

УДК 577.218

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР KLF2 И ЕГО РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Обзор

© 2020 К.Т. Турпаев

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН,
119991 Москва, Россия; электронная почта: kyril.turpaev@yahoo.com

Поступила в редакцию 11.05.2019

После доработки 02.08.2019

Принята к публикации 07.10.2019

KLF2 входит в семейство Krüppel-подобных факторов транскрипции из обширной группы ДНК-связывающих белков с консервативными доменами, известными как цинковые пальцы. KLF2 участвует в дифференцировке и регуляции функциональной активности моноцитов и Т-лимфоцитов, адипоцитов и клеток сосудистого эндотелия. Активность KLF2 контролирует несколько регуляторных систем: MAP-киназный каскад MEKK2,3/MEK5/ERK5/MEF2, G-белки семейства Rho, гистонацетилтрансферазы CBP и p300 и гистондеацетилазы HDAC 4 и HDAC 5. Активация KLF2 в эндотелиальных клетках вызывает индукцию eNOS и имеет вазодилатационный эффект. Действие многих зависимых от KLF2 генов направлено на подавление коагуляции крови, агрегации Т-клеток и макрофагов с сосудистым эндотелием, что препятствует развитию атеросклероза. Активация KLF2 оказывает двойное воздействие на спектр экспрессируемых генов. KLF2 индуцирует значительное число генов и подавляет транскрипцию генов зависимых от NF-κB. Транскрипционные факторы KLF2 и NF-κB проявляют себя как взаимные антагонисты. KLF2 снижает активность NF-κB, тогда как NF-κB подавляет транскрипцию гена *KLF2*. Зависимое от KLF2 подавление экспрессии контролируемых NF-κB генов ослабляет ответ клеток на про-воспалительные цитокины IL-1β и TNFα и развитие воспалительных процессов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: KLF2, цинковые пальцы, регуляция транскрипции, про-воспалительные цитокины, эндотелий.

DOI: 10.31857/S0320972520010054

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ СЕМЕЙСТВА KLF

Транскрипционные факторы KLF (Krüppel-like factors) названы так по структурной близости ДНК-связывающих доменов с аналогичным доменом обнаруженного ранее у дрозофилы ге-

на *Krüppel*, который контролирует сегментацию эмбриона, и мутации по этому гену вызывают значительные морфологические нарушения и летальны (нем. Krüppel, калека) [1]. Факторы семейства KLF имеются у всех многоклеточных животных и контролируют широкий спектр внутриклеточных процессов. Первый из этих факторов, обозначенный как EKLF (впоследствии KLF1), был обнаружен в эритроидных клетках в 1993 г. К настоящему времени установлено 17 членов семейства KLF. Для факторов KLF характерно наличие консервативных C-концевых доменов (~80 аминокислот), известных как цинковые пальцы. Подобные структуры содержат транскрипционные факторы родственных KLF семейств Sp (1–9) (Specificity Proteins) и EGR (1–4) (Early Growth Response), WT1 (Wilms Tumor Protein 1), YY1 (yin yang 1), CTCF и ряд других белков [2, 3]. Факторы KLF и Sp распознают близкие или одинаковые по структуре GC-богатые нуклеотидные последовательности и, по-видимому, могут конкурировать за связывание с промоторами зависимых

Принятые сокращения: AMPK – АМР-зависимая протеинкиназа; CaMK – кальций-кальмодулин-зависимая протеинкиназа; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; ERK5 – активируемая внеклеточными сигналами протеинкиназа 5 (extracellular signal-regulated kinase 5); HDAC – гистондеацетилаза; HO-1 – гемоксигеназа 1; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1 типа (intercellular adhesion molecule 1); KLF – Krüppel-подобный транскрипционный фактор (Krüppel-like factor); MAP – активируемый митогенами белок (mitogen-activated protein); MEF2 – миоцитарный энхансерный фактор 2 (myocyte enhancer factor 2); MEK5 – киназа MAP-киназ 5 (MAP kinase kinase 5); MEKK – киназа киназ MAP-киназ (MAP kinase kinase kinase); PECAM-1 – молекула адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток 1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1); VCAM-1 – молекула адгезии клеток эндотелия сосудов 1 (vascular cell adhesion molecule 1); VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; VEGFR – рецептор VEGF.

генов [3, 4]. Все белки, входящие в семейства KLF и Sp, содержат по три цинковых пальца, каждый из которых состоит из 21–23 аминокислот. Цинковые пальцы факторов KLF и Sp имеют следующую структуру: CysX₄CysX₁₂HisX₃His (X – любая аминокислота). Сходство аминокислотных последовательностей ДНК-связывающего домена Sp1-подобных факторов и факторов семейства KLF составляет >65% [3, 5]. Аминокислотные остатки цинковых пальцев образуют α -спиральную структуру, которая стабилизирована координационными связями ионов Zn²⁺. Между пальцами расположены вставки из 7 аминокислот с высоко консервативной структурой TGEKP(Y/F)X. При связывании с ДНК три аминокислоты (–1, +3 и +6 по нумерации α -спирали) каждого из цинковых пальцев вступают в контакт с тремя последовательно расположенными нуклеотидными парами. Аминокислоты +2 и +6 соседних α -спиральных структур взаимодействуют с нуклеотидами одной пары, и тем самым 12 аминокислот ДНК-связывающего домена образуют контакты с 10 нуклеотидными парами (рис. 1) [5]. Эти аминокислоты определяют избирательность взаимодействия разных представителей семейства KLF со своими участками связывания на ДНК. Контролируемые факторами KLF регуляторные последовательности сформированы фрагментами ДНК в двух основных вариантах: CACCC или CCCAC (GT-бокс) и CGCCC или CCCGC (GC-бокс). Повидимому, факторы семейства KLF конкурируют между собой за связывание с одинаковыми регуляторными последовательностями, однако этот вопрос недостаточно исследован [3, 4, 6–8]. Наряду с ДНК-связывающим доменом факторы KLF содержат консервативную аминокислотную последовательность, обеспечивающую ядерную локализацию этих белков. У разных факторов KLF такие структуры расположены либо между цинковыми пальцами, либо примыкают к N-концевому цинковому пальцу (как, например, у KLF2 и KLF4) [6].

Факторы KLF сильно различаются по N-концевым аминокислотным последовательностям, которые отвечают за взаимодействие с другими белками и определяют функциональные различия между разными факторами KLF [6, 8]. Некоторые факторы KLF участвуют в регуляции одних и тех же внутриклеточных процессов, при этом оказывая на них противоположное воздействие. Например, в жировой ткани KLF2, KLF3 и KLF7 подавляют дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты, тогда как KLF4, KLF5, KLF6 и KLF15 стимулируют этот процесс, что может быть связано с активацией экспрессии фактора PPAR γ [6, 9]. В

эритроидных клетках KLF2, KLF5 и KLF15 индуцируют, тогда как KLF8 подавляет экспрессию γ -глобина [10]. По своим функциональным характеристикам, которые коррелируют со структурными различиями, факторы KLF можно разделить на три основные группы. В 1-ю группу входят факторы KLF3, KLF8 и KLF12; их действие направлено исключительно на подавление транскрипции. Во 2-ю группу – KLF1, KLF2 и KLF4–KLF7; они активируют транскрипцию зависимых генов. В 3-ю группу входят KLF9–KLF11, KLF13, KLF14 и KLF16; они способны как активировать, так и подавлять транскрипцию зависимых генов (рис. 2) [3]. Характер действия KLF15 и KLF17 остается невыясненным. Транскрипционный эффект KLF 3-й группы зависит от структуры промоторных областей контролируемых ими генов и от типа клеток. Так, например, KLF13 подавляет *CYP1A1* (цитохром P450) в клетках CHO, но активирует транскрипцию гена *CCL5* (цитокин RANTES) в Т-клетках [11, 12]. Экспрессия факторов KLF происходит во всех (KLF6–KLF11 и KLF13–KLF16) или во многих тканях [3, 7]. Генетическая инактивация факторов KLF1–KLF7 летальна уже на ранних стадиях эмбриогенеза или в раннем постнатальном периоде [3].

Зависимая от ряда KLF 2-й и 3-й группы (KLF1, KLF2, KLF4, KLF5, KLF6, KLF11, KLF13) активация транскрипции сопряжена с образованием комплексов этих факторов с гистонацетилтрансферазами CBP, p300 и PCAF. Для активации KLF необходимо их ацетилирование. У KLF1 за связывание с кофакторами CBP, p300 и PCAF отвечают домены, обозначаемые как EKLF_{TAD} (1 и 2), которые содержат консервативную последовательность ФДХФФ (Ф – гидрофобные аминокислоты). Эти домены также участвуют в связывании KLF1 с общим фактором транскрипции TFIIH, который входит в состав большого РНК-полимеразного комплекса [13, 14].

Подавление транскрипции под действием KLF обусловлено связыванием деацетилаз. Факторы KLF3, KLF8 и KLF12, будучи связанными с ДНК, образуют многокомпонентные комплексы с транскрипционными корепрессорами CtBP1 или CtBP2 (C-terminal Binding Protein, что указывает на связывание CtBP с C-концевым участком аденовирусного белка E1A). Связывание происходит через N-концевые домены факторов KLF, содержащие консервативную аминокислотную последовательность PXDLS. За исключением этого фрагмента между N-концевыми доменами перечисленных факторов нет заметных гомологий. Обусловленное CtBP подавление транскрипции основано на

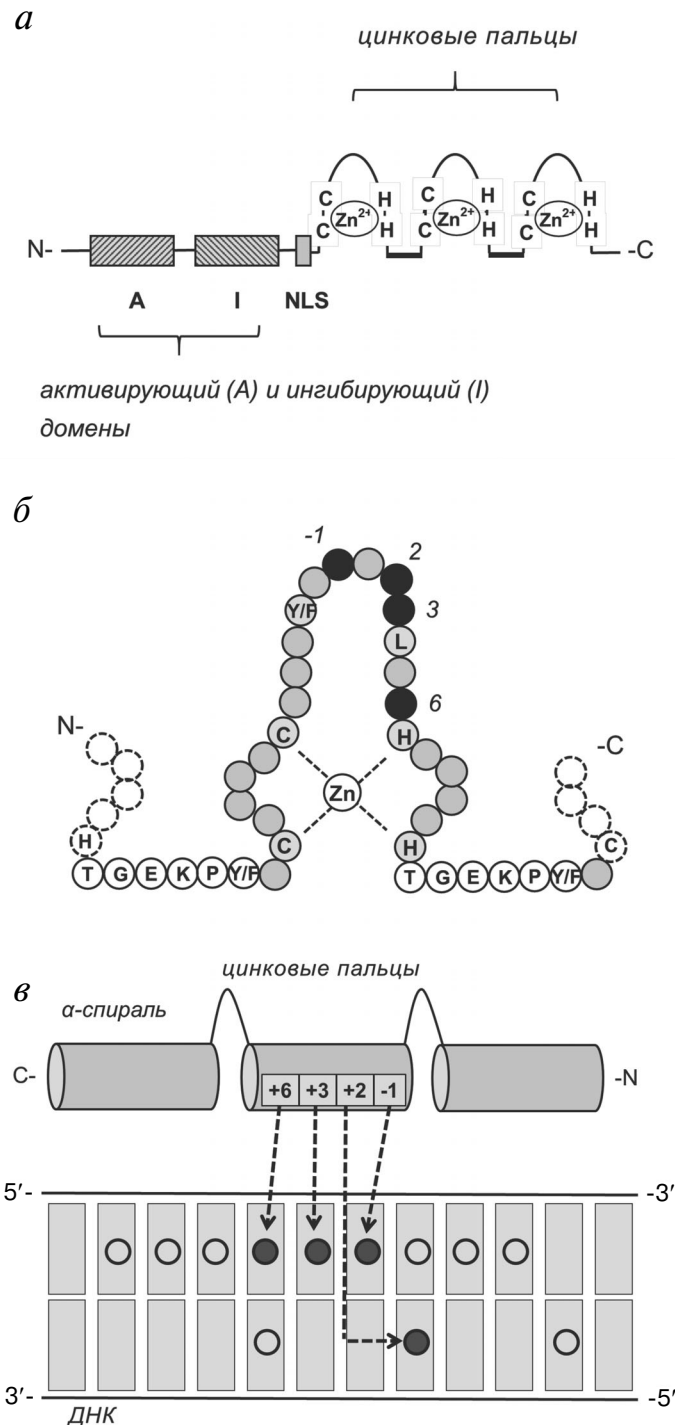


Рис. 1. Структура фактора KLF2 и схема его контактов с регуляторной последовательностью ДНК. *a* – Примерное расположение функциональных доменов на полипептидной цепи KLF2. Показаны расположенные тандемом три C-концевые цинковые пальца, каждый из которых связывает один ион Zn^{2+} . Аналогичную структуру имеют родственные KLF2 факторы KLF1 и KLF4. *б* – Примерная структура второго цинкового пальца. Аминокислотные остатки, которые образуют контакты с нуклеотидами участка связывания ДНК, выделены черным цветом и перенумерованы по своему положению в α -спиральной структуре. Для KLF2 и всех транскрипционных факторов семейства KLF – это Arg (–1), Asp (+2), Glu (+3) и Arg (+6). Обозначены консервативные для всех KLF аминокислоты. *в* – Взаимодействие α -спиральных структур, образуемых цинковыми пальцами, с ДНК. Приведена нумерация аминокислотных остатков, которые вступают в контакт с ДНК. Аминокислота в позиции +2 вступает в контакт с нуклеотидом, комплементарным тому, с которым связывается аминокислота +6 соседнего цинкового пальца. Отмечены нуклеотиды, образующие участок связывания KLF2 (10 нуклеотидных пар). Заштрихованными кружками помечены нуклеотиды, вступающие в контакт с аминокислотами 2-го цинкового пальца. Сокращение: NLS – сигнал ядерной локализации

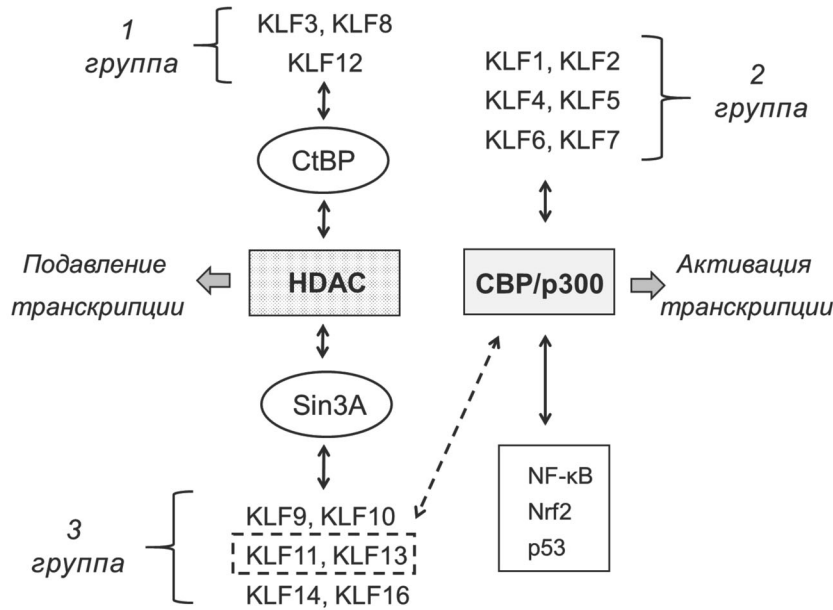


Рис. 2. Классификация факторов KLF. Входящие в семейство KLF транскрипционные факторы распределены по трем группам: *1-я группа*) – KLF, содержащие участок связывания с адаптерными белками CtBP, участвующий в дальнейшем формировании комплекса с HDAC; *2-я группа*) – KLF, взаимодействующие с гистонацетилтрансферазами CBP и p300; *3-я группа*) – KLF, содержащие участок связывания с Sin3A, который также образует комплекс с HDAC. Два фактора KLF *3-й группы* (KLF11 и KLF13) также могут взаимодействовать с CBP и p300

последующем формировании многокомпонентного комплекса с Zn^{2+} -зависимыми гистондеацетилазами HDAC4 и HDAC5 (подгруппа IIa). Под действием HDAC происходит изменение баланса между ацетилированными и неацетилированными гистонами и другими ДНК-связывающими белками, что меняет структуру хроматина и влияет на транскрипцию генов [15]. Ингибирование транскрипции факторами KLF *3-й группы* (KLF9, KLF10, KLF11, KLF13, KLF14 и KLF16) основано на связывании адаптерного белка Sin3A и последующим присоединением HDAC. Связывание адаптерного Sin3A с KLF происходит по консервативному участку SID [4, 8]. HDAC также деацетилируют негистоновые белки, в частности транскрипционные факторы p65/NF-κB и p53, что приводит к снижению их активности [16].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРА KLF2. ГОМОЛОГИЯ KLF2 И KLF4

KLF2 был обнаружен в 1995 г. в геноме мыши при поиске генов, имеющих цинк-связывающие домены, гомологичные имеющемуся в обнаруженном ранее гене *KLF1*. Самый высокий уровень экспрессии *KLF2* был выявлен в легочной ткани, и поэтому его первоначальное обозначение – LKLF (Lung KLF) [17]. Экспрессия *KLF2*

также происходит в селезенке, сердце, тимусе, жировой ткани, скелетных мышцах, сосудистом эндотелии, клетках миелоидного и лимфоидного ряда. *KLF2* участвует в клеточной дифференцировке и регуляторных процессах в иммунной и кровеносной системах легочной и жировой тканей [18, 19]. Фактор *KLF2*, наряду с *KLF4* и *KLF5*, имеет значение для поддержания эмбриональных клеток в состоянии плюрипотентности. Гиперэкспрессия этих факторов способствует перепрограммированию дифференцированных клеток в плюрипотентные. *KLF4* входит в число факторов Яманаки, которые критически необходимы для генерации индуцированных стволовых клеток. OCT4, один из факторов Яманаки, контролирует экспрессию *KLF2* [6, 20, 21].

Фактор *KLF4* из всех представителей семейства KLF наиболее близок структурно и функционально с *KLF2*. Экспрессия фактора *KLF4* имеет близкую тканевую специфичность с *KLF2* и характерна для эндотелия сосудов, лимфоидных клеток, эпителиальных клеток кожи, кишечника, почек и легких [20, 22]. Основные активаторы гена *KLF2* (гидродинамическое сопротивление, статины, ресвератрол – см. ниже) также индуцируют ген *KLF4*. В клетках сосудистого эндотелия *KLF2* и *KLF4* стимулируют экспрессию эндотелиальной синтазы окиси азота (*eNOS*), тромбомодулина (*THBD*) и гемоксигеназы 1 (*HO-1*) [18, 23]. *KLF2* и *KLF4* связыва-

ются с участками ДНК, содержащими последовательности типа САССС [18]. Наряду с ДНК-связывающим KLF2 содержит активирующий транскрипцию *N*-концевой домен (аминокислотные остатки 1–110) (рис. 1). Также KLF2 содержит ингибиторный домен (остатки 111–267), по которому происходит присоединение убиквитинлигаз WWP1 и FBW7, что приводит к протеолитической деградации KLF2 [24, 25].

УСЛОВИЯ АКТИВАЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ KLF2

Регуляция фактора KLF2 основана, прежде всего, на изменении его экспрессии. Промоторная область гена *KLF2* обогащена нуклеотидными парами GC и содержит несколько участков связывания факторов транскрипции EGR1, Sp1 и семейства KLF. В клетках эндотелия решающее значение для экспрессии гена *KLF2* имеет участок промоторной последовательности –141/–103 от начала транскрипции [26]. Этот фрагмент ДНК связывает транскрипционный фактор MEF2 (миоцитарный энхансерный фактор 2, myocyte enhancer factor 2). Обобщенная структура участка связывания MEF2: YTA(A/T)₄TAR. Активность MEF2 контролирует митоген-активируемая протеинкиназа ERK5 (синонимы – BMK1, Big MAP Kinase) [27]. ERK5 и контролирующие ее протеинкиназы образуют четвертый, и если сравнивать с ERK1/2, JNK и p38, менее изученный MAP-киназный каскад. Фосфорилирование (по остаткам Thr218 и Tyr220) и активацию ERK5 осуществляет двойная треонин-тирозинкиназа MEK5 (синоним – MAP2K5). Известны две изоформы MEK5, которые образуются при альтернативном сплайсинге. В свою очередь, активность MEK5 контролируют двойные серин-треониновые киназы MEKK2 и MEKK3 (синонимы – MAP3K2 и MAP3K3 соответственно), которые фосфорилируют MEK5 по аминокислотным остаткам Ser311 и Thr315 (рис. 3, а) [27, 28]. Наряду с MEF2 субстратами ERK5 служат регуляторные белки Sap1, c-Fos и c-Myc. После активации ERK5 производит фосфорилирование собственной полипептидной цепи по Thr732 и нескольким C-концевым остаткам серина. В результате происходит высвобождение ERK5 из комплекса с HSP90 и перемещение в клеточное ядро. Фосфорилирование ERK5 по остатку Thr732 также производит зависимость от ростовых факторов MAP киназа ERK1/2 [28, 29].

Наиболее полно молекулярный механизм индукции транскрипции гена *KLF2* исследован

в клетках сосудистого эндотелия, где он происходит под действием гидродинамических факторов. Основные функции эндотелия состоят в формировании барьера между кровью и тканями, регуляции тонуса сосудов, мобилизации клеток иммунной системы, контроле процессов свертывания крови и ангиогенеза. KLF2 участвует во всех этих процессах. Выстилая стенки кровеносных сосудов, клетки эндотелия не образуют на них идеально ровную поверхность. При длине 20–150 мкм вблизи ядра их толщина составляет 3–5 мкм и на периферии – <1 мкм. Люминальная мембрана клеток эндотелия формирует гликокаликс, характерную ультраструктуру, состоящую из гликопротеинов и гликолипидов. Между током крови и эндотелием происходит механическое взаимодействие трех основных видов: гидродинамическое сопротивление стенок сосуда движению крови (также известное как напряжение сдвига, shear stress), гидростатическое давление крови и связанная с ним сила растяжения кровеносных сосудов (рис. 4, а) [18, 30–32]. При ламинарном течении, когда все слои потока крови перемещаются параллельно стенкам сосудов, сила гидродинамического сопротивления пропорциональна скорости кровотока и обратно пропорциональна R^4 (формула Пуазейля; R – радиус кровеносного сосуда). Сила гидродинамического сопротивления наиболее велика в небольших артериолах (10–70 дин/см²) и менее всего выражена в крупных венах (~1 дин/см²). Сила растяжения стенок сосудов или тангенциального напряжения пропорциональна гидростатическому давлению и обратно пропорциональна R (формула Лапласа). После сердечного сокращения сила растяжения превышает 10⁴ дин/см² и превосходит гидродинамическое сопротивление более чем в 100 раз. Турбулентное течение, при котором поток крови перемещается не только параллельно стенкам сосудов, но и в других направлениях, происходит при сужении артерий, их изгибах, ветвлении, а также при патологических процессах (рис. 4, б) [32–35]. В клетках эндотелия индукция гена *KLF2* происходит при ламинарном течении крови и, соответственно, высоких значениях напряжения сдвига. В модельных экспериментах на клетках HUVEC показано, что пульсирующий ламинарный поток, в большей степени воспроизводящий физиологические условия, вызывает больший рост уровня KLF2, чем стационарный поток [30, 32, 34].

В клетках эндотелия рецепцию гидродинамического сопротивления и трансформацию механического сигнала в биохимический осуществляет целый ряд регуляторных систем и клеточных компонентов. К ним относятся ион-

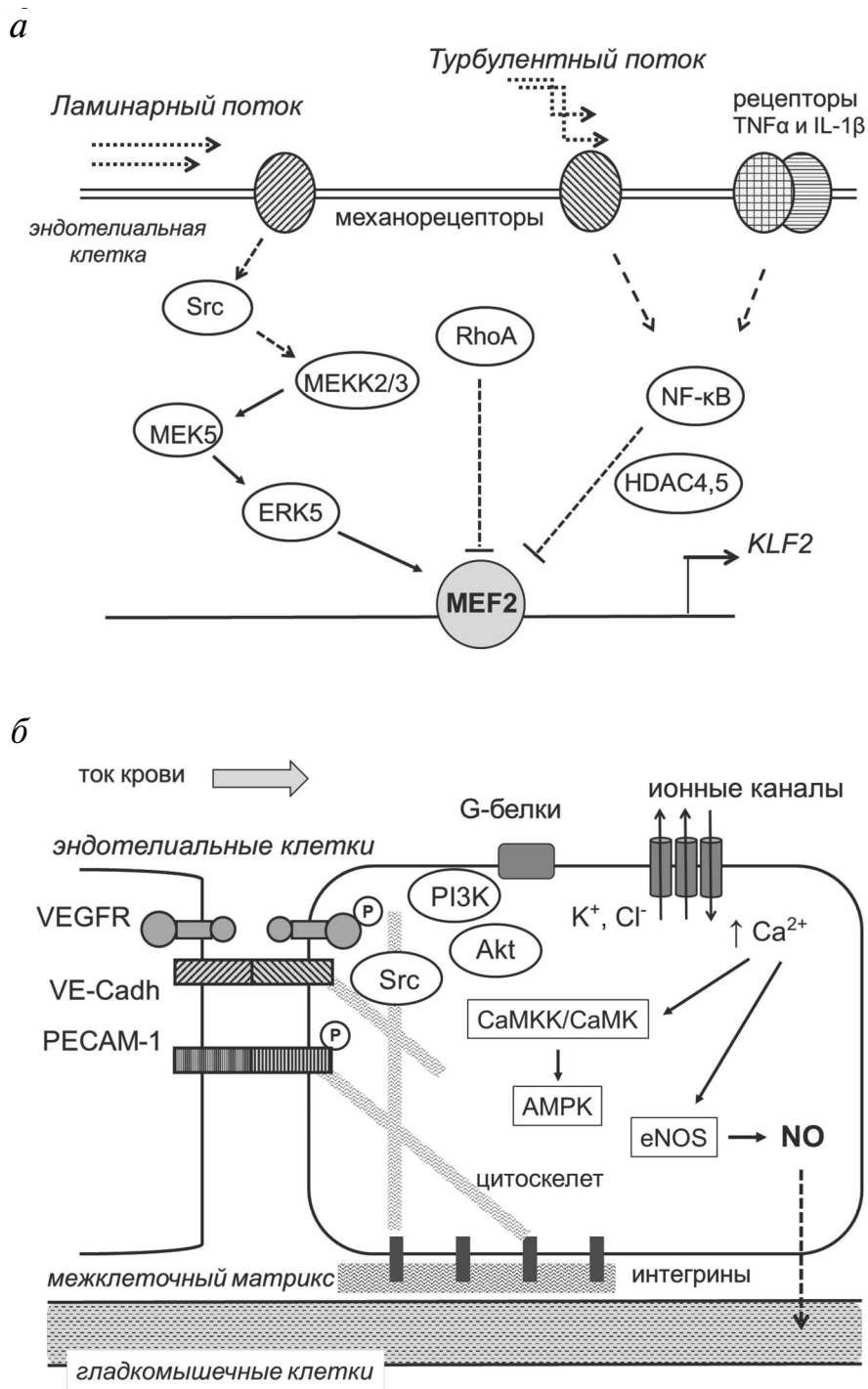


Рис. 3. Молекулярный механизм регуляции KLF2 в клетках сосудистого эндотелия. *а* – Общая схема регуляции KLF2 в эндотелиальных клетках: активация при ламинарном и подавление при турбулентном токах крови. Экспрессию гена *KLF2* активирует транскрипционный фактор MEF2. Транскрипцию гена *KLF2* подавляют сигнальные системы RhoA и NF-κB. Активация NF-κB происходит при турбулентном токе крови и под действием про-воспалительных цитокинов. Ингибирующее действие NF-κB на транскрипцию гена *KLF2* обусловлено HDAC 4 и 5. Показанное на рисунке расположение механорецепторов на люминальной стороне эндотелия достаточно условно. *б* – Механосенсоры и сигнальные системы, активация которых происходит при ламинарном токе крови. Быстрый и кратковременный ответ на напряжение сдвига состоит в последовательном открывании K^+ и Cl^- ионных каналов, повышении внутриклеточного Ca^{2+} , активации eNOS и зависимом от NO расслаблении гладкомышечных клеток. Также рост концентрации Ca^{2+} вызывает активацию Ca^{2+} -зависимых протеинкиназ CaMKKβ и CaMK и контролируемой ими AMPK. Долговременный ответ опосредован изменением конформации мембранных белков PECAM-1 и VE-кадгерина (VE-Cadh), фосфорилировании PECAM-1 и рецепторов VEGFR2/3 и активации сигнальных систем Src и PI3K/Akt. Рисунок не отображает реальную морфологию клеток эндотелия

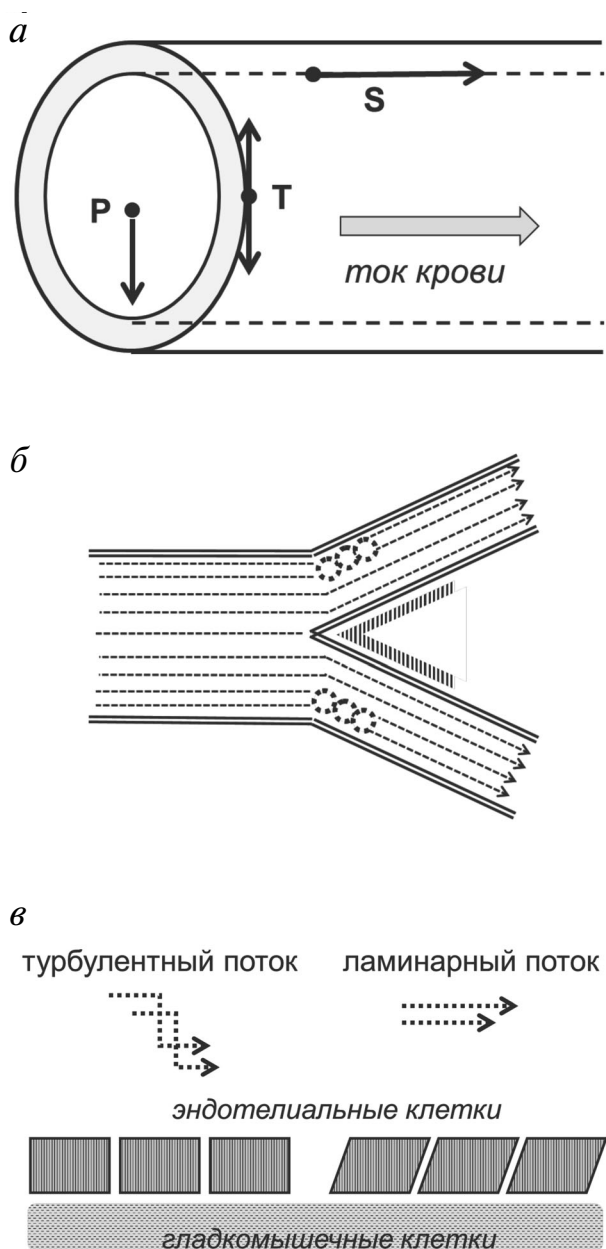


Рис. 4. Обобщенная схема гемодинамики кровеносных сосудов. *а* – Силы, действующие на стенки артериальных сосудов: гидростатическое давление, направленное перпендикулярно стенкам сосуда (P), тангенциальное напряжение, растягивающее стенки сосуда (T), и направленная вдоль потока сила трения крови о стенки сосуда (S). *б* – Зона турбулентности, возникающая при ветвлении и изгибе артериальных сосудов. В зоне турбулентности, которая обозначена пунктирными кругами, гидродинамическое сопротивление снижено. В противоположной области, в зоне с большей дугой изгиба (отмечена штриховкой), гидродинамическое сопротивление повышено. *в* – Схема деформирующего действия ламинарного потока на клетки эндотелия

ные каналы, интегрин, G-белки, рецепторы VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) – VEGFR2 и VEGFR3, белки клеточной адгезии – VE-кадгерин и иммуноглобулин-подобный бе-

лок PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1) [36]. Ранний ответ клеток на возрастание гидродинамического сопротивления состоит в обусловленной открытием K^+ каналов гиперполяризации мембран, которая вызывает открытие плазматических Ca^{2+} каналов. Впоследствии мембранный потенциал выравнивается открытием Cl^- каналов. По-видимому, ионные каналы обеспечивают быструю и кратковременную реакцию клеток на изменения гидродинамического сопротивления, сила которого периодически меняется из-за пульсирующего характера тока крови. Рост концентрации внутриклеточного Ca^{2+} активирует eNOS и стимулирует образование оксида азота и вызывает последующее расширение кровеносных сосудов [37, 38].

Из всех механосенсорных комплексов, участвующих в реализации долговременного ответа клеток на высокое гидродинамическое сопротивление, наиболее полно изучена многокомпонентная система, в которую входят трансмембранные белки PECAM-1, VE-кадгерин и VEGFR2/3, локализованные в зоне контактов между эндотелиальными клетками [36]. Под действием силы трения крови о стенки сосудов происходит изменение морфологии клеток эндотелия и механической нагрузки на PECAM-1 и VE-кадгерин (рис. 3, б и 4, в). При этом происходит ослабление нагрузки на VE-кадгерин и усиление – на PECAM-1. Последующее изменение конформации PECAM-1 способствует образованию контакта между ним и виментином, белком, участвующим в построении цитоскелета, а также образование комплекса VE-кадгерина с VEGFR2/3. Далее происходит активация одной из тирозинкиназ семейства src, фосфорилирование PECAM-1 и VEGFR2/3 по остаткам тирозина, активация протеинкиназы Akt и зависимых внутриклеточных сигнальных систем (рис. 3). Также происходят изменения активности G-белков: снижение Rho и увеличение активности Rac [36–40].

Дополнительным фактором, контролирующим экспрессию гена *KLF2*, является транскрипционный репрессор HDAC5. В эндотелиальных клетках в условиях турбулентного течения крови и при низких значениях гидродинамического сопротивления HDAC5 находится в комплексе со связанным с ДНК фактором MEF2 и подавляет транскрипцию *KLF2*. При ламинарном течении крови и высоких значениях гидродинамического сопротивления (>10 дин/см²) в клетках эндотелия происходит активация кальций-кальмодулин-зависимых протеинкиназ (CaMK), которые фосфорилируют HDAC5 по остаткам Ser259 и Ser498, что вызывает диссоциацию ее из комплекса с MEF2. Далее с участием

фактора 14-3-3 происходит перемещение HDAC5 из ядра в цитоплазму (рис. 5) [41]. В отличие от ламинарного потока, турбулентный ток крови стимулирует экспрессию чувствительных к стрессу и про-воспалительным стимулам транскрипционных факторов NF-κB, AP-1 и EGR-1. При этом функцию механорецепторов выполняют, по-видимому, интегрин. В дальнейшей передаче сигнала участвуют G-белки $G_{\alpha_{13}}$ и RhoA, протеинкиназы JNK, PKC ζ и p90RSK и транскрипционный кофактор YAP. Серин-треониновая киназа p90RSK подавляет активность ERK5 через фосфорилирование по остатку Ser496 [31, 34, 36].

В клетках эндотелия при высоких значениях гидродинамического сопротивления, наряду с индукцией гена *KLF2*, происходит активация и ядерная транслокация фактора транскрипции Nrf2, который контролирует экспрессию генов, повышающих устойчивость клеток к эндогенным и экзогенным электрофильным соединениям. Активность Nrf2 контролирует репрессорный белок Keap1, который действует как рецептор электрофильных соединений и адаптерный белок убиквитинлигазы Cul3. Окисление или алкилирование специфических тиольных групп Keap1 вызывает диссоциацию комплекса Keap1/Nrf2 и рост уровня Nrf2 в клетках

[42–44]. В эндотелии рост гидродинамического сопротивления приводит к активации Nrf2. Этот эффект обусловлен активацией липидкиназы PI3K, мембранной NAD(P)H оксидазы и eNOS, что повышает уровень эндогенных электрофилов – активных форм кислорода и азота. В результате активации Nrf2 происходит индукция HO-1, NAD(P)H-хинооксидоредуктазы 1 (NQO1), пероксиредоксинов и других антиоксидантных генов [42, 43]. Параллельно с индукцией защитных генов Nrf2 (также как и KLF2, см. далее) участвует в негативной регуляции транскрипционного фактора NF-κB. Ингибирующее действие основано на конкуренции между Nrf2 и NF-κB за связывание с транскрипционными кофакторами CBP и p300 [44, 45].

ИНГИБИРОВАНИЕ KLF2

Подавление экспрессии KLF2 происходит под действием про-воспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α . В эндотелии экспрессию KLF2 также подавляют бактериальные эндотоксины и липопротеины низкой плотности. В клетках HUVEC ингибирующее действие TNF α опосредовано активацией фактора NF-κB. Регуляторная область гена *KLF2* содержит несколько по-

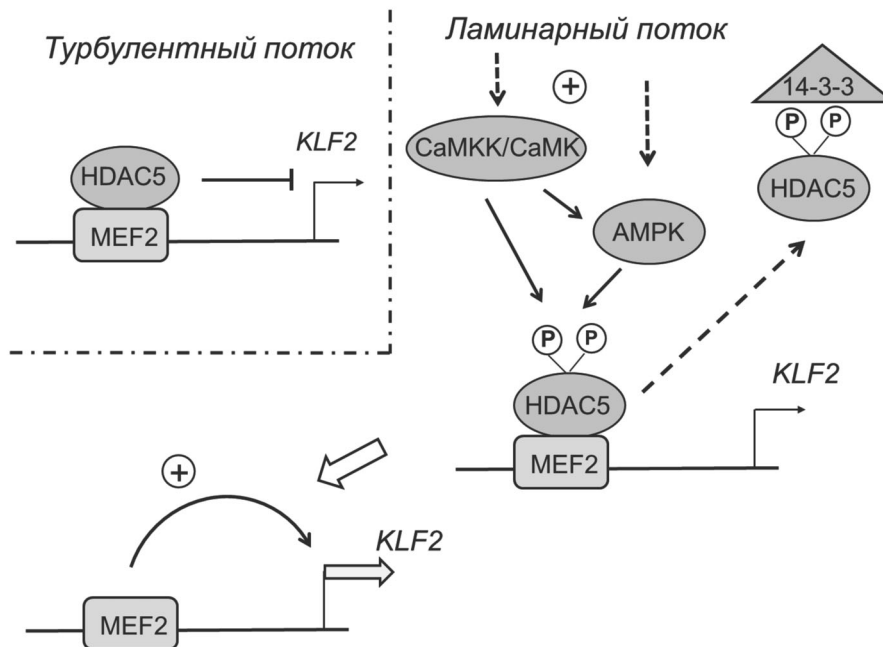


Рис. 5. Схема участия HDAC5 в регуляции экспрессии KLF2 в эндотелиальных клетках. При низких значениях гидродинамического сопротивления HDAC5 находится в комплексе с MEF2 в промоторной области гена *KLF2*. При возрастании силы гидродинамического сопротивления внутриклеточная концентрация Ca^{2+} возрастает, происходит активация протеинкиназы CaMK, фосфорилирование и высвобождение HDAC5 и активация транскрипции *KLF2*. Далее HDAC5 образует комплекс с фактором 14-3-3 и переносится из ядра в цитоплазму. Фосфорилирование HDAC5 также происходит при активации AMPK. Активность AMPK зависит от системы CaMKK β /CaMK

тенциальных участков связывания NF-κB. Через посредство NF-κB происходит присоединение гистондеацетилаз HDAC4 и HDAC5 к промоторному участку гена *KLF2* (рис. 3, а) [19, 41, 46]. В эндотелии в негативной регуляции *KLF2* также участвует транскрипционный фактор FOXO1. При инкубации клеток HUVEC в среде с высоким уровнем глюкозы (30 мМ) в них происходит дефосфорилирование и активация FOXO1, что приводит к подавлению транскрипции гена *KLF2* [47]. Кроме того, экспрессию гена *KLF2* подавляет транскрипционный фактор p53. В промоторной области гена *KLF2* присутствует участок связывания p53, который расположен поблизости от участка связывания MEF2. Ингибирующий эффект p53 на экспрессию *KLF2* опосредован связыванием гистондеацетилаз [18, 48]. В клетках HUVEC генетическая инактивация p53 вызывает повышение уровня *KLF2* в клетках и индуцирует экспрессию генов *eNOS* и *THBD*. Напротив, активация p53 приводит к индукции гена *PAI-1*, экспрессию которого подавляет *KLF2*. Показано также, что в физиологических условиях опосредованное p53 подавление *KLF2* стимулирует агрегацию тромбоцитов [48].

В эндотелиальных клетках в регуляции *KLF2* участвует также микроРНК miR-92a, которая подавляет трансляцию мРНК *KLF2*. Экспрессия miR-92a снижена при ламинарном и возрастает при турбулентном течении крови. В свою очередь, фактор *KLF2* контролирует экспрессию ряда микроРНК (например, miR-126 и miR-150) [49–52].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ *KLF2*

Статины в клетках разных типов активируют экспрессию *KLF2* и зависимого от *KLF2* гена *eNOS* [53, 54]. Действие статинов основано на ингибировании редуктазы 3-окси-3-метилглутарил-СоА (HMG-СоА), ключевого фермента синтеза мевалоновой кислоты, предшественника холестерина и изопреноидов (рис. 6). Как следствие, статины подавляют образование в клетках фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата, которые служат предшественниками для пренилирования G-белков семейств Ras, Rac, Rab и Rho по SH-группам C-концевых остатков цистеина с образованием изопренилцистеина. Такая модификация необходима для прикрепления этих белков к клеточной мембране и их функциональной активности [55]. Аналогичное со статинами воздействие на экспрессию *KLF2* оказывают избирательные ингибито-

ры G-белков Rho и зависимой от Rho протеинкиназы ROCK. Так, например, в моноцитах линии U937 ингибитор геранилгеранилтрансферазы GGTI-298 вызывает значительную индукцию гена *KLF2* [56]. В клетках разных типов под действием статинов возрастает уровень *KLF2* и происходит подавление экспрессии генов, зависящих от про-воспалительных стимулов. В моноцитах THP-1 церивастатин подавляет экспрессию MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) и CCK2 (C-C Chemokine Receptor 2), в эндотелии питавастатин подавляет зависимую от TNFα индукцию молекул адгезии клеток эндотелия сосудов 1 (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1), в Т-клетках статины подавляют экспрессию IFNγ [53, 57]. Статины имеют широкое клиническое применение для снижения уровня холестерина [55, 58, 59]. По-видимому, ряд дополнительных эффектов статинов, таких как подавление воспалительных процессов, обусловлен активацией *KLF2* [6].

Также подавляют пренилирование G-белков и активируют экспрессию *KLF2* бифосфонаты, прежде всего – азотсодержащие бифосфонаты как, например, золедроновая кислота. Показано, что золедроновая кислота активирует экспрессию *KLF2* в клетках эпителиального происхождения MCF-7 [60]. Действие бифосфонатов основано на ингибировании фарнезилпирофосфат-синтазы (рис. 6). Бифосфонаты были разработаны для лечения остеопороза. В физиологических условиях их действие ограничено остеокластами, что обусловлено прочным связыванием с гидроксиапатитом костей. Из-за отрицательного заряда бифосфонаты не проходят через плазматическую мембрану и проникают в клетки через эндоцитоз. Бифосфонаты поглощаются остеокластами при закислении ими среды и разрушении минеральной составляющей костной ткани. Подавление пренилирования регуляторных G-белков приводит к функциональной инактивации остеокластов. Кроме остеокластов бифосфонаты могут поглощаться, хотя и в меньшей степени, другими клетками моноцитарного происхождения [61].

В клетках эндотелия индукцию гена *KLF2* вызывает ресвератрол, природное полифенольное соединение [62]. Ресвератрол также стимулирует экспрессию *KLF2* в культуре панкреатических β-клеток MIN6 и адипоцитах 3T3-L1. Действие ресвератрола основано на параллельной активации транскрипционного фактора Nrf2 и NAD-зависимой лизиндеацетилазы SIRT1 (HDAC III типа). В индукции *KLF2* под действием ресвератрола участвует сигнальный каскад MEK5/MEF2 [50, 63, 64]. Активация *KLF2* также происходит под действием других

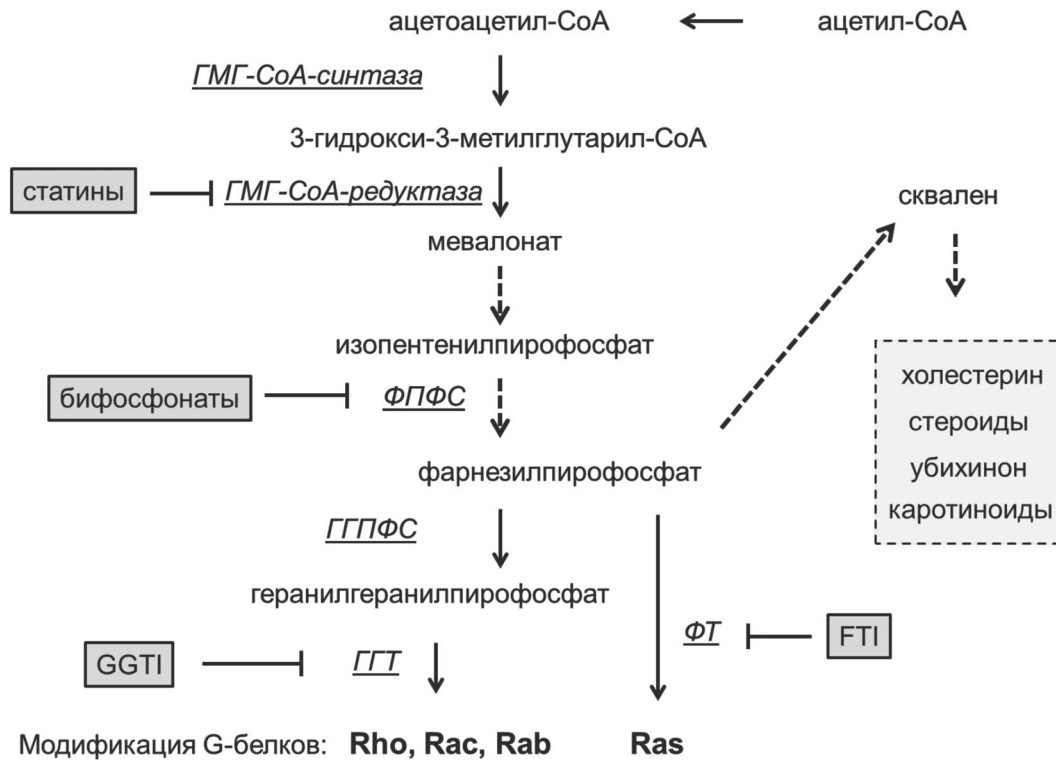


Рис. 6. Схема синтеза производных изопрена и пренилирования G-белков. Показаны основные ингибиторы синтеза ключевых интермедиатов. Сокращения: ГМГ – 3-окси-3-метилглутарил; ГГПФС – геранилгеранилпирофосфатсинтаза; ГГТ – геранилгеранилтрансфераза; ФПФС – фарнезилпирофосфатсинтаза; ФТ – фарнезилтрансфераза; GGI – GGTI-298 (ингибитор ГГТ); FTI – FTI-277 (ингибитор ФТ)

природных биологически активных полифенолов, таких как таниновая кислота, кверцетин, рутин и экстракт фенольных соединений из морской бурой водоросли *Ecklonia cava* (т.н. сиполинол/searolynol) [65–67]. Сиполинол подавляет дифференцировку адипоцитов линии 3T3-L1 и накопление липидов в жировой ткани *in vivo*, что может быть связано с индукцией KLF2. Ингибирующее действие KLF2 на адипогенез обусловлено подавлением транскрипционного фактора PPAR γ [68].

Согласно недавно полученным данным, в клетках HUVEC экспрессию KLF2 активирует гуманин (пептид из 24 аминокислот) и фактор межклеточной сигнализации, уникальный расположением кодирующего его гена в митохондриальной ДНК (внутри гена 16S rRNA) [69]. Гуманин активирует ERK5, а также предотвращает снижение фосфорилирования ERK5 и экспрессии KLF2 при инкубации клеток HUVEC в среде, содержащей 25 мМ глюкозы. Гуманин также восстанавливает способность клеток к индукции зависимого от KLF2 гена *eNOS*. Инкубация клеток HUVEC в среде с высокой концентрацией глюкозы стимулирует экспрессию факторов адгезии (E-селектин и VCAM-1) и про-воспалительных

цитокинов (IL-1 β и TNF α). Гуманин предотвращает активацию экспрессии этих генов [70]. Индукцию KLF2 вызывает ряд других сигнальных молекул. Эритропоэтин стимулирует дифференцировку стволовых клетках ECFC (Endothelial Colony-Forming Cells) и стимулирует в них экспрессию генов *KLF2* и *eNOS*. Индуцирующее действие эритропоэтина опосредовано активацией АМР-зависимой протеинкиназы (AMPK) [71]. В клетках HUVEC экспрессию KLF2 активирует ангиопоэтин, что обусловлено активацией рецепторной тирозиновой киназы Tie2 PI3K/Akt, фактора MEF2 и не связано с активностью ERK5 [72]. В клетках моноцитарного происхождения U937 значительная индукция гена *KLF2* происходит под действием химического донора оксида азота DETA-NO. При этом уровень индукции гена *KLF2* под действием NO критически зависит от плотности клеток U937 в суспензионной культуре. Механизм этого эффекта неясен, известно только, что рост экспрессии KLF2 не связан с активацией ERK5 [56, 73]. Эти данные указывают на возможность регуляции образования в клетках NO по принципу положительной обратной связи: KLF2 способствует индукции *eNOS* и увеличению генерации

клетками оксида азота, который, в свою очередь, вызывает транскрипционную активацию KLF2.

Из числа распространенных фармакологических препаратов индукцию гена *KLF2* вызывает метформин, активатор протеинкиназы AMPK. После активации AMPK фосфорилирует HDAC5 по остатку Ser498, что вызывает ее перемещение из ядра в цитоплазму и рост транскрипции гена *KLF2* (рис. 5). Кроме того, в клетках эндотелия AMPK фосфорилирует и активирует eNOS [74, 75]. Ресвератрол также активирует AMPK и eNOS. Этот эффект опосредован активацией SIRT1 [76]. В эндотелиальных клетках и моноцитах индукцию KLF2 вызывают синтетические ингибиторы HDAC, производные гидроксамовой кислоты (например, вориностат и трихостатин) [77, 78]. При действии на эндотелий вориностат подавляет зависимую от TNF α индукцию про-воспалительных генов [77]. При действии на моноциты ингибиторы HDAC препятствуют их дифференцировке, что обусловлено ингибированием HDAC4, связанной с KLF2, и проявляется в подавлении экспрессии металлопротеиназы MMP9 [78]. Ингибирующее действие гидроксаматов основано на связыва-

нии с ионами Zn²⁺ в активном центре HDAC I и II типа. Известен ряд ингибиторов HDAC с иными механизмами действия (например, короткоцепочечные жирные кислоты и производные бензамида) [76, 79, 80].

РОЛЬ KLF2 В КЛЕТКАХ ЭНДОТЕЛИЯ

В клетках эндотелия KLF2 участвует во многих регуляторных процессах. Действие KLF2 направлено на стимуляцию циркуляции крови, подавление агрегации тромбоцитов и способности клеток эндотелия к связыванию лимфоцитов и моноцитов. Активация KLF2 вызывает индукцию *THBD*, *HO-1* и вазодилатационных генов *eNOS* и *NPPC* (предшественник натрийуретического пептида C). Вместе с тем KLF2 подавляет экспрессию таких сосудосуживающих факторов, как эндотелин 1 (ET1) и ангиотензинпревращающий фермент (ACE) [81]. Действие другой функциональной группы зависимых от KLF2 генов направлено на подавление коагуляции крови. KLF2 стимулирует экспрессию тромбомодулина, что далее способствует активации антитромботи-

Влияние KLF2 на экспрессию генов в клетках иммунной системы и эндотелия

Т- и В-лимфоциты	Моноциты	Эндотелий
	цитокины и хемокины	факторы адгезии
↑ <i>L-селектин</i> ↑ <i>p21/Cip1</i> ↓ <i>CD154</i> ↓ <i>c-туч</i>	↓ <i>TNFα</i> ↓ <i>IL-1β</i> ↓ <i>MIP-1α</i> ↓ <i>MCP-1</i> ↓ <i>IL-8</i>	↓ <i>VCAM-1</i> ↓ <i>ICAM-1</i> ↓ <i>E-селектин</i>
		коагуляция и фибринолиз
		↑ <i>eNOS</i> ↑ <i>tPA</i> ↑ <i>тромбомодулин</i> ↓ <i>PAI-1</i> ↓ <i>VWF</i>
	про- и анти-воспалительные ферменты	тонус сосудов
	↑ <i>HO-1</i> ↓ <i>COX2</i>	↑ <i>eNOS</i> ↓ <i>ACE</i>

Обозначения: подавление (↓) и активация (↑) экспрессии генов.

ческого протеина С. Вместе с тем KLF2 ингибирует экспрессию протромботического фактора фон Виллебранда (VWF) и подавляющего фибринолиз ингибитора активации плазминогена 1 (PAI-1) [18]. Кроме того, KLF2 ослабляет протромботический эффект цитокинов, которые вызывают рост экспрессии PAI-1 и снижают уровень тромбомодулина. Также KLF2 подавляет базовую экспрессию и зависимую от IL-1 β , IFN γ и липополисахаридов индукцию VCAM-1, ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1), E-селектина и мембранной дифосфогидролазы ENTPD1 (CD39) (таблица). Как следствие, активация KLF2 ослабляет агрегацию Т-клеток и макрофагов с сосудистым эндотелием [18, 19, 70]. Ингибирующий эффект KLF2 на экспрессию генов, зависимых от про-воспалительных цитокинов, обусловлен подавлением фактора транскрипции NF- κ B [62, 82]. Тем самым контролирующая KLF2 сигнальная система ERK5/MEF2 и системы, контролирующие NF- κ B, находятся в реципрокных отношениях. По-видимому, этот эффект основан на антагонизме между транскрипционными факторами MEF2 и NF- κ B. Оба фактора оказывают воздействие на ацетилирование белков транскрипционного комплекса. Ингибирующее действие NF- κ B на экспрессию KLF2 опосредовано привлечением HDAC4 и HDAC5 в промоторную область гена *KLF2*, действие MEF2 – конкуренцией с NF- κ B за образование комплекса с гистонацетилтрансферазами CBP и p300 (рис. 5 и 7) [18, 19, 83]. Молекулярный механизм конкуренции между KLF2 и NF- κ B за связывание с CBP/p300 остается неясным.

При ламинарном токе крови происходит погружение клеток эндотелия в состояние покоя, подавление их пролиферации и апоптоза. По-видимому, цитостатический эффект KLF2 обусловлен активацией экспрессии ингибитора циклин-зависимых протеинкиназ p21/Cip1 [33]. Для морфологии эндотелия сосудов при высоких значениях напряжения сдвига характерно вытягивание клеток вдоль направления потока, что снижает механическую нагрузку на цитоскелет. В условиях турбулентности происходит морфологическая перестройка стенок кровеносных сосудов, эндотелиальные клетки не вытянуты в направлении потока, они могут принимать полигональную форму, в них повышены уровни пролиферации и апоптоза [30, 34, 35]. В этих условиях в эндотелиальных клетках возрастает активность NF- κ B и экспрессия адгезионных белков VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина, что способствует связыванию моноцитов. Для участков сосудов с турбулентным током крови характерен повышенный риск возникновения атеросклеротических повреждений [30, 34].

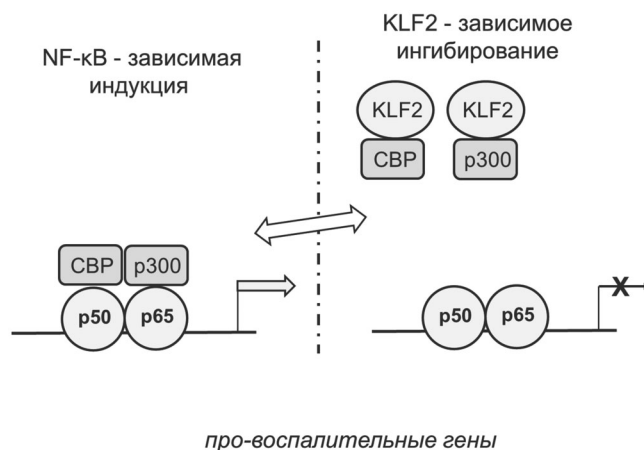


Рис. 7. Обобщенная схема участия KLF2 в подавлении транскрипции зависимых от NF- κ B про-воспалительных генов. Ингибирующее действие основано на конкуренции между KLF2 и субъединицами NF- κ B p50 и p65 за связывание с гистонацетилтрансферазами CBP и p300

РОЛЬ KLF2 В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Экспрессия KLF2 характерна для целого ряда клеток иммунной системы: моноцитов, В-клеток, Т-клеток CD4⁺ (хелперы) и CD8⁺ (киллеры) [18, 19, 83]. В В-клетках действие KLF2 направлено на подавление пролиферации, что опосредовано ростом экспрессии p21/Cip1 и снижением с-Мус [84]. В моноцитах, также как и в эндотелиальных клетках, про-воспалительные стимулы – IL-1 β , TNF α и липополисахариды – подавляют экспрессию KLF2. В то же время KLF2 подавляет зависимую от липополисахаридов активацию моноцитов и экспрессию циклооксигеназы 2 (COX2), IL-1 β , IL-8, TNF α , MIP-1 α (макрофагальный белок воспаления 1 β , macrophage inflammatory protein 1 α) и MCP-1 [83, 85]. Уровень KLF2 в моноцитарных клетках снижается при их дифференцировке и превращении в макрофаги [82]. В Т-клетках при их активации также происходит быстрое снижение экспрессии KLF2, обусловленное, наряду со снижением транскрипции гена *KLF2*, убиквитинированием и ускоренной протеолитической деградацией. Эти процессы инициируются связыванием рецепторов TCR со своими лигандами. В Т-клетках с генотипом *KLF2*^{-/-} происходит их спонтанная активация [86, 87]. Напротив, ослабляющий иммунные реакции фактор TGF β стабилизирует уровень KLF2 [88]. Экспрессия KLF2 возрастает в зрелых Т-клетках памяти. В процессе дифференцировки тимоцитов KLF2 стимулирует образование индуцированных регуляторных Т-клеток (iTreg) [88]. Тем самым действие KLF2 направлено на поддержа-

ние Т-клеток в состоянии покоя и ослаблении клеточного иммунитета. Активация KLF2 такими фармакологическими препаратами, как, например, статины, подавляет аутоиммунные процессы. Статины снижают риск возникновения ревматоидного артрита. Они также облегчают течение ревматоидного артрита, множественного склероза и болезни Крона, но не влияют на ход системной красной волчанки и нейродегенеративных заболеваний. Вместе с тем можно ожидать, что статины ослабляют зависимость от иммунной системы элиминацию трансформированных клеток. Тем не менее такие опасения не подтверждаются статистическими исследованиями [89].

Из всего множества известных эффектов KLF2, по-видимому, более всего исследовано участие этого фактора в поддержании гомеостаза в сосудистой эндотелии, где KLF2 влияет на экспрессию широкого спектра генов. Через индукцию гена *eNOS* и последующий рост эндотелиальной генерации оксида азота KLF2 вовлечен в регуляцию циркуляции крови. Кроме того, действие KLF2 направлено на ослабление воспалительных процессов в эндотелии, подавление свертывания крови и агрегации тромбоцитов. Также KLF2 вовлечен в негативную регуляцию клеточного иммунитета, что проявляется в подавлении активации, дифференцировки и адгезии Т-лимфоцитов и моноцитов. Зависимое от KLF2 ослабление ответа клеток на про-воспалительные стимулы обусловлено подавлением транскрипционной активности NF-κB. При этом факторы KLF2 и NF-κB проявляют себя как взаимные антагонисты. В клетках активность KLF2 определяется уровнем его экспрессии, который в наибольшей степени зависит от фактора транскрипции MEF2. Активность MEF2 контролируют две сигнальные системы: одна, позитивная, включает протеинкиназу ERK5 и другая, негативная, включает гистондеацетилазы HDAC4 и HDAC5. Кроме того, экспрессия KLF2 зависит от значительного числа других сигнальных молекул и регуляторных систем: мембранных K⁺ каналов, сопряженных с тирозиновыми киназами механорецепторов, G-белков семейства Rho, ацетилтрансфераз CBP, p300 и PCAF, транскрипционных факторов NF-κB и FOXO1, лизиндеацетилазы SIRT1, AMPK и Ca²⁺-зависимых протеинкиназ CaMKKβ и CaMK [90, 91], а также некоторых эндокринных и паракринных факторов.

Представляется очевидным, что, будучи вовлеченным в столь большое число регуляторных процессов, KLF2 служит значимым объектом для фармакологических воздействий, направ-

ленных на ослабление воспалительных процессов и сопряженных с ними аутоиммунных заболеваний, таких как атеросклероз и нарушения липидного обмена. Также активация KLF2 должна способствовать подавлению ангиогенеза. Вместе с тем биологически активные соединения, которые могли бы подавлять экспрессию KLF2 в Т-лимфоцитах и моноцитах, могут способствовать усилению иммунных процессов. Известно большое число фармакологических препаратов и эндогенных сигнальных молекул, способных модулировать активность KLF2, что не является при этом их основным биологическим эффектом. Многие из таких препаратов воздействуют на целую группу родственных регуляторных белков или белков с близкими структурными доменами и влияют на широкий спектр клеточных процессов. Так, например, статины ингибируют все G-белки семейств Rho и Ras, а также и синтез стероидов, гидроксаматы ингибируют все HDAC I-го и II-го типа, метформин активирует AMPK и ингибирует митохондриальный NADH-дегидрогеназный комплекс, ресвератрол активирует лизиндеацетилазу SIRT1 и редокс-чувствительную систему Keap1/Nrf2. Все эти соединения оказывают множественное и не всегда благоприятное воздействие на протекающие в организме биохимические и физиологические процессы, что ограничивает возможности их применения. Подобное затруднение может быть преодолено при создании соединений, которые имели бы высокую избирательность в отношении именно тех регуляторных факторов, которые контролируют экспрессию KLF2, таких как, например, RhoA и HDAC4 и HDAC5. Также можно надеяться на дальнейшее исследование активации KLF2 под действием эндогенных сигнальных молекул, таких как эритропоэтин, ангиопоэтин, гуманин и оксид азота. В настоящее время это направление представлено только единичными работами [56, 70–72]. Также можно предположить, что впоследствии будут разработаны биологически активные олигопептидные аналоги эритропоэтина и гуманина, высокоизбирательные в отношении контролирующих KLF2 сигнальных систем.

Финансирование. Работа была выполнена в рамках Государственного задания № АААА-А18-118012390247-0.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Miller, I.J., and Bieker, J.J. (1993) A novel, erythroid cell-specific murine transcription factor that binds to the CACCC element and is related to the Krüppel family of nuclear proteins, *Mol. Cell. Biol.*, **13**, 2776–2786.
- Pei, J., and Grishin N.V. (2015) C2H2 zinc finger proteins of the SP/KLF, Wilms tumor, EGR, Hucklebein, and Klumpfuss families in metazoans and beyond, *Gene*, **573**, 91–99.
- Pollak, N.M., Hoffman, M., Goldberg, I.J., and Drosatos, K. (2018) Krüppel-like factors: crippling and un-crippling metabolic pathways, *JACC Basic Transl. Sci.*, **3**, 132–156.
- Lomberk, G., and Urrutia, R. (2005) The family feud: turning off Sp1 by Sp1-like KLF proteins, *Biochem. J.*, **392**, 1–11.
- Stubbs, L., Sun, Y., and Caetano-Anolles, D. (2011) Function and evolution of C2H2 zinc finger arrays, *Subcell. Biochem.*, **52**, 75–94.
- Bialkowska, A.B., Yang, V.W., and Mallipattu, S.K. (2017) Krüppel-like factors in mammalian stem cells and development, *Development*, **144**, 737–754.
- Pearson, R., Fleetwood, J., Eaton, S., Crossley, M., and Bao, S. (2008) Krüppel-like transcription factors: a functional family, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **40**, 1996–2001.
- Kaczynski, J., Cook, T., and Urrutia, R. (2003) Sp1- and Krüppel-like transcription factors, *Genome Biol.*, **4**, 206.
- Wu, Z., and Wang, S. (2013) Role of Krüppel-like transcription factors in adipogenesis, *Dev. Biol.*, **373**, 235–243.
- Zhang, P., Basu, P., Redmond, L.C., Morris, P.E., Rupon, J.W., Ginder, G.D., and Lloyd, J.A. (2005) A functional screen for Krüppel-like factors that regulate the human gamma-globin gene through the CACCC promoter element, *Blood Cells Mol. Dis.*, **35**, 227–235.
- Huang, B., Ahn, Y.T., McPherson, L., Clayberger, C., and Krensky, A.M. (2007) Interaction of PRP4 with Krüppel-like factor 13 regulates CCL5 transcription, *J. Immunol.*, **178**, 7081–7087.
- Kaczynski, J.A., Conley, A.A., Fernandez Zapico, M., Delgado, S.M., Zhang, J.S., and Urrutia, R. (2002) Functional analysis of basic transcription element (BTE)-binding protein (BTEB) 3 and BTEB4, a novel Sp1-like protein, reveals a subfamily of transcriptional repressors for the BTE site of the cytochrome P4501A1 gene promoter, *Biochem. J.*, **366**, 873–882.
- Mas, C., Lussier-Price, M., Soni, S., Morse, T., Arseneault, G., Di Lello, P., Lafrance-Vanasse, J., Bieker, J.J., and Omichinski, J.G. (2011) Structural and functional characterization of an atypical activation domain in erythroid Krüppel-like factor (EKLF), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 10484–10489.
- Presnell, J.S., Schnitzler, C.E., and Browne, W.E. (2015) KLF/SP Transcription factor family evolution: expansion, diversification, and innovation in eukaryotes, *Genome Biol. Evol.*, **7**, 2289–2309.
- Schmitz, M.L., and de la Vega, L. (2015) New insight into the role of histone deacetylases as coactivators of inflammatory gene expression, *Antioxid. Redox Signal.*, **23**, 85–98.
- Wagner, T., Brand, P., Heinzl, T., and Krämer, O.H. (2014) Histone deacetylase 2 controls p53 and is a critical factor in tumorigenesis, *Biochim. Biophys. Acta*, **1846**, 524–538.
- Anderson, K.P., Kern, C.B., Crable, S.C., and Lingrel, J.B. (1995) Isolation of a gene encoding a functional zinc finger protein homologous to erythroid Krüppel-like factor: identification of a new multigene family, *Mol. Cell. Biol.*, **15**, 5957–5965.
- Novodvorsky, P., and Chico, T.J. (2014) The role of the transcription factor KLF2 in vascular development and disease, *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, **124**, 155–188.
- Jha, P., and Das, H. (2017) KLF2 in regulation of NF- κ B-mediated immune cell function and inflammation, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, E2383.
- Ghaleb, A.M., and Yang, V.W. (2017) Krüppel-like factor 4 (KLF4): what we currently know, *Gene*, **611**, 27–37.
- Chestkov, I.V., Khomyakova, E.A., Vasilieva, E.A., Lagarkova, M.A., and Kiselev, S.L. (2014) Molecular barriers to processes of genetic reprogramming and cell transformation, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 1297–1307.
- Kunes, P., Holubcová, Z., and Krejsek, J. (2009) Occurrence and significance of the nuclear transcription factor Krüppel-like factor 4 (KLF4) in the vessel wall, *Acta Medica (Hradec Kralove)*, **52**, 135–139.
- Villarreal, G. Jr., Zhang, Y., Larman, H.B., Gracia-Sancho, J., Koo, A., and García-Cardeña, G. (2010) Defining the regulation of KLF4 expression and its downstream transcriptional targets in vascular endothelial cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **391**, 984–989.
- Zhao, Y., and Sun, Y. (2013) The FBW7-KLF2 axis regulates endothelial functions, *Cell Res.*, **23**, 741–743.
- Zhang, X., Srinivasan, S.V., and Lingrel, J.B. (2004) WWP1-dependent ubiquitination and degradation of the lung Krüppel-like factor, KLF2, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **316**, 139–148.
- Sohn, S.J., Li, D., Lee, L.K., and Winoto, A. (2005) Transcriptional regulation of tissue-specific genes by the ERK5 mitogen-activated protein kinase, *Mol. Cell. Biol.*, **25**, 8553–8566.
- Chen, X., Gao, B., Ponnusamy, M., Lin, Z., and Liu, J. (2017) MEF2 signaling and human diseases, *Oncotarget*, **8**, 112152–112165.
- Roberts, O.L., Holmes, K., Müller, J., Cross, D.A., and Cross, M.J. (2009) ERK5 and the regulation of endothelial cell function, *Biochem. Soc. Trans.*, **37**, 1254–1259.
- Drew, B.A., Burow, M.E., and Beckman, B.S. (2012) MEK5/ERK5 pathway: the first fifteen years, *Biochim. Biophys. Acta*, **1825**, 37–48.
- Nakajima, H., and Mochizuki, N. (2017) Flow pattern-dependent endothelial cell responses through transcriptional regulation, *Cell Cycle*, **16**, 1893–1901.
- Nigro, P., Abe, J., and Berk, B.C. (2011) Flow shear stress and atherosclerosis: a matter of site specificity, *Antioxid. Redox Signal.*, **15**, 1405–1414.
- Simmons, R.D., Kumar, S., and Jo, H. (2016) The role of endothelial mechanosensory genes in atherosclerosis and omics approaches, *Arch. Biochem. Biophys.*, **591**, 111–131.
- Lu, L., Huang, W., Hu, W., Jiang, L., Li, Y., Wu, X., Yuan, D., and Li, M. (2019) Krüppel-like factor 2 mediated anti-proliferative and anti-metastasis effects of simvastatin in p53 mutant colon cancer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **511**, 772–779.
- Heo, K.S., Berk, B.C., and Abe, J. (2016) Disturbed flow-induced endothelial proatherogenic signaling via regulating post-translational modifications and epigenetic events, *Antioxid. Redox Signal.*, **25**, 435–450.
- Ballermann, B.J., Dardik, A., Eng, E., and Liu, A. (1998) Shear stress and the endothelium, *Kidney Int. Suppl.*, **67**, S100–108.
- Givens, C., and Tzima, E. (2016) Endothelial mechanosignaling: does one sensor fit all? *Antioxid. Redox Signal.*, **25**, 373–388.
- Liu, H.B., Zhang, J., Xin, S.Y., Liu, C., Wang, C.Y., Zhao, D., and Zhang, Z.R. (2013) Mechanosensitive properties in the endothelium and their roles in the regulation of endothelial function, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **61**, 461–470.
- Ando, J., and Yamamoto, K. (2013) Flow detection and calcium signalling in vascular endothelial cells, *Cardiovasc. Res.*, **99**, 260–268.
- Snyder, J.L., McBeath, E., Thomas, T.N., Chiu, Y.J., Clark, R.L., and Fujiwara, K. (2017) Mechanotransduction properties of the cytoplasmic tail of PECAM-1, *Biol. Cell*, **109**, 312–321.
- Conway, D.E., Coon, B.G., Budatha, M., Arsenovic, P.T., Orsenigo, F., Wessel, F., Zhang, J., Zhuang, Z., Dejana, E.,

- Vestweber, D., and Schwartz, M.A. (2017) VE-cadherin phosphorylation regulates endothelial fluid shear stress responses through the polarity protein LGN, *Curr. Biol.*, **27**, 2219–2225.
41. Kwon, I.S., Wang, W., Xu, S., and Jin, Z.G. (2014) Histone deacetylase 5 interacts with Krüppel-like factor 2 and inhibits its transcriptional activity in endothelium, *Cardiovasc. Res.*, **104**, 127–137.
 42. McSweeney, S.R., Warabi, E., and Siow, R.C. (2016) Nrf2 as an endothelial mechanosensitive transcription factor: going with the flow, *Hypertension*, **67**, 20–29.
 43. Takabe, W., Warabi, E., and Noguchi, N. (2011) Anti-atherogenic effect of laminar shear stress via Nrf2 activation, *Antioxid. Redox Signal.*, **15**, 1415–1426.
 44. Turpaev, K.T. (2013) Keap1-Nrf2 signaling pathway: Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- κ B response pathways, *Biochem. Soc. Trans.*, **43**, 621–626.
 45. Wardyn, J.D., Ponsford, A.H., and Sanderson, C.M. (2015) Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- κ B response pathways, *Biochem. Soc. Trans.*, **43**, 621–626.
 46. Kumar, A., Lin, Z., SenBanerjee, S., and Jain, M.K. (2005) Tumor necrosis factor alpha-mediated reduction of KLF2 is due to inhibition of MEF2 by NF-kappaB and histone deacetylases, *Mol. Cell. Biol.*, **25**, 5893–5903.
 47. Lee, H.Y., Youn, S.W., Cho, H.J., Kwon, Y.W., Lee, S.W., Kim, S.J., Park, Y.B., Oh, B.H., and Kim, H.S. (2013) FOXO1 impairs whereas statin protects endothelial function in diabetes through reciprocal regulation of Kruppel-like factor 2, *Cardiovasc. Res.*, **97**, 143–152.
 48. Kumar, A., Kim, C.S., Hoffman, T.A., Naqvi, A., Dericco, J., Jung, S.B., Lin, Z., Jain, M.K., and Irani, K. (2011) p53 Impairs endothelial function by transcriptionally repressing Kruppel-like factor 2, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **31**, 133–141.
 49. Wu, W., Xiao, H., Laguna-Fernandez, A., Villarreal, G., Wang, K.C., Geary, G.G., Zhang, Y., Wang, W.C., Huang, H.D., Zhou, J., Li, Y.S., Chien, S., Garcia-Cardena, G., and Shyy, J.Y. (2011) Flow-dependent regulation of Kruppel-like factor 2 is mediated by microRNA-92a, *Circulation*, **124**, 633–641.
 50. Xin, Y., Zhang, H., Jia, Z., Ding, X., Sun, Y., Wang, Q., and Xu, T. (2018) Resveratrol improves uric acid-induced pancreatic β -cells injury and dysfunction through regulation of miR-126, *Biomed. Pharmacother.*, **102**, 1120–1126.
 51. Manoharan, P., Basford, J.E., Pilcher-Roberts, R., Neumann, J., Hui, D.Y., and Lingrel, J.B. (2014) Reduced levels of microRNAs miR-124a and miR-150 are associated with increased proinflammatory mediator expression in Krüppel-like factor 2 (KLF2)-deficient macrophages, *J. Biol. Chem.*, **289**, 31638–31646.
 52. Marin, T., Gongol, B., Chen, Z., Woo, B., Subramaniam, S., Chien, S., and Shyy, J.Y. (2013) Mechanosensitive microRNAs-role in endothelial responses to shear stress and redox state, *Free Radic. Biol. Med.*, **64**, 61–68.
 53. Chu, U.B., Duellman, T., Weaver, S.J., Tao, Y., and Yang, J. (2015) Endothelial protective genes induced by statin are mimicked by ERK5 activation as triggered by a drug combination of FTI-277 and GGTI-298, *Biochim. Biophys. Acta*, **1850**, 1415–1425.
 54. Zhao, J., Natarajan, S.K., Chronos, N., and Singh, J.P. (2015) Cerivastatin represses atherogenic gene expression through the induction of KLF2 via isoprenoid metabolic pathways, *Cell. Mol. Biol. Lett.*, **20**, 825–839.
 55. Jeong, A., Suazo, K.F., Wood, W.G., Distefano, M.D., and Li, L. (2018) Isoprenoids and protein prenylation: implications in the pathogenesis and therapeutic intervention of Alzheimer's disease, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **53**, 279–310.
 56. Turpaev, K., Glatigny, A., Bignon, J., Delacroix, H., and Drapier, J.C. (2010) Variation in gene expression profiles of human monocytic U937 cells exposed to various fluxes of nitric oxide, *Free Radic. Biol. Med.*, **48**, 298–305.
 57. Xu, Q., Luan, T., Fu, S., Yang, J., Jiang, C., and Xia, F. (2014) Effects of pitavastatin on the expression of VCAM-1 and its target gene miR-126 in cultured human umbilical vein endothelial cells, *Cardiovasc. Ther.*, **32**, 193–197.
 58. Arefieva, T.I., Filatova, A.Y., Potekhina, A.V., and Shchinova, A.M. (2018) Immunotropic effects and proposed mechanism of action for 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), *Biochemistry (Moscow)*, **83**, 874–889.
 59. Davies, J.T., Delfino, S.F., Feinberg, C.E., Johnson, M.F., Nappi, V.L., Olinger, J.T., Schwab, A.P., and Swanson, H.I. (2016) Current and emerging uses of statins in clinical therapeutics: a review, *Lipid Insights*, **9**, 13–29.
 60. Ebert, R., Zeck, S., Meissner-Weigl, J., Klotz, B., Rachner, T.D., Benad, P., Klein-Hitpass, L., Rudert, M., Hofbauer, L.C., and Jakob, F. (2012) Krüppel-like factors KLF2 and 6 and Ki-67 are direct targets of zoledronic acid in MCF-7 cells, *Bone*, **50**, 723–732.
 61. Rogers, M.J., Crockett, J.C., Coxon, F.P., and Mönkkönen, J. (2011) Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates, *Bone*, **49**, 34–41.
 62. Chu, H., Li, H., Guan, X., Yan, H., Zhang, X., Cui, X., Li, X., and Cheng, M. (2018) Resveratrol protects late endothelial progenitor cells from TNF- α -induced inflammatory damage by upregulating Krüppel-like factor-2, *Mol. Med. Rep.*, **17**, 5708–5715.
 63. Bai, X., Yao, L., Ma, X., and Xu, X. (2018) Small molecules as SIRT modulators, *Mini Rev. Med. Chem.*, **18**, 1151–1157.
 64. Santos, J.C., Gotardo, E.M., Brianti, M.T., Pirae, M., Gambero, A., and Ribeiro, M.L. (2014) Effects of yerba maté, a plant extract formulation (“YGD”) and resveratrol in 3T3-L1 adipogenesis, *Molecules*, **19**, 16909–16924.
 65. Xu, Y., Liu, P., Xu, S., Koroleva, M., Zhang, S., Si, S., and Jin, Z.G. (2017) Tannic acid as a plant-derived polyphenol exerts vasoprotection via enhancing KLF2 expression in endothelial cells, *Sci. Rep.*, **27**, 6686.
 66. Arçari, D.P., Santos, J.C., Gambero, A., and Ribeiro, M.L. (2013) The *in vitro* and *in vivo* effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) extract on adipogenesis, *Food Chem.*, **141**, 809–815.
 67. Jeon, H.J., Choi, H.S., Lee, Y.J., Hwang, J.H., Lee, O.H., Seo, M.J., Kim, K.J., and Lee, B.Y. (2015) Seapolynol extracted from *Ecklonia cava* inhibits adipocyte differentiation *in vitro* and decreases fat accumulation *in vivo*, *Molecules*, **20**, 21715–21731.
 68. Lee, J.E., and Ge, K. (2014) Transcriptional and epigenetic regulation of PPAR γ expression during adipogenesis, *Cell Biosci.*, **4**, 29.
 69. Kim, S.J., Xiao, J., Wan, J., Cohen, P., and Yen, K. (2017) Mitochondrially derived peptides as novel regulators of metabolism, *J. Physiol.*, **595**, 6613–6621.
 70. Wang, X., Wu, Z., He, Y., Zhang, H., Tian, L., Zheng, C., Shang, T., Zhu, Q., Li, D., and He, Y. (2018) Humanin prevents high glucose-induced monocyte adhesion to endothelial cells by targeting KLF2, *Mol. Immunol.*, **101**, 245–250.
 71. Wang, D., Song, Y., Zhang, J., Pang, W., Wang, X., Zhu, Y., and Li, X. (2017) AMPK-KLF2 signaling pathway mediates the proangiogenic effect of erythropoietin in endothelial colony-forming cells, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **313**, C674–C685.
 72. Sako, K., Fukuhara, S., Minami, T., Hamakubo, T., Song, H., Kodama, T., Fukamizu, A., Gutkind, J.S., Koh, G.Y., and Mochizuki, N. (2009) Angiopoietin-1 induces Kruppel-like factor 2 expression through a phosphoinositide 3-kinase/AKT-dependent activation of myocyte enhancer factor 2, *J. Biol. Chem.*, **284**, 5592–5601.

73. Турпаев К.Т. (2017) *Гены и регуляторные системы клеток, зависимые от NO и модификации рецепторных тиольных групп*, Автореф. дисс. докт. наук, Институт молекулярной биологии РАН, Москва.
74. Tian, R., Li, R., Liu, Y., Liu, J., Pan, T., Zhang, R., Liu, B., Chen, E., Tang, Y., and Qu, H. (2019) Metformin ameliorates endotoxemia-induced endothelial pro-inflammatory responses via AMPK-dependent mediation of HDAC5 and KLF2, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1865**, 1701–1712.
75. Triggler, C.R., and Ding, H. (2016) Metformin is not just an antihyperglycaemic drug but also has protective effects on the vascular endothelium, *Acta Physiol. (Oxf.)*, **219**, 138–151.
76. Chistiakov, D.A., Orekhov, A.N., and Bobryshev, Y.V. (2017) Treatment of cardiovascular pathology with epigenetically active agents: focus on natural and synthetic inhibitors of DNA methylation and histone deacetylation, *Int. J. Cardiol.*, **227**, 66–82.
77. Xu, Y., Xu, S., Liu, P., Koroleva, M., Zhang, S., Si, S., and Jin, Z.G. (2017) Suberanolhydroxamic acid as a pharmacological Kruppel-like factor 2 activator that represses vascular inflammation and atherosclerosis, *J. Am. Heart Assoc.*, **6**, e007134.
78. Das, M., Laha, D., Kanji, S., Joseph, M., Aggarwal, R., Iwenofu, O.H., Pompili, V.J., Jain, M.K., and Das, H. (2019) Induction of Kruppel-like factor 2 reduces K/BxN serum-induced arthritis, *J. Cell. Mol. Med.*, **23**, 1386–1395.
79. Hadden, M.J., and Advani, A. (2018) Histone deacetylase inhibitors and diabetic kidney disease, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, E2630.
80. Yoon, S., and Eom, G.H. (2016) HDAC and HDAC inhibitor: from cancer to cardiovascular diseases, *Chonnam. Med. J.*, **52**, 1–11.
81. Dekker, R.J., van Thienen, J.V., Rohlena, J., de Jager, S.C., Elderkamp, Y.W., Seppen, J., de Vries, C.J., Biessen, E.A., van Berkel, T.J., Pannekoek, H., and Horrevoets, A.J. (2005) Endothelial KLF2 links local arterial shear stress levels to the expression of vascular tone-regulating genes, *Am. J. Pathol.*, **167**, 609–618.
82. Das, M., Lu, J., Joseph, M., Aggarwal, R., Kanji, S., McMichael, B.K., Lee, B.S., Agarwal, S., Ray-Chaudhury, A., Iwenofu, O.H., Kuppusamy, P., Pompili, V.J., Jain, M.K., and Das, H. (2012) Kruppel-like factor 2 (KLF2) regulates monocyte differentiation and functions in mBSA and IL-1 β -induced arthritis, *Curr. Mol. Med.*, **12**, 113–125.
83. Zhong, F., Lee, K., and He, J.C. (2018) Role of Kruppel-like factor-2 in kidney disease, *Nephrology (Carlton)*, **23**, Suppl. 4, 53–56.
84. Winkelmann, R., Sandrock, L., Kirberg, J., Jäck, H.M., and Schuh, W. (2014) KLF2 – a negative regulator of pre-B cell clonal expansion and B cell activation, *PLoS One*, **29**, e97953.
85. Nayak, L., Goduni, L., Takami, Y., Sharma, N., Kapil, P., Jain, M.K., and Mahabeleshwar, G.H. (2013) Kruppel-like factor 2 is a transcriptional regulator of chronic and acute inflammation, *Am. J. Pathol.*, **182**, 1696–1704.
86. Pabbisetty, S.K., Rabacal, W., Volanakis, E.J., Parekh, V.V., Olivares-Villagómez, D., Cendron, D., Boyd, K.L., Van Kaer, L., and Sebзда, E. (2016) Peripheral tolerance can be modified by altering KLF2-regulated Treg migration, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, E4662–E4670.
87. Li, M., Wang, X., Fu, W., He, S., Li, D., and Ke, Q. (2011) CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells protect endothelial function impaired by oxidized low density lipoprotein via the KLF-2 transcription factor, *Cell. Physiol. Biochem.*, **28**, 639–648.
88. Pabbisetty, S.K., Rabacal, W., Maseda, D., Cendron, D., Collins, P.L., Hoek, K.L., Parekh, V.V., Aune, T.M., and Sebзда, E. (2014) KLF2 is a rate-limiting transcription factor that can be targeted to enhance regulatory T-cell production, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 9579–9584.
89. Pisanti, S., Picardi, P., Ciaglia, E., D'Alessandro, A., and Bifulco, M. (2014) Novel prospects of statins as therapeutic agents in cancer, *Pharmacol. Res.*, **88**, 84–98.
90. Fullerton, M.D. (2016) AMP-activated protein kinase and its multifaceted regulation of hepatic metabolism, *Curr. Opin. Lipidol.*, **27**, 172–80.
91. Marcelo, K.L., Means, A.R., and York, B. (2016) The Ca(2+)/calmodulin/CaMKK2 axis: nature's metabolic CaMshaft, *Trends Endocrinol. Metab.*, **27**, 706–718.

TRANSCRIPTION FACTOR KLF2 AND ITS ROLE IN THE REGULATION OF INFLAMMATORY PROCESSES

Review

K. T. Turpaev

Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences,
119991 Moscow, Russia; E-mail: kyril.turpaev@yahoo.com

Received May 11, 2019
Revised August 2, 2019
Accepted October 7, 2019

KLF2 is a member of the Kruppel-like transcription factor family of proteins containing highly conserved DNA-binding zinc finger domains. KLF2 participates in the differentiation and regulation of the functional activity of monocytes, T lymphocytes, adipocytes, and vascular endothelial cells. The activity of KLF2 is controlled by several regulatory systems, including the MEKK2,3/MEK5/ERK5/MEF2 MAP kinase cascade, Rho family G-proteins, histone acetyltransferases CBP and p300, and histone deacetylases HDAC4 and HDAC5. Activation of KLF2 in endothelial cells induces eNOS expression and provides vasodilatory effect. Many KLF2-dependent genes participate in the suppression of blood coagulation and aggregation of T cells and macrophages with the vascular endothelium, thereby preventing atherosclerosis progression. KLF2 can have a dual effect on the gene transcription. Thus, it induces expression of multiple genes but suppresses transcription of NF- κ B-dependent genes. Transcription factors KLF2 and NF- κ B are reciprocal antagonists. KLF2 inhibits induction of NF- κ B-dependent genes, whereas NF- κ B downregulates KLF2 expression. KLF2-mediated inhibition of NF- κ B signaling leads to the suppression of cell response to the pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF and results in the attenuation of inflammatory processes.

Keywords: KLF2, zinc fingers, regulation of transcription, pro-inflammatory cytokines, endothelium