

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.15.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210330.1106.004.html\(2021-03-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210330.1106.004.html(2021-03-30))

SLFN14 基因在疾病中的研究进展*

姚正循¹综述,况春燕^{2△}审校

(1. 贵州医科大学研究生院,贵阳 550025;2. 贵州医科大学附属医院心内科,贵阳 550003)

[摘要] 睡眠因子 14(SLFN14)是 SLFN 基因家族成员之一,其在人、小鼠等多种物种中表达,并参与细胞的生长调节、分化等过程。本文就 SLFN14 基因的结构、主要特征、定位与功能,以及其在相关疾病的研究进展作一综述,以期对 SLFN14 基因的进一步研究提供参考。

[关键词] 睡眠因子 14;心血管疾病;肿瘤;感染;血小板减少症

[中图分类号] R363 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)15-2680-04

Research progress of SLFN 14 gene in diseases*

YAO Zhengxun¹, KUANG Chunyan^{2△}

(1. Graduate School, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550025, China;

2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550003, China)

[Abstract] The Schlafen 14 (SLFN14) gene is a member of SLFN family. It is expressed in human, mice and other species, and is involved in cell growth regulation, differentiation and other processes. This article reviewed the structure, main characteristics, location and function of SLFN14 gene, as well as its research progress in related diseases, in order to provide references for further research on SLFN14 gene.

[Key words] Schlafen 14; cardiovascular disease; tumor; infection; thrombopenia

SLFN 基因家族首次于 1988 年由 SCHWARZ 等^[1]在小鼠体内发现,其小鼠造血细胞中表达并参与免疫过程,是一类可调节小鼠胸腺细胞成熟的重要基因。该基因家族在某些情况下常抑制相关细胞的生长发育,如过表达 SLFN1 可导致细胞发育周期阻滞在 G₀/G₁ 期。相关研究发现,SLFN 基因在细菌、病毒、鼠和人等物种中具有较广泛的同源性,在哺乳动物中高度保守,但在不同的物种中其基因分布不一^[2]。BUSTOS 等^[3]和 MAVROMMATIS 等^[4]报道,已经鉴定出了 10 个小鼠 SLFN 基因和 6 个人类 SLFN 基因,小鼠 SLFN 基因中包含 SLFN1、SLFN1L、SLFN2、SLFN3、SLFN4、SLFN5、SLFN8、SLFN9、SLFN10 和 SLFN14,人类 SLFN 基因包含 SLFN5、SLFN11、SLFN12、SLFN12L、SLFN13、SLFN14。此外,国外学者指出 SLFN 基因家族中 SLFN14 是人类和小鼠中除了 SLFN5 以外唯一存在的同源 SLFN 基因^[5]。

根据基因和(或)蛋白的大小及结构域的同源性将 SLFN 基因家族分为 3 个不同的亚群,SLFN 蛋白相对分子质量为 $37 \times 10^3 \sim 42 \times 10^3$ 属于第 I 亚群;相对分子质量为 $58 \times 10^3 \sim 68 \times 10^3$ 属于第 II 亚群;相对分子质量为 $100 \times 10^3 \sim 104 \times 10^3$ 属于第 III 亚群^[6-7]。小鼠的 SLFN 基因分布在所有 3 个亚群中,而人类的 SLFN 基因仅分布在第 II 亚群(SLFN12、SLFN12L)和第 III 亚群(SLFN5、SLFN11、SLFN13、SLFN14)。据美国国家生物技术信息中心(NCBI)保守域数据库(CDD)搜索结果及相关文章可知,在整个 SLFN 家族中,只有第 III 亚群的成员蛋白结构域不同,保留额外的 c 末端区域与 RNA/DNA 解旋酶超家族 I 中典型的基序有显著的同源性,这些基序被认为介导了 DNA 和 RNA 代谢^[8]。此外,SLFN 蛋白在调控细胞增殖,干预造血细胞功能,以及调节免疫应答等方面均起到重要作用,并且还可抑制病毒复制及肿瘤细胞生长。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81560056);贵州省第十二批优秀青年科技人才计划(黔科合平台人才[2019]5662)。 作者简介:姚正循(1993—),在读硕士研究生,主要从事冠心病血管损伤与修复的研究。 △ 通信作者, E-mail: xiaocky@sina.com。

1 SLFN14 基因的结构

SLFN 14 蛋白的相对分子质量为 $100 \times 10^3 \sim 104 \times 10^3$, 根据其同源性, SLFN14 属于 SLFN 基因家族的 III 亚群^[9]。SLFN14 主要定位在细胞核中, 人类的 SLFN14 位于 17 号染色体上, 由 4 个编码外显子组成, 它含有与三磷酸腺苷(ATP)酶相关的多种细胞活性的 AAA 结合域和 RNA 解旋酶基序, 并有一个羟基末端扩展区。而小鼠的 SLFN14 位于 11 号染色体上, 由 5 个编码外显子组成^[10-11]。

2 SLFN14 基因在疾病中的研究进展

过去几年的研究成果极大地丰富了关于 SLFN 基因在人类相关疾病发生机制的探索, 并为相关疾病的治疗提供了较多的理论依据。除了 SLFN11 外, 人类其他 SLFNs 基因还未得到广泛的研究。SLFN14 是一类在较多生物学反应中调节 T 淋巴细胞和巨噬细胞发育周期的重要调节基因^[12], 因其在不同的细胞中表达水平及定位不同, 与较多疾病的发生有着密切联系。

2.1 房间隔缺损(ASD)

SU 等^[13]采用全外显子组测序方法, 对 16 名受试者进行了病因性 ASD 基因突变检测, 其中 6 人被诊断为 ASD, 结果表明: 受试者中所有受影响的家族成员均携带两种新的复合突变基因, 即 c. 2557insC 突变后的 SLFN14 基因可与 c. 1187delT 突变的 PCDH-GA4[原钙粘蛋白 γ -A4 (protocadherin gamma-A4)] 基因协同作用, 从而导致 ASD。故考虑 SLFN14 的 c. 2557insC 突变可能是 ASD 的致病因素。

2.2 原发性高血压

有学者研究基因多态性与原发性高血压发生的相关性, 其采用病例-对照关联研究方法对高血压组及对照组进行基因分型检测, 结果显示: SLFN14 基因 rs321613 可能为原发性高血压遗传易感性检测的标志之一, 并得出 SLFN14 基因 rs321613 多态性可能与原发性高血压相关^[14], 为进一步研究原发性高血压的遗传机制提供了新的方向。

2.3 病毒感染

SEONG 等^[15]研究表明, SLFN14 在流感病毒感染时主要表达在细胞核, 病毒感染后通过特异性诱导 A549 过表达可减少病毒复制。考虑其主要机制为通过抑制流感病毒 NP 的表达从而抑制病毒复制, 而在 RAW264.7 细胞中, SLFN14 的敲除可增加病毒滴度。此外, 该研究提及过表达 SLFN14 可抑制 A 型流感病毒和水痘带状疱疹病毒的复制, 表明其对多种病毒的活性具有抑制作用。这些数据进一步证实了 SLFN14 在病毒感染中占有重要地位, 提示 SLFN14

可能成为抗病毒的新靶点。

2.4 恶性肿瘤

在一些恶性肿瘤中, SLFN 基因可以抑制癌细胞的生长和侵袭, 促进癌细胞对化疗药物的敏感性, 可能成为一种有前景的新的治疗靶点^[16]。故有学者在研究干扰素(IFN)在体内和体外的抗肿瘤活性时发现: 在恶性黑色素瘤细胞和原代正常人黑素细胞中均可检测到 SLFN14 的表达^[17], 提示 SLFN14 在黑色素瘤细胞生长中占有重要作用, 但其具体作用机制仍需深入探讨。另有研究发现, LINE-1 高表达于较多肿瘤细胞中, 而活跃的 LINE-1 可能通过插入、缺失、重组和转导等方式对基因组结构和功能造成不利影响, 进而引起基因疾病和癌症, 且其研究 SLFN14 与 LINE-1 关系时得出, SLFN14 抗 LINE-1 可通过转座机制间接作用影响 LINE-1 ORF1p 的表达^[18], 故推测 SLFN14 可为肿瘤的靶向药物治疗提供新的方向。

2.5 内脏利什曼病(VL)合并 HIV 感染

VL 是一种潜在的、致命的, 但易被忽视的经媒介传播的播散性感染, 其典型症状包括发热、脾肿大和造血改变。每年全球约有 90 000 例 VL 病例, 其中对同时感染人类获得性免疫缺陷病毒-1(HIV)的患者(简称 VL-HIV 患者)的治疗经常失败。因此, 目前针对 VL-HIV 感染治疗的研究中, 除了有限的和有毒的治疗方案外, 对 VL-HIV 患者治疗效果的评估也成为指导治疗疗程、调整治疗方案或启动二次预防决定的关键。ADRIAENSEN 等^[19]通过一个基于血液的 4 基因转录信号(PRSS33、IL10、SLFN14、HRH4)替代治疗试验发现, 包括 SLFN14 基因在内的血液信号可以评估 VL-HIV 患者的治疗效果。SLFN14 基因是否可以作为一种转录信号评估其他疾病疗效还有待进一步研究, 这将对指导治疗具有重要应用前景。

2.6 遗传性血小板减少症

遗传性血小板减少症是一组以低血小板计数为特征的疾病, 常伴有大量出血。随着该病的进一步研究, 包括全外显子组测序(WES)在内的新一代测序技术的出现, 对该病基因遗传机制有了更多的了解。SLFN14 是最近发现的与遗传性血小板减少症相关的基因之一, 有关研究已取得较多进展, 其中 SLFN14 的几个杂合错义突变可导致缺陷巨核细胞成熟和血小板功能障碍。为了研究 SLFN14 在血小板形成及功能中的作用, 国外学者研究发现在兔成熟的网状红细胞内, 被剪切的 SLFN14 蛋白可识别并结合核糖体, 并且非特异性地识别、剪切细胞中的核糖体 RNA (rRNA) 与 mRNA, 而人源全长的 SLFN14 蛋白经特定氨基酸突变及剪切后也会显示相同的生物学活

性^[20-21],提示 SLFN14 基因编码的蛋白质在血小板的功能行使中起着重要作用,可影响功能完全的血小板分化,参与血小板的形成及成熟过程。另有研究证实,SLFN14 基因参与了血小板的生成及功能的维持^[22]。该研究纳入 17 例血小板减少症、19 例血小板功能紊乱和 51 例不明原因出血倾向患者,对其进行 WES,结果提示:87 例患者中有 15 例(17%)检测到 SLFN14 发生致病变异^[22]。考虑其可能机制:因 SLFN14 三磷酸鸟苷(GTP)/ATP 结合区出现杂合错义突变最终导致遗传性血小板致密颗粒数量减少,并伴随大量出血。STAPLEY 等^[12]研究发现,SLFN14 基因突变可导致遗传性血小板减少症,考虑其机制为 SLFN14 基因变异的 5 个家系中,有 3 个家系可降低激动剂二磷酸腺苷(ADP)、蛋白酶激活受体-1(PAR-1)和胶原的聚集性,改变 SLFN14 的内切核糖核酸酶活性从而促进血小板的形成。FLETCHER 等^[23]纳入了 36 例显示血小板减少症的患者和 17 名其家庭成员,所有患者均有出血史,但病因不明,对所有患者进行血小板表型和 WES,并在来自 3 个不相关家族的 12 例患者中发现了 SLFN14 的突变;SLFN14 突变患者常表现中度血小板减少、血小板增大、ATP 分泌减少和显性遗传模式等表型;此外,在受影响的家族成员中发现了 3 个杂合错义突变,并考虑在 SLFN14 的 ATPase-AAA-4、GTP/atp 结合区编码替换位点(K218E、K219N 和 V220D)。该项研究证实,SLFN14 基因的 K218E、219N 和 V220D 位点发生错义突变与遗传性血小板减少症的发生相关,故该基因的缺陷是导致血小板减少和出血过多的原因。另有学者通过运用基因测序方法测出较多基因与遗传性血小板减少症有着密切联系,这些基因包括 MECOM、TRPM7、FYB、SLFN14 和 SLFN14-RT,且这些基因在巨核细胞和血小板生成中扮演着重要角色^[24-25]。近年来新的遗传检测方法逐渐完善,遗传性血小板减少症与某单一基因遗传缺陷的关系逐渐明确,这不仅可以丰富遗传学和血液疾病相关知识,而且可以为患者提供更多的诊断及治疗方法。SLFN14 在血小板生成物形成的过程中确切的作用及其 AAA 结构域中的突变如何导致遗传性血小板减少症仍需进一步探索。

3 小 结

SLFN14 基因因错义突变导致相关疾病发生,也可抑制病毒中重要物质的表达,从而减少病毒复制,并可作为一种检测指标用以评估抗肿瘤疗效。这为 SLFN14 在肿瘤和病毒感染等疾病的研究提供了新的思路,并对其可能的机制给予了提示,可为更多疾病研究提供参考。目前,有关 SLFN14 在其他生物学活

动中的机制研究已有较大进展,可为相关疾病的临床诊断、治疗等提供可靠的理论依据。但由于 SLFN14 相关疾病研究尚局限在遗传性血小板减少症、病毒感染、肿瘤等疾病中,仍有必要进一步扩大研究范围。

参考文献

- [1] SCHWARZ D A, KATAYAMA C D, HEDRICK S M. Schlafen, a new family of growth regulatory genes that affect thymocyte development[J]. *Immunity*, 1998, 9(5): 657-668.
- [2] 陈淑敏, 马铃, 岑山. Schlafen 家族蛋白在肿瘤和病毒感染中的研究进展[J]. *遗传*, 2020, 42(5): 444-451.
- [3] BUSTOS O, NAIK S, AYERS G, et al. Evolution of the Schlafen genes, a gene family associated with embryonic lethality, meiotic drive, immune processes and orthopoxvirus virulence[J]. *Gene*, 2009, 447(1): 1-11.
- [4] MAVROMMATIS E, ARSLAN A D, SASSANO A, et al. Expression and regulatory effects of murine Schlafen (Slfn) genes in malignant melanoma and renal cell carcinoma[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(46): 33006-33015.
- [5] VAN ZUYLEN W J, GARCEAU V, GARCEAU V, et al. Macrophage activation and differentiation signals regulate schlafen-4 gene expression: evidence for Schlafen-4 as a modulator of myelopoiesis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15723.
- [6] LIU F, ZHOU P, WANG Q, et al. The Schlafen family: complex roles in different cell types and virus replication[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(1): 2-8.
- [7] PUCK A, AIGNER R, MODAK M, et al. Expression and regulation of Schlafen (SLFN) family members in primary human monocytes, monocyte-derived dendritic cells and T cells[J]. *Results Immunol*, 2015, 5: 23-32.
- [8] PATEL V B, YU Y, DAS J K, et al. Schlafen-3: a novel regulator of intestinal differentiation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(4): 752-756.
- [9] NEUMANN B, ZHAO L, MURPHY K, et al. Subcellular localization of the Schlafen protein family[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,

- 2008,370(1):62-66.
- [10] MAVROMMATIS E, Fish E N, Plataniotis L C. The schlafen family of proteins and their regulation by interferons[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2013, 33(4):206-210.
- [11] DE LA CASA-ESPERON E. From mammals to viruses; the Schlafen genes in developmental, proliferative and immune processes[J]. *Biomol Concepts*, 2011, 2:159-169.
- [12] STAPLEY R J, PISAREVA V P, PISAREV R V, et al. SLFN14 gene mutations associated with bleeding[J]. *Platelets*, 2020, 31(3):407-410.
- [13] SU W, WANG R C, LOHANO M K, et al. Identification of two mutations in PCDHGA4 and SLFN14 genes in an atrial septal defect family[J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(6):989-996.
- [14] 李焯. MTMR4、BZRAP1 及 SLFN14 基因多态性与云南汉族、哈尼族和彝族原发性高血压相关性研究[D]. 昆明: 云南大学, 2013.
- [15] SEONG R K, SEO S W, KIM J A, et al. Schlafen 14 (SLFN14) is a novel antiviral factor involved in the control of viral replication[J]. *Immunobiology*, 2017, 222(11):979-988.
- [16] LIU F, ZHOU P T, WANG Q, et al. The Schlafen family: complex roles in different cell types and virus replication[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(1):2-8.
- [17] KATSOULIDIS E, MAVROMMATIS E, WOODARD J, et al. Role of interferon {alpha} (IFN{alpha})-inducible Schlafen-5 in regulation of anchorage-independent growth and invasion of malignant melanoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(51):40333-40341.
- [18] 毛洋, 丁寄葳, 陈淑敏, 等. SLFN14 抗 LINE-1 分子机制的研究[J]. *遗传*, 2020, 42(7):669-679.
- [19] ADRIAENSEN W, CUYPERS B, CORDERO C F, et al. Host transcriptomic signature as alternative test-of-cure in visceral leishmaniasis patients co-infected with HIV[J]. *EBioMedicine*, 2020, 55:102748.
- [20] PISAREVA V P, MUSLIMOV I A, TCHEREPANOV A, et al. Characterization of novel ribosome-associated endoribonuclease SLFN14 from rabbit reticulocytes [J]. *Biochemistry*, 2015, 54(21):3286-3301.
- [21] FLETCHER S J, PISAREVA V P, KHAN A O, et al. Role of the novel endoribonuclease SLFN14 and its disease-causing mutations in ribosomal degradation[J]. *RNA*, 2018, 24(7):939-949.
- [22] SAES J L, SIMONS A, DE MUNNIK S A, et al. Whole exome sequencing in the diagnostic workup of patients with a bleeding diathesis [J]. *Haemophilia*, 2019, 25(1):127-135.
- [23] FLETCHER S J, JOHNSON B, LOWE G C, et al. SLFN14 mutations underlie thrombocytopenia with excessive bleeding and platelet secretion defects [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9):3600-3605.
- [24] MARCONI C, DI BUDUO C A, BAROZZI S, et al. SLFN14-related thrombocytopenia: identification within a large series of patients with inherited thrombocytopenia [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(5):1076-1079.
- [25] SAVOIA A. Molecular basis of inherited thrombocytopenias: an update [J]. *Curr Opin Hematol*, 2016, 23(5):486-492.

(收稿日期:2020-11-12 修回日期:2021-03-08)