸(tyrosine)、瓜氨酸(citrulline))显著增加^[58]。这表明K15-BKO小鼠表现出脂质代谢紊乱和氨基酸利用受阻或蛋白质水解增加。K15-BKO小鼠在慢性寒冷挑战时, 能够维持与对照组小鼠相似的体温, 但食量明显增高^[58]。当K15-BKO小鼠进行寒冷挑战同时禁食过夜时发现, K15-BKO小鼠在缺乏外来燃料条件下, 无法维持体温, 并在12 h内死亡^[58]。RNA-seq分析显示当寒冷挑战同时禁食过夜时, BAT产热转录程序比禁食时的转录程序占主导地位^[58]。这表明外来燃料(摄入食物)可以弥补冷暴露期间BAT产热的组织固有燃料缺失, 当面临竞争性刺激时, BAT会优先生热^[58]。此外, 寒冷挑战同时禁食过夜时K15-BKO小鼠BAT功能缺陷影响全身代谢, 如肝脏中酰基肉碱代谢相关的基因和氨基酸分解代谢基因显著升高, 可能是为了弥补BAT供能不足^[58]。在体外, K15-BKO原代培养细胞中, KLF15缺失将导致整个组织的耗氧率降低, 氧化营养物质能力受损^[58]。

在间充质干细胞分化为棕色脂肪细胞过程中, 与KLF15协同的KLF11, 通过与UCP1启动子的结

合, 增强UCP1表达。KLF15在白色脂肪分化晚期阶段具有调控作用, 在棕色脂肪细胞中, 并不足以诱导脂肪细胞分化^[62]。但在另一项研究中发现, 大蒜素可以通过细胞外信号调节激酶1/2(extracellular-signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)和KLF15信号诱导白色脂肪组织(WAT)中UCP1表达, 促进白色脂肪中棕色脂肪细胞形成^[63]。

KLF15在BAT中虽可能不足以诱导细胞分化, 但它是调控BAT能量代谢和生热的关键调节因子, 当KLF15缺失时, BAT因无法激活转录程序, 导致生热作用和能量代谢失常, 无法满足机体正常所需, 甚至因失温致死。

3.3 KLF15调节脂质利用

在人体进行运动时, 主要的能量来源是糖、脂肪和蛋白质, 其消耗顺序和比例依赖于运动的强度和持续时间。长时间的低至中等强度耐力运动中, 人体逐渐增加对脂肪的利用, 减少糖原的消耗, 以延长运动能力和提高能效^[64]。禁食期间, 脂肪酸 β 氧化(fatty acid β -oxidation, FAO)是骨骼肌的重要代谢活动^[65]。Haldar等^[66]发现在禁食、耐力运动后小鼠和人的骨骼肌中KLF15表达增高, 并且在成年小鼠的慢肌中比快肌表达更高。KLF15 KO小鼠血浆脂肪酸(fatty acids, FAs)和甘油浓度升高, 肌肉内FAs浓度降低; 小鼠在体实验和CAC12细胞实验都表明, KLF15 KO后肌肉收缩极易疲劳, 参与调节脂肪酸分配/转运、线粒体脂质氧化、过氧化物酶体功能和肌内脂质储存基因的表达显著下降^[66]。

近端小管中FAO功能的缺失是导致急性肾损伤和纤维化的重要原因^[67]。KLF15在近端小管中高度富集^[68]。研究表明, 近端小管特异性敲除KLF15通过影响与PPAR α 相互作用, 导致FAO基因转录丧失, 从而加剧近端小管损伤、急性肾损伤和纤维化^[68]。脂肪酸氧化过程的几个重要蛋白质, 例如脂肪酸转运蛋白1(fatty acid transport protein 1, Fatp1, 负责长链脂肪酸进入细胞)、肉碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyltransferase 1A, Cpt1a, 将长链脂肪酸与肉碱结合, 形成脂酰肉碱)、肉碱-酰基肉碱转运蛋白(carnitine-acylcarnitine translocase, CACT, 在依赖肉碱的长链脂肪酸转运进入线粒体过程中起重要作用)、乙酰辅酶A乙酰转移酶2(acetyl-CoA acetyltransferase 2, Acaa2, 将脂酰辅酶A分解为乙酰辅酶A), 进行能量代谢, 在表达这些蛋白质的基因启动子区域中, 具有高度

保守性的KLF位点特别富集了KLF15。生物信息学和染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, ChIP)分析揭示,KLF15直接作用于这些基因的启动子上,从而调控它们的表达^[66, 68]。因此,KLF15是肌肉中有效脂质利用所必需的。

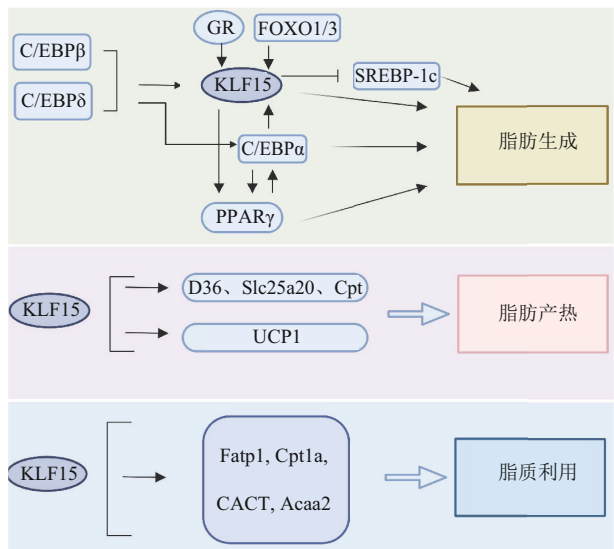


Fig. 2 KLF15 and lipid metabolism
图2 KLF15与脂代谢
KLF15与C/EBP、PPAR γ 构成的正反馈回路促进脂质生成。KLF15通过上调UCP1、D36、Slc25a20和Cpt,促进脂肪产热。KLF15通过上调Fatp1、Cpt1a、CACT、Acaa2,促进脂质利用(图片使用BioRender.com创建)。KLF15: Krüppel样因子15(Krüppel-like factor 15); C/EBP β : CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein β); C/EBP δ : CCAAT/增强子结合蛋白 δ (CCAAT/enhancer binding protein δ); C/EBP α : CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α); GR: 葡萄糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor); FOXO1/3: 叉头框转录因子O1/3(forkhead box O1/3); SREBP-1c: 固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein-1c); PPAR γ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ); D36: 二酰基甘油酰基转移酶36(diacylglycerol O-acyltransferase 36); Slc25a20: 线粒体转运体Slc25a20(solute carrier family 25 member 20); Cpt: 肉碱棕榈酰基转移酶(carnitine palmitoyltransferase); UCP1: 解偶联蛋白1(uncoupling protein 1); Fatp1: 脂肪酸转运蛋白1(fatty acid transport protein 1); Cpt1a: 肉碱棕榈酰基转移酶1a(carnitine palmitoyltransferase 1a); CACT: 肉碱脂肪酰基转移酶(carnitine acylcarnitine translocase); Acaa2: 乙酰辅酶A乙酰转移酶2(acetyl-coA acetyltransferase 2)。

4 KLF15与蛋白质代谢

BCAA包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸,约占肌肉蛋白质的1/3。BCAA参与脂肪代谢、葡萄糖代谢、免疫调节以及肥胖和2型糖尿病的调节,对

细胞代谢起着关键的调节作用^[69-70]。支链氨基酸转氨酶2(branched chain amino acid transaminase 2, BCAT2)是BBCA分解代谢的关键酶,BCAT2催化BCAA分解生成的谷氨酸(glutamate, Glu)可以通过丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)转化为Ala,Ala进一步在肝脏中转化为丙酮酸,用于糖异生^[71]。小鼠中的KLF15被敲除后,BCAT2表达水平降低,导致骨骼肌BBCA产生Ala的能力降低^[12]。在骨骼肌和心肌细胞中,腺病毒过表达KLF15后,细胞中ALT、BCAT2的表达增高,同时,谷氨酸含量增加,Ala的含量减少^[72]。肝脏作为“守门人”,在氨基酸的循环浓度的控制中具有至关重要的作用,它负责决定从胃肠道吸收的氨基酸是否被进一步代谢或是在全身循环利用,成为代谢必需的多种化合物的前体^[73]。研究表明,KLF15 KO小鼠肝脏氨基酸降解酶基因(如ALT1、脯氨酸脱氢酶(proline dehydrogenase, ProDH)、色氨酸2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO2)和4-羟基苯基丙酮酸双加氧酶(4-hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase, HPD))的mRNA表达水平降低,且KLF15过表达诱导以上基因表达上调^[12]。在其他几项研究中得到了相似结果^[10, 49, 73]。FoxOs蛋白可以直接结合KLF15启动子区域,FoxO-KLF15通路在禁食期间被激活,以促进氨基酸分解和糖异生^[51]。以上这些研究表明了KLF15在调控BCAA代谢中的作用。

在营养不足的情况下,骨骼肌中的支链氨基酸分解代谢会释放氨基酸到血液循环中,供应肝脏进行糖异生,以维持机体的血糖稳态。饥饿3 d后,罗非鱼骨骼肌中KLF15、BCAT2、ALT的表达升高,BCAA含量则降低。这可能是由于KLF15上调后提高BCAT2、ALT的活性,促进BCAA分解代谢导致其含量下降^[74]。禁食7 d后,KLF15、BCAT2、ALT的表达降低,BCAA的含量从第7天开始增加,到第15天恢复至进食前的水平。这可能是因为在饥饿状态下,通过增强BCAA的分解,为机体提供能量,达到一定水平后,其分解速率减慢,逐渐恢复至饥饿前状态^[74]。有趣的是,在另一项研究中发现,禁食降低小鼠血浆BCAA水平,在肌肉和白色脂肪组织中KLF15表达显著增高^[75]。在体外,BCAA通过PI3K-蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路抑制KLF15转录水平的表达,但并未影响KLF15启动子活性^[75]。

蛋白质合成和分解代谢的动态平衡严重影响骨骼肌质量。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是调控蛋白质合成和代谢的关键信号转导蛋白^[76]。mTOR由两个复合物组成: mTORC1和mTORC2, 其中mTORC1控制蛋白质合成, mTORC2不直接参与蛋白质代谢的调控^[76]。骨骼肌细胞中的蛋白质降解主要由两种保守途径介导: 泛素-蛋白酶体途径、自噬/溶酶体途径^[77-80]。在骨骼肌中, 糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 一方面在各种代谢过程中发挥作用 (如葡萄糖、脂质和蛋白质), 并有助于代谢稳态, 调节肌肉功能^[81-83], 另一方面, GC长期过度分泌或外源性给药导致其超过正常范围, 则会引起蛋白质合成速率降低、分解速率增高导致肌萎缩^[84]。KLF15是糖皮质激素受体GR的直接靶基因^[85-86]。在GR增加的情况下, KLF15的mRNA和蛋白质表达均增高, 并抑制mTOR活性^[87]。此外, KLF15协同叉头转录因子 (forkhead transcription factor, FoxO) 通过上调E3泛素连接酶 Atrogin-1和MuRF1表达, 诱导肌萎缩^[87-88]。肥胖抑制素 (Obestatin) /G蛋白偶联受体39 (G protein-coupled receptor, GPR39) 系统因其在肌生成的增殖、迁移、融合、生长阶段均发挥重要调节作用被认为是生肌程序的一部分^[89], 研究表明, GPR39系统通过调节Akt-mTOR信号正调节肌纤维大小, 通过Akt-FoxO4、神经前体细胞表达发育性下调4样蛋白 (neural precursor cell expressed developmentally down-regulated 4-like nanogram,

NEDD4) -KLF15及其在泛素-蛋白酶体系统和自噬-溶酶体系统的下游靶点, 防治GC诱导的骨骼肌萎缩^[90-91]。此外, 高血糖通过下调E3泛素连接酶含WW域E3泛素蛋白连接酶1 (WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1, WWP1), 诱导骨骼肌KLF15丰度增加, 促进糖尿病引起的肌萎缩^[92]。

综上所述, KLF15通过调控BCAT2和ALT的表达, 促进BCAA分解代谢及糖异生。营养不足时, KLF15通过调节BCAA代谢维持血糖稳态。KLF15调节mTOR、FoxO等信号通路, 在肌肉蛋白质合成与分解平衡中具有关键作用, 为治疗肌肉萎缩等疾病提供了新的研究方向。

5 KLF15与运动

运动是改善代谢紊乱最有效的方式之一。KLF15在运动过程中作为关键调节因子, 显著影响糖、脂肪、蛋白质代谢 (表1)。急性耐力运动后, 小鼠附睾白色脂肪组织和骨骼肌中KLF15的表达显著上调^[93]。单次游泳运动显著上调了附睾白色脂肪组织中抗脂肪生成的KLF2、KLF3、KLF7和促脂肪生成的KLF6、KLF9、KLF15的表达, 同时下调脂肪生成基因PPAR γ 和C/EBP α 的表达^[93]。PPAR和C/EBP是促脂肪生成的KLFs的靶标^[93]。急性运动后KLF15的上调可能是对PPAR γ 和C/EBP α 表达下调的代偿性反应^[93]。这种代偿机制反映了机体在调控脂肪生成基因表达上的复杂反馈机制。

Table 1 Regulatory effects of different exercise modalities on KLF15

表1 不同运动形式对KLF15的调节作用

物种	分组	运动形式	表达水平	部位	作用	文献
C57BL/6J雄性小鼠	游泳运动vs久坐对照	急性运动	上调	附睾白色脂肪组织	促进脂肪形成	[93]
SD雄性大鼠	糖尿病+运动组vs糖尿病组	8周有氧间歇	下调	腓肠肌组织	减少细胞凋亡	[92]
SD雄性大鼠	运动前vs运动后	急性高强度离心运动	上调	骨骼肌	蛋白质分解增强	[94]
C57BL/6J雄性小鼠	运动前vs运动后	急性耐力运动	上调	股四头肌	调节运动适应和肌肉脂质代谢	[65]
C57BL/6J雄性小鼠	对照组vs运动组	急性有氧运动	上调	股四头肌	促进蛋白质水解	[96]

急性耐力运动后, 骨骼肌中KLF15及其下游Atrogin-1、MuRF上调, 促进蛋白质分解^[94]。这表明KLF15在运动过程中通过调节蛋白质代谢, 维持肌肉功能。KLF15 KO小鼠在跑步机跑步期间的耐力能力显著降低, 并在被动钢丝悬挂 (等长肌肉耐力测试) 中疲劳得更快。这表明不仅耐力运动能够调节KLF15的表达, KLF15也是正常耐力运

动所必需的^[66]。

长期有氧间歇运动后, 糖尿病大鼠腓肠肌KLF15表达降低, 对mTOR活性的抑制作用减弱, 从而减少细胞凋亡, 改善糖尿病导致的骨骼肌病变^[95]。这说明KLF15在长期运动中的调节作用有助于改善代谢健康, 特别是在代谢性疾病中。

综上所述, KLF15在运动过程中, 通过调节

糖、脂肪和蛋白质代谢,在机体发挥重要调节作用。急性耐力运动后,KLF15上调,促进脂肪合成和蛋白质分解。而长期有氧间歇运动后,KLF15表达降低,有助于防治糖尿病肌病。但目前缺乏不同形式运动对KLF15影响的研究,以及运动对不同组织中KLF15及其介导的代谢调节作用的研究。

6 展 望

KLF15调节多种常量营养素,包括氨基酸、糖、脂肪、蛋白质的代谢。KLF15能够对运动、营养状况改变、昼夜节律做出反应,通过调节代谢关键过程(营养获取、流动、利用)来协调机体代谢稳态,成为糖尿病、肥胖症和其他代谢性疾病治疗的潜在靶点。例如,二甲双胍通过KLF15发挥降血糖作用的发现揭示了KLF15在现有糖尿病治疗药物机制中的作用,并可能促进新药的开发。KLF15响应急性与慢性耐力运动,这表明KLF15可能是联系运动和代谢健康的重要分子桥梁。进一步的研究可以揭示如何通过调节KLF15的活性来优化运动处方,以预防或治疗代谢疾病。总之,KLF15在代谢领域中具有重要作用,其研究对于深入理解代谢调节机制和代谢疾病治疗具有重要意义。

尽管已有众多研究成果突显了KLF15的重要性,但KLF15的调节作用在以下几个方面尚未阐明。a. KLF家族多个成员参与调节基因的表现遗传和转录后修饰,但KLF15在这方面的功能尚未得到充分研究。探讨KLF15在这些修饰中的具体角色和机制将有助于全面理解其调控网络。b. 目前已发现KLF15能够响应急性与慢性耐力运动,但其他形式运动(如高强度间歇训练或阻力训练)对KLF15的影响还需要深入研究,从而进一步了解运动类型和强度如何通过KLF15影响代谢健康。c. KLF15对营养状态变化的反应机制尚不明确。研究不同营养状态(如高脂饮食、低碳水化合物饮食)对KLF15的调控作用,有助于揭示其在代谢适应中的具体功能。进一步研究这些领域,将有助于我们更好地理解KLF15在代谢调控中的多重作用,并为开发新的代谢疾病治疗策略提供理论基础。

参 考 文 献

- [1] Boutari C, Demarsilis A, Mantzoros C S. Obesity and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, **202**:110773
- [2] Suzuki N, Kanai A, Suzuki Y, *et al*. Adrenergic receptor signaling induced by Klf15, a regulator of regeneration enhancer, promotes kidney reconstruction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(33): e2204338119
- [3] Gray S, Feinberg M W, Hull S, *et al*. The krüppel-like factor KLF15 regulates the insulin-sensitive glucose transporter GLUT4. *J Biol Chem*, 2002, **277**(37): 34322-34328
- [4] Li L, Xu W, Zhang L. KLF15 regulates oxidative stress response in cardiomyocytes through NAD. *Metabolites*, 2021, **11**(9): 620
- [5] Han S, Ray J W, Pathak P, *et al*. KLF15 regulates endobiotic and xenobiotic metabolism. *Nat Metab*, 2019, **1**(4): 422-430
- [6] Tetreault M P, Yang Y, Katz J P. Krüppel-like factors in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2013, **13**(10): 701-713
- [7] Zhao Y, Song W, Wang L, *et al*. Multiple roles of KLF15 in the heart: underlying mechanisms and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, **129**: 193-196
- [8] Pirola C J, Sookoian S. SARS-CoV-2 targets the liver and manipulates glucose metabolism. *Trends Mol Med*, 2023, **29**(9): 681-683
- [9] Teshigawara K, Ogawa W, Mori T, *et al*. Role of Krüppel-like factor 15 in *PEPCK* gene expression in the liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **327**(3): 920-926
- [10] Takashima M, Ogawa W, Hayashi K, *et al*. Role of KLF15 in regulation of hepatic gluconeogenesis and metformin action. *Diabetes*, 2010, **59**(7): 1608-1615
- [11] Zhao Y, Li S, Chen Y, *et al*. Histone phosphorylation integrates the hepatic glucagon-PKA-CREB gluconeogenesis program in response to fasting. *Mol Cell*, 2023, **83**(7): 1093-1108.e8
- [12] Gray S, Wang B, Orihuela Y, *et al*. Regulation of gluconeogenesis by Krüppel-like factor 15. *Cell Metab*, 2007, **5**(4): 305-312
- [13] Ren Q, Sun Q, Fu J. Dysfunction of autophagy in high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Autophagy*, 2024, **20**(2): 221-241
- [14] Shabkhizan R, Haiaty S, Moslehian M S, *et al*. The beneficial and adverse effects of autophagic response to caloric restriction and fasting. *Adv Nutr*, 2023, **14**(5): 1211-1225
- [15] Chen W, Mehlkop O, Scharn A, *et al*. Nutrient-sensing AgRP neurons relay control of liver autophagy during energy deprivation. *Cell Metab*, 2023, **35**(5): 786-806.e1
- [16] Minciuna I, Gallage S, Heikenwalder M, *et al*. Intermittent fasting-the future treatment in NASH patients?. *Hepatology*, 2023, **78**(4): 1290-1305
- [17] Li S, Yu X, Feng Q. Fat body biology in the last decade. *Annu Rev Entomol*, 2019, **64**: 315-333
- [18] Wang X P, Huang Z, Li Y L, *et al*. Krüppel-like factor 15 integrated autophagy and gluconeogenesis to maintain glucose homeostasis under 20-hydroxyecdysone regulation. *PLoS Genet*, 2022, **18**(6): e1010229
- [19] Ojuka E O, Jones T E, Nolte L A, *et al*. Regulation of GLUT4 biogenesis in muscle: evidence for involvement of AMPK and Ca (2+). *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, **282**(5): E1008-E1013
- [20] Bue-Valleskey J M, Kazda C M, Ma C, *et al*. Once-weekly basal

- insulin fc demonstrated similar glycemic control to once-daily insulin degludec in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a phase 2 randomized control trial. *Diabetes Care*, 2023, **46**(5): 1060-1067
- [21] Elbein S C, Kern P A, Rasouli N, *et al.* Global gene expression profiles of subcutaneous adipose and muscle from glucose-tolerant, insulin-sensitive, and insulin-resistant individuals matched for BMI. *Diabetes*, 2011, **60**(3): 1019-1029
- [22] Kulyté A, Ehrlund A, Arner P, *et al.* Global transcriptome profiling identifies KLF15 and SLC25A10 as modifiers of adipocytes insulin sensitivity in obese women. *PLoS One*, 2017, **12**(6): e0178485
- [23] Palomer X, Pizarro-Delgado J, Barroso E, *et al.* Palmitic and oleic acid: the Yin and Yang of fatty acids in type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, **29**(3): 178-190
- [24] Sun S, Xu H, Zhao W, *et al.* PA suppresses antitumor immunity of T cells by disturbing mitochondrial activity through Akt/mTOR-mediated Ca^{2+} flux. *Cancer Lett*, 2024, **581**: 216511
- [25] Wang C, Chu X, Deng Y, *et al.* PA and OA induce abnormal glucose metabolism by inhibiting KLF15 in adipocytes. *Nutr Metab*, 2021, **18**(1): 100
- [26] Zhou Z, Lu Y, Wang Y, *et al.* Let-7c regulates proliferation and osteodifferentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells under oxidative stress by targeting SCD-1. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, **316**(1): C57-C69
- [27] Nagare T, Sakaue H, Matsumoto M, *et al.* Overexpression of KLF15 transcription factor in adipocytes of mice results in down-regulation of SCD1 protein expression in adipocytes and consequent enhancement of glucose-induced insulin secretion. *J Biol Chem*, 2011, **286**(43): 37458-37469
- [28] Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar A A, *et al.* Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients*, 2021, **13**(4): 1180
- [29] Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, *et al.* Transcriptional regulation of an insulin-sensitizing adipokine adipolin/CTRP12 in adipocytes by Krüppel-like factor 15. *PLoS One*, 2013, **8**(12): e83183
- [30] Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, *et al.* Adipolin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism. *J Biol Chem*, 2011, **286**(40): 34552-34558
- [31] Khan F, Khan H, Khan A, *et al.* Autophagy in adipogenesis: molecular mechanisms and regulation by bioactive compounds. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, **155**: 113715
- [32] Ambele M A, Dhanraj P, Giles R, *et al.* Adipogenesis: a complex interplay of multiple molecular determinants and pathways. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(12): 4283
- [33] Ghaben A L, Scherer P E. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, **20**(4): 242-258
- [34] Lee J E, Schmidt H, Lai B, *et al.* Transcriptional and epigenomic regulation of adipogenesis. *Mol Cell Biol*, 2019, **39**(11): e00601-e00618
- [35] Longo M, Zatterale F, Naderi J, *et al.* Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(9): 2358
- [36] Mori T, Sakaue H, Iguchi H, *et al.* Role of Krüppel-like factor 15 (KLF15) in transcriptional regulation of adipogenesis. *J Biol Chem*, 2005, **280**(13): 12867-12875
- [37] Matsubara Y, Aoki M, Endo T, *et al.* Characterization of the expression profiles of adipogenesis-related factors, ZNF423, KLFs and FGF10, during preadipocyte differentiation and abdominal adipose tissue development in chickens. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2013, **165**(3): 189-195
- [38] Huang J, Zhang J, Lei T, *et al.* Cloning of porcine chemerin, ChemR23 and GPR1 and their involvement in regulation of lipogenesis. *BMB Rep*, 2010, **43**(7): 491-498
- [39] Matoba K, Lu Y, Zhang R, *et al.* Adipose KLF15 controls lipid handling to adapt to nutrient availability. *Cell Rep*, 2017, **21**(11): 3129-3140
- [40] Mir N, Chin S A, Riddell M C, *et al.* Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(16): 8503
- [41] Asada M, Rauch A, Shimizu H, *et al.* DNA binding-dependent glucocorticoid receptor activity promotes adipogenesis via Krüppel-like factor 15 gene expression. *Lab Invest*, 2011, **91**(2): 203-215
- [42] Takeuchi Y, Murayama Y, Aita Y, *et al.* GR-KLF15 pathway controls hepatic lipogenesis during fasting. *FEBS J*, 2024, **291**(2): 259-271
- [43] Darlington G J, Ross S E, MacDougald O A. The role of *C/EBP* genes in adipocyte differentiation. *J Biol Chem*, 1998, **273**(46): 30057-30060
- [44] Feng L, Li B, Xi Y, *et al.* Aerobic exercise and resistance exercise alleviate skeletal muscle atrophy through IGF-1/IGF-1R-PI3K/Akt pathway in mice with myocardial infarction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, **322**(2): C164-C176
- [45] Krycer J R, Quek L E, Francis D, *et al.* Insulin signaling requires glucose to promote lipid anabolism in adipocytes. *J Biol Chem*, 2020, **295**(38): 13250-13266
- [46] Thiel G, Guethlein L A, Rössler O G. Insulin-responsive transcription factors. *Biomolecules*, 2021, **11**(12): 1886
- [47] Yoon Y S, Chung K S, Lee S Y, *et al.* Anti-obesity effects of a standardized ethanol extract of *Eisenia bicyclis* by regulating the AMPK signaling pathway in 3T3-L1 cells and HFD-induced mice. *Food Funct*, 2024, **15**(12): 6424-6437
- [48] Takeuchi Y, Yahagi N, Aita Y, *et al.* KLF15 enables rapid switching between lipogenesis and gluconeogenesis during fasting. *Cell Rep*, 2016, **16**(9): 2373-2386
- [49] Takeuchi Y, Yahagi N, Aita Y, *et al.* FoxO-KLF15 pathway switches the flow of macronutrients under the control of insulin. *iScience*, 2021, **24**(12): 103446
- [50] Franco H L, Casasnovas J, Rodríguez-Medina J R, *et al.* Redundant or separate entities? —roles of Twist1 and Twist2 as molecular switches during gene transcription. *Nucleic Acids Res*, 2011, **39**(4): 1177-1186

- [51] Zhou L, Li Q, Chen A, *et al.* KLF15-activating Twist2 ameliorated hepatic steatosis by inhibiting inflammation and improving mitochondrial dysfunction *via* NF- κ B-FGF21 or SREBP1c-FGF21 pathway. *FASEB J*, 2019, **33**(12): 14254-14269
- [52] Jung D Y, Chalasani U, Pan N, *et al.* KLF15 is a molecular link between endoplasmic reticulum stress and insulin resistance. *PLoS One*, 2013, **8**(10): e77851
- [53] Verkerke A R P, Wang D, Yoshida N, *et al.* BCAA-nitrogen flux in brown fat controls metabolic health independent of thermogenesis. *Cell*, 2024, **187**(10): 2359-2374.e18
- [54] Chondronikola M, Yoshino J, Ramaswamy R, *et al.* Very-low-density lipoprotein triglyceride and free fatty acid plasma kinetics in women with high or low brown adipose tissue volume and overweight/obesity. *Cell Rep Med*, 2024, **5**(1): 101370
- [55] Lee H J, Lee J, Yang M J, *et al.* Endothelial cell-derived stem cell factor promotes lipid accumulation through c-Kit-mediated increase of lipogenic enzymes in brown adipocytes. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 2754
- [56] Dong M, Cheng Z, Jin W. UCP1 and CKB are parallel players in BAT. *Cell Metab*, 2024, **36**(3): 459-460
- [57] Sun X N, An Y A, Paschoal V A, *et al.* GPR84-mediated signal transduction affects metabolic function by promoting brown adipocyte activity. *J Clin Invest*, 2023, **133**(24): e168992
- [58] Fan L, Lesser A F, Sweet D R, *et al.* KLF15 controls brown adipose tissue transcriptional flexibility and metabolism in response to various energetic demands. *iScience*, 2022, **25**(11): 105292
- [59] Nabatame Y, Hosooka T, Aoki C, *et al.* Kruppel-like factor 15 regulates fuel switching between glucose and fatty acids in brown adipocytes. *J Diabetes Investig*, 2021, **12**(7): 1144-1151
- [60] Adlanmerini M, Carpenter B J, Remsberg J R, *et al.* Circadian lipid synthesis in brown fat maintains murine body temperature during chronic cold. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(37): 18691-18699
- [61] Marmol P, Krapacher F, Ibáñez C F. Control of brown adipose tissue adaptation to nutrient stress by the activin receptor ALK7. *Elife*, 2020, **9**: e54721
- [62] Yamamoto K I, Sakaguchi M, Medina R J, *et al.* Transcriptional regulation of a brown adipocyte-specific gene, UCP1, by KLF11 and KLF15. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, **400**(1): 175-180
- [63] Lee C G, Rhee D K, Kim B O, *et al.* Allicin induces beige-like adipocytes *via* KLF15 signal cascade. *J Nutr Biochem*, 2019, **64**: 13-24
- [64] Holcomb L E, Rowe P, O'Neill C C, *et al.* Sex differences in endurance exercise capacity and skeletal muscle lipid metabolism in mice. *Physiol Rep*, 2022, **10**(3): e15174
- [65] Schlaepfer I R, Joshi M. CPT1A-mediated fat oxidation, mechanisms, and therapeutic potential. *Endocrinology*, 2020, **161**(2): bqz046
- [66] Halder S M, Jeyaraj D, Anand P, *et al.* Kruppel-like factor 15 regulates skeletal muscle lipid flux and exercise adaptation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(17): 6739-6744
- [67] Hammoud S, Ivanova A, Osaki Y, *et al.* Tubular CPT1A deletion minimally affects aging and chronic kidney injury. *JCI Insight*, 2024, **9**(6): e171961
- [68] Piret S E, Attallah A A, Gu X, *et al.* Loss of proximal tubular transcription factor Krüppel-like factor 15 exacerbates kidney injury through loss of fatty acid oxidation. *Kidney Int*, 2021, **100**(6): 1250-1267
- [69] Kamei Y, Hatazawa Y, Uchitomi R, *et al.* Regulation of skeletal muscle function by amino acids. *Nutrients*, 2020, **12**(1): 261
- [70] Zhang S, Zeng X, Ren M, *et al.* Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *J Anim Sci Biotechnol*, 2017, **8**: 10
- [71] Patrick M, Gu Z, Zhang G, *et al.* Metabolon formation regulates branched-chain amino acid oxidation and homeostasis. *Nat Metab*, 2022, **4**(12): 1775-1791
- [72] Jeyaraj D, Scheer F A J L, Ripperger J A, *et al.* Klf15 orchestrates circadian nitrogen homeostasis. *Cell Metab*, 2012, **15**(3): 311-323
- [73] Paulusma C C, Lamers W H, Broer S, *et al.* Amino acid metabolism, transport and signalling in the liver revisited. *Biochem Pharmacol*, 2022, **201**: 115074
- [74] Li H, An X, Bao L, *et al.* MiR-125a-3p-KLF15-BCAA regulates the skeletal muscle branched-chain amino acid metabolism in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) during starvation. *Front Genet*, 2020, **11**: 852
- [75] Liu Y, Dong W, Shao J, *et al.* Branched-chain amino acid negatively regulates KLF15 expression *via* PI3K-AKT pathway. *Front Physiol*, 2017, **8**: 853
- [76] Liu G Y, Sabatini D M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, **21**(4): 183-203
- [77] Sinam I S, Chanda D, Thoudam T, *et al.* Pyruvate dehydrogenase kinase 4 promotes ubiquitin-proteasome system-dependent muscle atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, **13**(6): 3122-3136
- [78] Shen S, Liao Q, Liu J, *et al.* Myricanol rescues dexamethasone-induced muscle dysfunction *via* a sirtuin 1-dependent mechanism. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, **10**(2): 429-444
- [79] Yang X, Xue P, Chen H, *et al.* Denervation drives skeletal muscle atrophy and induces mitochondrial dysfunction, mitophagy and apoptosis *via* miR-142a-5p/MFN1 axis. *Theranostics*, 2020, **10**(3): 1415-1432
- [80] Zuo S, Kong D, Wang C, *et al.* CRTH2 promotes endoplasmic reticulum stress-induced cardiomyocyte apoptosis through m-calpain. *EMBO Mol Med*, 2018, **10**(3): e8237
- [81] Tacey A, Parker L, Garnham A, *et al.* The effect of acute and short term glucocorticoid administration on exercise capacity and metabolism. *J Sci Med Sport*, 2017, **20**(6): 543-548
- [82] Ingle D J. Work capacity of the adrenalectomized rat treated with cortin. *Am J Physiol Leg Content*, 1936, **116**(3): 622-625
- [83] Wu H K, Zhang Y, Cao C M, *et al.* Glucose-sensitive myokine/cardiokine MG53 regulates systemic insulin response and metabolic homeostasis. *Circulation*, 2019, **139**(7): 901-914
- [84] Kang M J, Moon J W, Lee J O, *et al.* Metformin induces muscle

- atrophy by transcriptional regulation of myostatin *via* HDAC6 and FoxO3a. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, **13**(1): 605-620
- [85] Masuno K, Haldar S M, Jeyaraj D, *et al.* Expression profiling identifies Klf15 as a glucocorticoid target that regulates airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, **45**(3): 642-649
- [86] Morrison-Nozik A, Anand P, Zhu H, *et al.* Glucocorticoids enhance muscle endurance and ameliorate Duchenne muscular dystrophy through a defined metabolic program. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(49): E6780-E6789
- [87] Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, *et al.* Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metab*, 2011, **13**(2): 170-182
- [88] Choi H J, Yeon M H, Jun H S. *Schisandrae chinensis fructus* extract ameliorates muscle atrophy in streptozotocin-induced diabetic mice by downregulation of the CREB-KLF15 and autophagy-lysosomal pathways. *Cells*, 2021, **10**(9): 2283
- [89] Gurriarán-Rodríguez U, Santos-Zas I, Al-Massadi O, *et al.* The obestatin/GPR39 system is up-regulated by muscle injury and functions as an autocrine regenerative system. *J Biol Chem*, 2012, **287**(45): 38379-38389
- [90] Cid-Díaz T, Santos-Zas I, González-Sánchez J, *et al.* Obestatin controls the ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome systems in glucocorticoid-induced muscle cell atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, **8**(6): 974-990
- [91] Cid-Díaz T, Leal-López S, Fernández-Barreiro F, *et al.* Obestatin signalling counteracts glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy *via* NEDD4/KLF15 axis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, **12**(2): 493-505
- [92] Hirata Y, Nomura K, Senga Y, *et al.* Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy *via* a WWP1/KLF15 axis. *JCI Insight*, 2019, **4**(4): e124952
- [93] Shen Y, Zhou H, Jin W, *et al.* Acute exercise regulates adipogenic gene expression in white adipose tissue. *Biol Sport*, 2016, **33**(4): 381-391
- [94] 魏昊, 石云龙, 程燕, 等. 支链氨基酸对一次性大强度离心运动后大鼠骨骼肌蛋白分解通路的影响. *卫生研究*, 2023, **52**(4): 565-572
- Wei H, Shi Y L, Cheng Y, *et al.* *J Hyg Res*, 2023, **52**(4): 565-572
- [95] 廖忠鑫, 黄蕾, 朱洪竹, 等. KLF15/mTOR 相关蛋白在有氧间歇性运动改善 2 型糖尿病大鼠骨骼肌病变中的作用. *中国应用生理学杂志*, 2022, **38**(6): 676-681
- Liao Z X, Huang L, Zhu H Z, *et al.* *Chin J Appl Physiol*, 2022, **38**(6): 676-681
- [96] Ye X, Liu R, Qiao Z, *et al.* Integrative profiling of metabolome and transcriptome of skeletal muscle after acute exercise intervention in mice. *Front Physiol*, 2023, **14**: 1273342

The Role of KLF15 in Metabolic Regulation *

YI Xue-Jie^{1,3)**,**}, LI Meng-Huan^{1)**}, YANG Yang^{1,2)}, WAN Gen-Meng¹⁾,
DUAN Zi-Qiang¹⁾, CHANG Bo¹⁾

¹⁾School of Sports and Health, Shenyang Sport University, Shenyang 110115, China;

²⁾School of Sports and Human Sciences, Shanghai Sport University, Shanghai 200438, China;

³⁾Exercise and Health Research Center/Department of Kinesiology, Shenyang Sport University, Shenyang 110115, China)

Graphical abstract



Abstract With changes in human lifestyle, chronic diseases caused by metabolic disorders, such as obesity, type 2 diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease, have become serious public health issues threatening human health. These diseases not only significantly increase the disease burden on humans but also put immense pressure on global healthcare systems. Therefore, understanding and exploring the molecular mechanisms leading to these diseases, especially the role of metabolic regulators, is crucial for developing effective prevention and treatment

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (12072202).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-15940278868, E-mail: Yixuejie8387@163.com

Received: March 15, 2024 Accepted: July 2, 2024

strategies. KLF15, one of the highly conserved members of the KLF family, has gained widespread attention due to its expression and regulatory roles in various metabolically active organs. Recent studies have shown that KLF15 regulates glucose, lipid, and amino acid metabolism in adipose tissue, skeletal muscle, and liver, and is closely related to the acquisition, transport, and utilization of nutrients. The role of KLF15 in glucose metabolism is primarily reflected in its regulation of gluconeogenesis and glucose uptake. KLF15 influences blood glucose levels by regulating the expression of key gluconeogenic enzyme phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK). Research has shown that *KLF15* knockout (KO) mice exhibit severe hypoglycemia and reduced liver glycogen content after 18 h of fasting. Additionally, KLF15 interacts with muscle enhancer factor 2 (MEF2A) to activate the GLUT4 promoter, significantly enhancing glucose uptake in skeletal muscle and adipose tissue. In insulin-resistant individuals, KLF15 expression is reduced, affecting insulin sensitivity by regulating genes related to lipid metabolism and mitochondrial function. In terms of lipid metabolism, KLF15 expression significantly increases during adipocyte differentiation, regulating the expression of genes such as *C/EBP β* , *C/EBP δ* , and *PPAR γ* . *KLF15* KO mice show reduced lipogenesis and increased lipolysis, highlighting its importance in fat storage and energy balance. In brown adipose tissue (BAT), KLF15 regulates genes involved in lipid uptake and thermogenesis, such as *CD36*, *Slc25a20*, and *Cpt1a*. *KLF15* KO mice fail to maintain body temperature during fasting-induced cold exposure, demonstrating the critical role of KLF15 in BAT metabolism and energy balance. Specifically, KLF15 forms positive feedback loops with adipogenic transcription factors such as glucocorticoid receptor (GR), PPAR γ , and C/EBP, promoting adipocyte differentiation and maturation. In BAT, KLF15 is crucial not only for regulating lipid uptake but also for promoting non-shivering thermogenesis by regulating thermogenic genes, thereby helping to maintain body temperature in cold environments. In protein metabolism, KLF15 regulates key enzymes involved in branched chain amino acid (BCAA) metabolism, such as BCAT2 and ALT, which are essential for gluconeogenesis and maintaining blood glucose levels. *KLF15* KO mice show reduced expression of these enzymes, leading to impaired amino acid catabolism. KLF15 regulates muscle protein synthesis and degradation through the mTOR pathway and E3 ubiquitin ligases (*e.g.*, Atrogin-1 and MuRF1), indicating its significance in muscle protein metabolism and stress response, especially in glucocorticoid-induced muscle atrophy. Studies have shown that KLF15 expression in muscle tissue is regulated by GR. Glucocorticoids regulate KLF15 expression through GR, which in turn affects the mTOR signaling pathway, inhibiting protein synthesis and promoting protein degradation. This mechanism is particularly significant in glucocorticoid-induced muscle atrophy. KLF15 also responds significantly to exercise, particularly acute endurance exercise and long-term aerobic training. Acute endurance exercise increases KLF15 expression in muscle and adipose tissue, enhancing lipid synthesis and protein catabolism. In contrast, chronic exercise reduces KLF15 expression, improving insulin sensitivity and mitigating diabetes-induced myopathy. However, further research is needed to explore the effects of different forms of exercise on KLF15 and its specific roles in various tissues. In conclusion, KLF15 plays a crucial role in maintaining overall metabolic balance. It regulates glucose, lipid, amino acid, and protein metabolism, responding to nutritional status and exercise to maintain energy homeostasis. The role of KLF15 in glucose metabolism involves regulating gluconeogenesis and glucose uptake, in lipid metabolism through regulating fat synthesis and breakdown, and in protein metabolism through influencing branched-chain amino acid metabolism and muscle protein synthesis and degradation. Future research should continue to delve into the specific mechanisms of KLF15 in different metabolic pathways, especially its regulatory roles under various exercise forms and nutritional states, to provide new perspectives and theoretical foundations for treating metabolic diseases.

Key words KLF15, glucose metabolism, lipid metabolism, amino acid metabolism, protein metabolism

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0107