

# 过表达 *HOPX* 基因对鸡脂肪生长发育重要基因表达的影响

王宁, 史洪岩, 程敏, 孙婴宁, 李辉

(农业部鸡遗传育种重点实验室, 东北农业大学动物科学技术学院, 哈尔滨 150030)

**摘要:** 为揭示 *HOPX* 基因在鸡脂肪生长发育中的作用, 研究采用 Real-time RT-PCR 和启动子荧光素酶报告基因技术, 分析过表达 *HOPX* 基因对鸡脂肪生长发育重要基因的表达及其启动子活性的影响。结果表明, 与空载体对照组(pCMV-HA vector)相比, *HOPX* 基因能够促进 *A-FABP* 和 *PPAR $\gamma$*  基因表达及其启动子活性, 抑制 *KLF 7* 基因表达及其启动子活性, 但对 *FAS* 基因表达及其启动子活性没有影响。研究结果显示, 过表达 *HOPX* 基因可能促进鸡前脂肪细胞分化。

**关键词:** *HOPX* 基因; 鸡; 脂肪细胞分化; 发育

中图分类号: S831

文献标志码: A

文章编号: 1005-9369(2015)05-0044-07

王宁, 史洪岩, 程敏, 等. 过表达 *HOPX* 基因对鸡脂肪生长发育重要基因表达的影响[J]. 东北农业大学学报, 2015, 46(5): 44-50.

Wang Ning, Shi Hongyan, Cheng Min, et al. Effect of *HOPX* overexpression on expression of the important developmental genes in chicken adipose[J]. Journal of Northeast Agricultural University, 2015, 46(5): 44-50. (in Chinese with English abstract)

**Effect of *HOPX* overexpression on expression of the important developmental genes in chicken adipose/WANG Ning, SHI Hongyan, CHENG Min, SUN Yingning, LI Hui(Key Laboratory of Chicken Genetics and Breeding, Ministry of Agriculture, School of Animal Science and Technology, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)**

**Abstract:** To explore the functions of *HOPX* in chicken adipose development, in the present study, the effects of *HOPX* overexpression on mRNA expression and promoter activity of the important developmental genes in chicken adipose tissue were tested using Real-time RT-PCR and luciferase reporter assays. The results showed that compared to empty vector control, *HOPX* overexpression increased the mRNA expression and promoter activities of *A-FABP* and *PPAR* genes, decreased the mRNA expression and promoter activity of *KLF 7* gene, but *HOPX* overexpression had no effect on mRNA expression and promoter activity of *FAS* gene. The results of this study indicate that *HOPX* may promote chicken preadipocyte differentiation.

**Key words:** *HOPX*; chicken; adipocyte differentiation; development

前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化过程受多种转录因子调控, 既有促进脂肪细胞分化的正调控转录因子, 也有抑制脂肪细胞分化负调控转录因子, 脂肪细胞分化是正、负转录调控因子共同作用的结果。PPAR $\gamma$ (Peroxisome proliferator-activated

receptor  $\gamma$ )和 C/EBP $\alpha$ (CCAAT/enhancer binding protein $\alpha$ )是脂肪细胞分化关键基因, 两者相互激活转录并协调作用, 促进脂肪细胞分化。随前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化, PPAR $\gamma$ 和 C/EBP $\alpha$ 表达量逐渐升高<sup>[1]</sup>。KLF 7(Krüppel-like factor 7)是脂肪细

收稿日期: 2014-04-02

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)(2009CB941604); 国家肉鸡产业技术体系项目(CARS-42); 黑龙江高校科技创新团队建设(2010td02)

作者简介: 王宁(1964-), 男, 教授, 博士, 博士生导师, 研究方向为动物遗传育种。E-mail: wayane123@aliyun.com

胞分化早期表达基因，是脂肪细胞分化负调控因子，能抑制 *C/EBP $\alpha$*  基因启动子活性<sup>[2]</sup>。脂肪酸合成酶(Fatty acid synthase, FAS)基因和脂肪酸结合蛋白(Adipocyte fatty acid binding protein, A-FABP)基因是脂肪细胞分化晚期表达的基因，其表达量在脂肪细胞分化晚期显著上升<sup>[1,3]</sup>。

同源异型盒基因(Homeobox genes)家族成员多、分布广，参与脊椎和无脊椎动物器官发育和组织形成<sup>[4]</sup>。同源异型盒基因主要分为两类，一类是 *HOX* 基因，该基因家族成员在染色体上成簇排列；另一类是 *non-HOX* 基因，其家族成员分散在不同染色体上<sup>[5]</sup>。同源异型盒基因家族成员具有 HD(Homeodomain)同源结构域，该结构域是同源异型盒基因结合 DNA 并发挥其主要功能的主要结构域。*HOPX* 基因(Homeodomain only protein X)属于 *non-HOX* 基因家族<sup>[6]</sup>，又被称为 *HOD*、*HOP*、*OB1*、*LAGY*、*TOTO*、*CAMEO*、*NECC1* 或 *SMAP31*，是目前已知最小的同源结构域蛋白<sup>[7]</sup>。*HOPX* 基因编码的蛋白一般含有 73 个氨基酸残基，其中 60 个氨基酸残基构成一个非典型的 HD 同源结构域<sup>[7]</sup>。研究发现 *HOPX* 基因同源结构域中与 DNA 结合的必要氨基酸发生突变<sup>[8]</sup>，发现 *HOPX* 具有特殊蛋白质 3D 结构<sup>[9]</sup>，导致 *HOPX* 不能直接结合 DNA 双链。*HOPX* 通过与其他蛋白相互作用而发挥其生物学功能，目前已发现 *HOPX* 能够与 SRF(Serum response factor)<sup>[7-9]</sup>、Epc1(Enhancer of polycomb 1)<sup>[10]</sup> 和 HDAC $\chi$ (Histone deacetylase 2)相互作用<sup>[11-12]</sup>。研究结果表明，*HOPX* 基因是哺乳动物心脏正常发育的重要调控因子<sup>[7, 13-14]</sup>，也是癌细胞增殖的负调控因子<sup>[15-16]</sup>。除此之外，*HOPX* 基因也参与骨骼肌细胞分化<sup>[10]</sup>、免疫应答反应<sup>[17]</sup>和角质细胞分化<sup>[6, 18]</sup>等。目前，*HOPX* 基因在脂肪生长发育中的研究尚未见报道。

农业部鸡遗传育种重点实验室前期的表达谱芯片和 Northern Blot 分析发现，鸡 *HOPX* 基因在鸡脂肪组织中表达量较高<sup>[19]</sup>，且具有一定脂肪组织表达特异性<sup>[20]</sup>。此外，*HOPX* 基因在高、低脂系肉鸡腹部脂肪组织间差异表达<sup>[20]</sup>。因此，推测 *HOPX* 基因可能在鸡脂肪生长发育过程中发挥作用。本研究开展过表达 *HOPX* 基因对脂肪生长发育重要基因 *KLF 7*、*PPAR $\gamma$* 、*C/EBP $\alpha$* 、*FAS* 和 *A-FABP* 表达影响分析，研究结果将有助于揭示 *HOPX* 基因在鸡脂

肪生长发育中作用，为阐明鸡脂肪生长发育分子机制奠定基础。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

#### 1.1.1 试验动物

12 日龄商业化 AA 肉仔鸡。

#### 1.1.2 试验试剂

TRIzol<sup>®</sup> Reagent 和 Lipofectamine<sup>™</sup> 2000 购自 Invitrogen(USA)；逆转录试剂盒和 Dual-Luciferase<sup>®</sup> Reporter Assay System 购自 Promega 公司(USA)；DMEM/F12 培养基、Opti-MEM、胎牛血清(FBS)和胶原酶 I 购自 Gibco 公司(USA)；油酸钠购自 Sigma 公司(USA)；Fast Start Universal SYBR Green Master (ROX) 购自 Roche 公司(Switzerland)；RNase free water 购自 TaKaRa 公司(Japan)。

#### 1.1.3 试验载体

pCMV-HA vector 购自 Clontech 公司(USA)；pCMV-HA-HOPX 真核过表达载体，海肾荧光素酶报告基因载体，鸡 FAS 启动子荧光素酶报告基因质粒 pGL3-basic-FAS(-1086/+170)；鸡 PPAR $\gamma$  启动子荧光素酶报告基因质粒 pGL3-basic-PPAR $\gamma$ (-1985/-89)；鸡 *C/EBP $\alpha$*  启动子荧光素酶报告基因质粒 pGL3-basic-C/EBP $\alpha$ (-2214/-19)；鸡 *KLF 7* 启动子荧光素酶报告基因质粒 pGL3-basic-KLF 7(-2270/-70)；鸡 *A-FABP* 启动子荧光素酶报告基因质粒 pGL3-basic-A-FABP(-1983/+35)均由农业部鸡遗传育种重点实验室保存。

### 1.2 方 法

#### 1.2.1 鸡前脂肪细胞原代培养

采用农业部鸡遗传育种重点实验室建立的肉仔鸡腹部脂肪组织前脂肪细胞分离和培养方法<sup>[21]</sup>，体外分离和培养鸡原代前脂肪细胞。具体操作如下：选取 12 日龄 AA 肉仔鸡，在无菌条件下采集腹部脂肪组织，放入装有无菌 PBS 的平皿中，反复冲洗，除去血管和筋膜，剪碎组织，转入含有消化液的试管中，37℃ 消化 65 min，每隔 5 min 轻轻摇动一次。消化完毕，加入全培养基(DMEM/F12+10%FBS+1%K)终止消化，轻轻吹打均匀，分别经 100 和 600 目不锈钢筛网过滤。过滤后培养基混合液分装入 15 mL 离心管中，700 g 离心 10 min，弃培养液，用红细胞裂解液重悬细胞，室温孵育 10 min

后轻轻吹匀，将细胞悬液 700 g 离心 10 min，细胞沉淀用全培养基重悬，700 g 离心 10 min，再用培养基重悬，重悬后的细胞悬液为基质-血管细胞(S-V 细胞)，即前脂肪细胞。将分离的前脂肪细胞记数后，按  $(2\sim 3)\times 10^5 \cdot \text{mL}^{-1}$  密度接种，置 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中 37 °C 恒温培养，48 h 后换液，细胞汇合度达到 80%~90% 时进行传代。

### 1.2.2 细胞总 RNA 提取及反转录 PCR

按照 TRIzol® Reagent 说明书操作步骤提取总 RNA，所得总 RNA 进行 OD 值测定，OD<sub>260/280</sub> 在 1.8~2.0 即为 RNA 合格；反转录参照反转录试剂盒说明书进行操作，反转录后的 cDNA 在 -20 °C 保存。

### 1.2.3 前脂肪细胞转染及诱导分化

以 12 日龄 AA 肉仔鸡腹部脂肪组织为原材料，体外分离、培养鸡原代前脂肪细胞，待细胞密度达到传代条件后(见 1.2.1)，将细胞传代接种于 6 孔细胞培养板中，当细胞密度达到 80%~90% 汇合度

时进行瞬时转染，转染体系和操作步骤按照 Lipofectamine™ 2000 说明书进行，转染 24 h 后，根据本实验室前期研究确认的适宜鸡原代前脂肪细胞分化的油酸浓度(160 μmol · L<sup>-1</sup>)，对鸡原代前脂肪细胞进行诱导分化，在诱导 0 h(转染 24 h)、诱导 24 h(转染 48 h)、诱导 48 h(转染 72 h)和诱导 72 h(转染 96 h)后，利用 Trizol 法收集细胞。

### 1.2.4 Real-time RT-PCR 检测

以反转录的 cDNA 为模板，使用 Real-time PCR 仪(ABI 7500)进行 Real-time RT-PCR 检测。反应体系为：Fast Start Universal SYBR Green Master (ROX) (2×) 5 μL，cDNA 模板 1 μL，上、下游引物(10 μmol · L<sup>-1</sup>) 各 0.2 μL，ddH<sub>2</sub>O 3.6 μL，总体积为 10 μL。反应条件：95 °C 预变性 10 min；95 °C 变性 15 s，60 °C 复性延伸 60 s，共 40 个循环。以 β-actin 基因为内参，利用 2<sup>-ΔCt</sup> 方法将原始 Ct 值转换为相对基因表达量。所用引物序列见表 1。

表1 Real-time PCR 引物

Table 1 Real-time PCR primers used in this study

基因名称 Gene name	GenBank 登录号 GenBank accession No.	引物序列(5'→3') Sequences of primers	产物大小(bp) Product size
<i>KLF 7-F</i>	JQ736790	GACACCGGCTACTTCTCAGC	270
<i>KLF 7-R</i>		CTCGCACATACTCGTCTCCA	
<i>FAS-F</i>	NM_205155	AAGGAGGAAGTCAACGG	196
<i>FAS-R</i>		TTGATGGTGAGGAGTCCG	
<i>A-FABP-F</i>	AY675941	AGTTTGTGGGCACCTGGAAGC	143
<i>A-FABP-R</i>		CCATCCACCACITTCCTCTT	
<i>β-actin-F</i>	NM_205518	TCTTGGGTATGGAGTCCTG	331
<i>β-actin-R</i>		TAGAAGCATTTCGGGTGG	
<i>PPARγ-F</i>	NM_001001460	GGCGATCTTGACAGGAA	175
<i>PPARγ-R</i>		GCCTCCACAGAGCGAAAC	
<i>C/EBPα-F</i>	X66844	AGCTCGACCCGCTGTAC	329
<i>C/EBPα-R</i>		TGTCTTTTTGGATTTCG	

### 1.2.5 启动子荧光素酶报告基因活性检测

以鸡原代前脂肪细胞、鸡胚成纤维细胞系(DF1)和鸡永生生化前脂肪细胞系(ICPA-I)为试验材料，将细胞按照  $(2\sim 3)\times 10^5 \cdot \text{mL}^{-1}$  密度接种于 12 孔细胞培养板中，待细胞汇合度达 80%~90% 时，将 0.2 μg 报告基因质粒和 0.8 μg 真核表达载体质粒，共转染鸡原代前脂肪细胞、DF1 和 ICPA-I，其中报告基因质粒和 pCMV-HA-HOPX 质粒共转染为试验组，报告基因质粒和 pCMV-HA vector 质粒共转染为对照组，转染细胞在 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱中培养 48 h 后，按照 Dual-Luciferase® Reporter

Assay System(Promega)试剂盒说明书进行操作，采用化学单管检测仪，分别测定各组海肾(内参)和萤火虫荧光素酶活性。

### 1.2.6 统计分析

试验数据采用 JMP 5.0 软件进行 t 检验分析，P<0.05 为差异显著，P<0.01 为差异极显著。

## 2 结果与分析

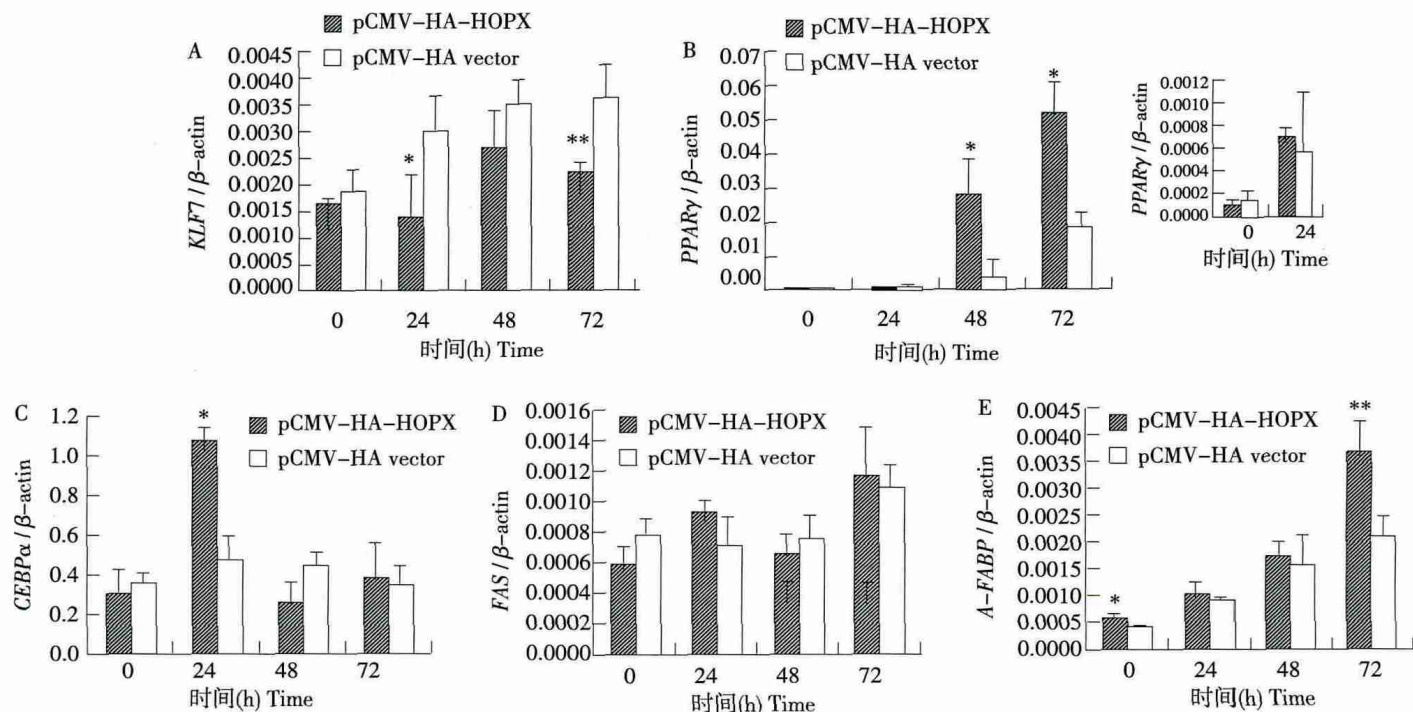
### 2.1 过表达 HOPX 基因对脂肪发育相关重要基因表达的影响

为了解 HOPX 基因在鸡脂肪组织生长发育中的



作用, 选取与鸡脂肪发育相关的重要基因 *KLF 7*、*PPAR $\gamma$* 、*C/EBP $\alpha$* 、*FAS* 和 *A-FABP*, 利用 Real-time RT-PCR 方法, 以  $\beta$ -actin 为内参, 分析在鸡原代前脂肪细胞分化过程中 *HOPX* 基因过表达对这 5 个基因表达的影响。结果显示, 与对照组(pCMV-HA vector)相比, *HOPX* 基因过表达可降低 *KLF 7* 基因表达量, 且在鸡前脂肪细胞诱导分化 24 h 时, 达显著差异 ( $P < 0.05$ , 见图 1-A), 在诱导分化 72 h 时, 达极显著差异 ( $P < 0.01$ , 见图 1-A);

*HOPX* 基因过表达可提高 *PPAR $\gamma$* 、*C/EBP $\alpha$*  和 *A-FABP* 基因表达量, 其中, *PPAR $\gamma$*  基因表达量在鸡前脂肪细胞诱导分化 48 和 72 h 时达到显著差异 ( $P < 0.05$ , 见图 1-B), *C/EBP $\alpha$*  基因表达量在诱导分化 24 h 时达显著差异 ( $P < 0.05$ , 见图 1-C), *A-FABP* 基因的表达量则在诱导分化 0 h 时达显著差异 ( $P < 0.05$ ), 诱导分化 72 h 时, 呈现极显著差异 ( $P < 0.01$ , 见图 1-E); 过表达 *HOPX* 基因对 *FAS* 基因表达无影响(见图 1-D)。



\*表示  $P < 0.05$ ; \*\*表示  $P < 0.01$ 。下同。

\* means differ significantly ( $P < 0.05$ ); \*\* means differ extremely significant ( $P < 0.01$ ). The same as below.

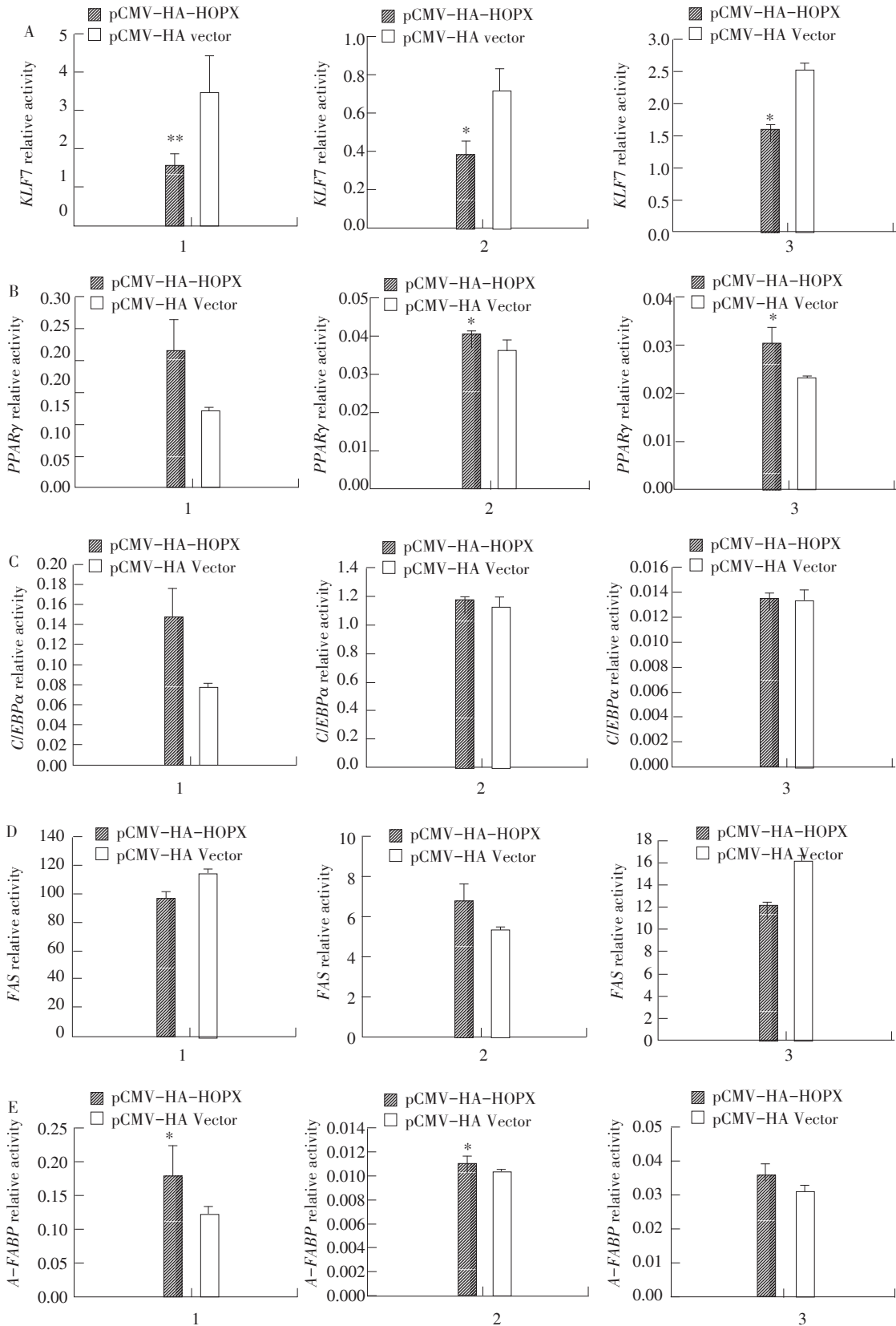
图 1 *HOPX* 过表达对前脂肪细胞 *KLF 7*、*PPAR $\gamma$* 、*C/EBP $\alpha$* 、*FAS* 和 *A-FABP* 基因表达的影响

Fig. 1 Effects of *HOPX* overexpression on mRNA expression levels of *KLF 7*, *PPAR $\gamma$* , *C/EBP $\alpha$* , *FAS* and *A-FABP* during chicken preadipocyte differentiation

### 2.2 过表达 *HOPX* 基因对脂肪细胞分化相关重要基因启动子活性的影响

为进一步了解 *HOPX* 基因对脂肪发育重要基因启动子活性的影响, 利用荧光素酶双报告基因技术, 分析 *HOPX* 基因过表达对 *KLF 7*、*PPAR $\gamma$* 、*C/EBP $\alpha$* 、*FAS* 和 *A-FABP* 基因启动子活性的影响。结果显示, 与对照组(pCMV-HA vector)相比, 在鸡原代前脂肪细胞中, 过表达 *HOPX* 基因能极显著抑制 *KLF 7* 基因的启动子活性 ( $P < 0.01$ , 见图 2-A-1), 显著增强 *A-FABP* 基因启动子活性 ( $P < 0.05$ , 见图 2-E-1), 但对 *PPAR $\gamma$* 、*C/EBP $\alpha$*  和 *FAS* 基因启动子活性无影响(见图 2-B-1, 图 2-C-1,

图 2-D-1); 在鸡胚成纤维细胞系(DF1)中, 过表达 *HOPX* 基因可显著抑制 *KLF 7* 基因启动子活性 ( $P < 0.05$ , 见图 2-A-2), 显著增强 *PPAR $\gamma$*  和 *A-FABP* 基因启动子活性 ( $P < 0.05$ , 见图 2-B-2, 图 2-E-2), 但是对 *C/EBP $\alpha$*  和 *FAS* 基因启动子活性无影响(见图 2-C-2, 图 2-D-2); 在鸡永生生化前脂肪细胞系(ICPA-I)中, 过表达 *HOPX* 基因能显著抑制 *KLF 7* 基因启动子活性 ( $P < 0.05$ , 见图 2-A-3), 显著增强 *PPAR $\gamma$*  基因启动子活性 ( $P < 0.05$ , 见图 2-B-3), 对 *C/EBP $\alpha$* 、*FAS* 和 *A-FABP* 基因启动子活性无影响(见图 2-C-3, 图 2-D-3, 图 2-E-3)。



1-鸡原代前脂肪细胞；2-鸡胚成纤维细胞系(DF1)；3-鸡永生代前脂肪细胞系(ICPA-I)

1-Chicken primary preadipocytes; 2-DF1 cells; 3-Immortalized chicken preadipocytes-I (ICPA-I)

图2 HOPX 过表达对鸡 KLF 7、PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$ 、FAS 和 A-FABP 基因启动子活性的影响

Fig. 2 Effects of HOPX overexpression on the promoter activities of chicken KLF 7, PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ , FAS and A-FABP genes



### 3 讨论与结论

*HOPX* 基因在哺乳动物心脏发育及癌症发生中的研究已比较深入,但在其他器官和组织发育中的研究相对较少。东北农业大学高、低脂系肉鸡腹部脂肪组织的比较分析发现,随着高、低脂系肉鸡生长,高脂系肉鸡腹部脂肪细胞数目及脂肪细胞体积均高于低脂系鸡<sup>[22]</sup>,结合本实验室前期研究发现,*HOPX* 基因在东农高、低脂系肉鸡腹部脂肪组织中差异表达。因此,推测 *HOPX* 基因可能是导致东农高、低脂系肉鸡脂肪性状差异重要基因之一。本研究发现 *HOPX* 基因影响鸡脂肪生长发育重要基因表达和启动子活性,因此推测 *HOPX* 基因参与鸡脂肪组织生长发育调控。

骨骼肌细胞和前体脂肪细胞均起源于间充质干细胞<sup>[23]</sup>,Kee 等研究证明,*HOPX* 基因能够促进骨骼肌细胞分化<sup>[10]</sup>,但 *HOPX* 基因是否促进鸡前脂肪细胞分化尚未明确。本研究发现,*HOPX* 基因能够显著上调 *PPAR $\gamma$* 、*C/EBP $\alpha$*  和 *A-FABP* 基因 mRNA 的表达(见图 1-B,图 1-C,图 1-E),在前脂肪细胞诱导分化 24 h 时,过表达 *HOPX* 基因会使 *C/EBP $\alpha$*  基因表达量显著升高(见图 1-C),同时,会显著下调脂肪分化负调控因子 *KLF 7* 的表达量(见图 1-A),推测 *HOPX* 基因可能具有促进鸡前脂肪细胞分化作用。鸡原代前脂肪细胞、鸡胚成纤维细胞系(DF1)及鸡永生化前脂肪细胞系(ICPA-I)中荧光素酶双报告基因分析结果表明,*HOPX* 基因能够增强 *A-FABP* 和 *PPAR $\gamma$*  基因的启动子活性(见图 2-E-1/2、图 2-B-2/3),抑制 *KLF 7* 基因启动子活性(见图 2-A-1/2/3)。荧光素酶双报告基因分析结果与 mRNA 表达检测分析结果基本一致,提示 *HOPX* 基因可能具有促进鸡前脂肪细胞分化作用。

本研究发现,在不同细胞中 *HOPX* 基因过表达对不同脂肪发育重要基因启动子活性影响存在差异,这可能由于这些细胞遗传背景和细胞状态不同。表达分析发现,过表达 *HOPX* 基因 48 h(诱导 24 h)时,*C/EBP $\alpha$*  基因表达量升高(见图 1-C),但 pCMV-HA-*HOPX* 和 pGL3-basic-*C/EBP $\alpha$* (-2214/-19)共转染 48 h 后,报告基因检查发现,*HOPX* 基因过表达对 *C/EBP $\alpha$*  基因启动子活性无显著影响( $P>0.05$ ,见图 2-C)。导致这一差异原因可能是由于 *C/EBP $\alpha$*  基因启动子报告基因载体为质粒,可能不能反映染

色体上 *C/EBP $\alpha$*  基因启动子的真实状态和活性,但这一推测需进一步试验验证。

*HOPX* 基因作为转录辅助因子不能与 DNA 结合,只能通过与其他蛋白结合发挥作用,目前已知与 *HOPX* 基因相互作用的 3 个蛋白中,HDAC2 和 SRF 均与脂肪细胞分化有关。Mikkelsen 等研究表明,SRF 能抑制小鼠 3T3-L1 细胞分化<sup>[24]</sup>;Yoo 等研究表明,抑制 HDAC2 能促进脂肪细胞分化<sup>[25]</sup>。因此推测在鸡脂肪细胞发育过程中,*HOPX* 可能通过与 SRF 和/或 HDAC2 蛋白互作调控鸡脂肪细胞分化。

本研究揭示过表达 *HOPX* 基因对脂肪发育(分化)重要基因表达和启动子活性影响。由于脂肪细胞分化过程复杂,要阐明 *HOPX* 基因在鸡前脂肪细胞分化中的作用,除基因表达检测和启动子活性分析外,还需要开展细胞形态学、脂肪合成以及 *HOPX* 分子作用机制等研究。虽然 *HOPX* 基因在鸡脂肪细胞分化中的功能及分子作用机制有待深入研究,但是可确定 *HOPX* 是新的脂肪生长发育调控因子。

#### [参 考 文 献]

- [1] 张崇本. 脂肪细胞的分化及调控[J]. 生理科学进展, 2004, 35(1): 7-12.
- [2] 张志威. *KLF 2*、*KLF 3* 和 *KLF 7* 在脂肪组织生长发育中的功能研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2012.
- [3] 张庆秋, 石慧, 王宇祥, 等. 鸡前脂肪细胞中 *A-FABP* 基因表达的变化对 *PPAR $\gamma$* 、*perilipin* 和 *A-FABP* 表达的影响[J]. 畜牧兽医学报, 2012, 43(10): 1531-1538.
- [4] 李慧, 花保祯. *Hox* 基因及其进化机制的研究进展[J]. 动物学杂志, 2011: 46(1): 136-142.
- [5] 金淑清, 浦予飞, 裘莹. *HOX* 基因的研究进展[J]. 癌症进展, 2011, 9(2): 154-158.
- [6] Obarzanek F M, Favre B, Kypriotou M, et al. Homeodomain-only protein HOP is a novel modulator of late differentiation in keratinocytes[J]. European Journal of Cell Biology, 2011, 90(4): 279-290.
- [7] Fabian C, Hyun K, Aaron D G, et al. Hop is an unusual homeobox gene that modulates cardiac development[J]. Cell, 2002, 110: 713-723.
- [8] Chong H S, Liu Z P, Robert P, et al. Modulation of cardiac growth and development by HOP, an unusual homeodomain pro-

- tein[J]. *Cell*, 2002, 110(6): 725–735.
- [9] Hyun K W, Raina J S, Hae J K, et al. Analysis of the structure and function of the transcriptional coregulator HOP[J]. *Biochemistry*, 2006, 45(35): 10584–10590.
- [10] Kee H J, Kim J R, Nam K I, et al. Enhancer of polycomb1, a novel homeodomain only protein-binding partner, induces skeletal muscle differentiation[J]. *Journal of biological chemistry*, 2009, 284: 16308–16316.
- [11] Hyun K, John J L, Aaron D G, et al. Cardiac hypertrophy and histone deacetylase-dependent transcriptional repression mediated by the atypical homeodomain protein Hop[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2003, 112(6): 863–871.
- [12] Trivedi C M, Zhu W T, Wang Q H, et al. Hopx and Hdac2 interact to modulate Gata4 acetylation and embryonic cardiac myocyte proliferation[J]. *Developmental Cell*, 2010, 19(3): 450–459.
- [13] Fraz A I, Zhang M Z, Hyun K, et al. Homeobox protein hop functions in the adult cardiac conduction system[J]. *Circ Res*, 2005, 96(8): 898–903.
- [14] Trivedi C M, Cappola T P, Margulies K B, et al. Homeodomain only protein x is down-regulated in human heart failure[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2011, 50(6): 1056–1058.
- [15] Mina W, Keishi Y, Hiroshi K, et al. Cancer specific promoter CpG Islands hypermethylation of HOP homeobox (HOPX) gene and its potential tumor suppressive role in pancreatic carcinogenesis[J]. *BMC Cancer*, 2012(12): 397.
- [16] Hiroshi K, Keishi Y, Mina W, et al. Epigenetic silencing of HOPX promotes cancer progression in colorectal cancer[J]. *Neoplasia*, 2012, 14(7): 559–571.
- [17] Daniel H, Yisong Y W, Elizabeth E E, et al. Homeodomain only protein is required for the function of induced regulatory T cells in dendritic cell-mediated peripheral T cell unresponsiveness[J]. *Nature Immunology*, 2010, 11(10): 962–968.
- [18] Yang J M, Sim S M, Kim H Y, et al. Expression of the homeobox gene, HOPX, is modulated by cell differentiation in human keratinocytes and is involved in the expression of differentiation markers[J]. *European Journal of Cell Biology*, 2010, 89(7): 537–546.
- [19] 王洪宝. 影响鸡脂类代谢重要基因的筛选及调控通路分析[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2008.
- [20] 张坤. 鸡HOPX基因的克隆及表达分析[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2011.
- [21] Wang Y X, Mu Y S, Li H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene: A key regulator of adipocyte differentiation in chickens[J]. *Poult Sci*, 2008, 87(2): 226–232.
- [22] Guo L, Sun B, Shang Z, et al. Comparison of adipose tissue cellularity in chicken lines divergently selected for fatness[J]. *Poult Sci*, 2011, 90(9): 2024–2034.
- [23] Tchkonina T L M, Thomou T. Identification of depot-specific human fat cell progenitors through distinct expression profiles and developmental gene patterns[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007: E298–E307.
- [24] Mikkelsen T S, Xu Z, Zhang X, et al. Comparative epigenomic analysis of murine and human adipogenesis[J]. *Cell*, 2010, 143(1): 156–169.
- [25] Yoo C J, Choe S S, Kim K H, et al. Down-regulation of histone deacetylases stimulates adipocyte differentiation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(10): 6608–6615.