

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2010.00531

## Sp1/Krüppel 样因子的研究进展

熊倩<sup>1,2</sup>, 阮修艳<sup>1</sup>, 方向东<sup>1</sup>

1. 中国科学院北京基因组研究所 基因组科学及信息重点实验室, 北京 100029;

2. 中国科学院研究生院, 北京 100049

**摘要:** Sp1/Krüppel样因子(Sp1-like and Krüppel-like factors, Sp1/KLFs)是一组与真核细胞转录调控密切相关的锌指蛋白。Sp1/KLFs的羧基末端高度保守, 含有 3 个串联的Cys<sub>2</sub>His<sub>2</sub>锌指结构, 用于结合DNA; 其氨基末端在不同的家族成员间存在较大差异, 主要是通过结合辅助因子发挥转录调控作用。Sp1/KLFs的表达具有组织、细胞分布以及发育时期的特异性, 它们通过调控多种富含GC或CACCC的启动子的基因的表达, 参与细胞增殖、分化、凋亡和肿瘤发生、发展等多种生理、病理过程。文章综述了Sp1/KLFs的结构特征、作用机制及生物学功能。

**关键词:** Sp1/Krüppel 样因子; 锌指区; 转录调控

## Progress on Sp1-like and Krüppel-like factors

XIONG Qian<sup>1,2</sup>, RUAN Xiu-Yan<sup>1</sup>, FANG Xiang-Dong<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Genome Science and Information, Beijing Institute of Genomics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100029, China;

2. Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

**Abstract:** Sp1-like and Krüppel-like factors (Sp1/KLFs) are a family of zinc-finger proteins that are important components of transcriptional machinery in eukaryotic cells. Sp1/KLFs have highly conserved DNA binding domains at the carboxyl terminus that have three tandem zinc-finger motifs. Their amino terminal regions vary greatly and contain transcription regulatory domains that interact with co-regulators. By regulating the expression of a large number of genes containing GC-rich or CACCC promoters in a tissue-, cell- and developmental stage-specific manner, Sp1/KLFs may be involved in many biological processes, including cell proliferation, differentiation, apoptosis and neoplastic transformation. In this article, we reviewed the structure, molecular mechanisms and biological functions of Sp1/KLFs.

**Keywords:** Sp1-like and Krüppel-like factors; zinc-finger domain; transcriptional regulating

Sp1/Krüppel样因子(Sp1-like and Krüppel-like factors, Sp1/KLFs)是锌指蛋白超家族的一个亚家族, 该亚家族的显著特征是: (1) Sp1/KLFs的羧基末端高度保守, 含有 3 个串联的Cys<sub>2</sub>His<sub>2</sub>锌指结构, 而含有转录调控区的氨基末端差异很大; (2)大部分Sp1/

KLFs能够结合CACCC元件或GC盒等序列, 这种DNA结合特异性由每个锌指中的3个关键残基决定; (3)Sp1/KLFs都含有由7个氨基酸组成的锌指间序列TGEKP(Y/F)X<sup>[1]</sup>。

Sp1 是该家族中最早被确定的成员, 其羧基末

收稿日期: 2009-09-15; 修回日期: 2009-10-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30971673)和中国科学院知识创新工程青年人才领域前沿项目资助

作者简介: 熊倩(1986-), 女, 在读硕士研究生, 专业方向: 表观遗传学。Tel: 010-82995352; E-mail: [xiongq@big.ac.cn](mailto:xiongq@big.ac.cn)

通讯作者: 方向东(1969-), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 干细胞分化的表观遗传学机制。Tel: 010-82995408; E-mail: [fangxd@big.ac.cn](mailto:fangxd@big.ac.cn)

端含 3 个串联的Cys<sub>2</sub>His<sub>2</sub>锌指结构, 直接结合染色体 DNA的GC 盒, 从而调控基因转录<sup>[2]</sup>。随后, 在果蝇胚胎调节因子Krüppel中也发现了类似的结构域<sup>[3]</sup>。含有与Sp1 高度相似锌指结构的其他转录因子也相继被发现, 形成一个新的Sp1/Krüppel样因子家族。Sp1/KLFs存在于从线虫到人类的多种种属中, 参与很多生物过程, 包括细胞增殖、分化、凋亡、个体

发育和肿瘤形成等, 是真核生物中成员最多、功能最广的一类转录调控因子。迄今为止, 在人类中已经发现 8 种Sp蛋白(Sp9 只在小鼠中发现)、17 种KLF 因子<sup>[1]</sup>, 各个因子的功能特征如表 1 所示<sup>[4]</sup>。

## 1 Sp1/KLFs 的结构特征

一个具有功能的位点特异性转录因子至少应含

表 1 Sp1/KLF家族成员的功能特征<sup>[4]</sup>

统一命名	曾用名	转录活性(功能区)	辅助因子	表达模式	生物学功能
Sp1	TSFP1	活化(Q富集区)/抑制	CRSP, p300/CBP TAFs, C/EBP	普遍存在	胚胎发育
Sp2	KIAA0048	活化/抑制(高电荷区)		癌细胞	肿瘤形成
Sp3	SPR-2	活化(Q富集区)/抑制(高电荷区)		普遍存在	胚胎发育
Sp4	SPR-1, HF1B	活化(Q富集区)/抑制(高电荷区)		脑, 心脏, 生殖系统	神经系统发育、生殖系统的分化、发育
Sp5		活化(P富集区)		普遍存在	中胚层、神经外胚层成型
Sp6	KLF14, Epf1	活化(P富集区)		普遍存在	皮肤、牙齿、四肢和肺的发育
Sp7	Zfp osterix	活化(P富集区)		骨骼	造骨细胞分化, 骨骼形成
Sp8		活化(Q富集区)		中枢神经系统	肢体延伸, 神经封闭
KLF1	EKLF	活化(酸性区域)/抑制	CBP/p300, SWI/SNF, Sin3A, HDAC1	红系组织, 肥大细胞	珠蛋白基因表达, 红细胞生成、分化, 抑制巨核细胞形成
KLF2	LKLF	活化(酸性区域)	WWP1	肺, 红系组织, 淋巴组织, 脂肪组织	红细胞分化, 抑制脂肪细胞分化, 肺、血管发育, 维持T细胞静息状态
KLF3	BKLF, TEF-2	活化/抑制(PVDLS基序)	CtBP2	红系组织, 脑部富集	造血细胞分化, 脂肪形成
KLF4	GKLF, EZF	活化/抑制(酸性区域)	p300/CBP	肠道、皮肤上皮, 免疫组织, 前列腺	肠道分化, 表皮形成, 内皮炎症反应, 血栓形成
KLF5	IKLF, CKLF, BTEB2	抑制(R1, R2, R3)	mSin3A	血管, 肠道, 白色脂肪组织	心血管发育和损伤应答, 肠道发育, 脂肪形成
KLF6	GBF, ZF9, BCD1, ST12, COPEB, CPBP, PAC1	活化		普遍存在	红细胞生成, 卵黄囊心血管生成, 肾脏发育, 角膜发育
KLF7	UKLF	活化(酸性区域)		普遍存在, 神经组织中高度表达	神经发育
KLF8	BKLF3, ZNF741,	抑制(PVDLS基序)	CtBP2	普遍存在	
KLF9	BTEB1	活化/抑制(SID)	mSin3A, PHB2	脑, 肾脏, 肺, 子宫, 睾丸	子宫发育, 神经发育和可塑性
KLF10	TIEG1, EGR-α	抑制(SID,R2,R3)	mSin3A	普遍存在	心脏功能维护, 骨骼发育
KLF11	FKLF, TIEG2	活化/抑制(SID,R2,R3)	mSin3A	普遍存在	珠蛋白表达
KLF12	AP-2rep, HSPC122,	抑制(PVDLS基序)	CtBP1	脑, 肾, 肝, 肺	抑制AP-2α表达
KLF13	FKLF-2, BETB3, RFLAT-1, NSLP1	活化/抑制(SID)	mSin3A, HDAC1, CBP/p300, PCAF	普遍存在, 淋巴, 心脏, 红系组织	T细胞存活, 心脏发育, 红细胞生成
KLF14	BTEB5	抑制	mSin3A, HDAC2	普遍存在	TGF β通路的调控
KLF15	KKLF	抑制/活化		普遍存在	脂肪形成, 心肌肥厚, 视力维持
KLF16	BTEB4, NSLP2	抑制 (SID)	mSin3A	普遍存在	致癌物代谢
KLF17	Zfp 393	活化		睾丸, 大脑, 骨	

有两个功能域: DNA结合区和转录调控区。Sp1/KLFs的DNA结合区位于羧基末端, 含有3个高度保守的Cys<sub>2</sub>His<sub>2</sub>锌指结构; 其转录调控区位于氨基末端, 不同成员间差异较大(图1)。总的来说, DNA结合区将这些蛋白质归类于Sp1/KLFs转录因子家族, 而转录调控区则决定了每个家族成员的功能特点。部分Sp1/KLFs还含有核定位序列(NLS), 位于锌指内或与锌指直接相邻<sup>[5]</sup>。

### 1.1 DNA结合区

与Sp1/KLFs的羧基末端相邻的是DNA结合区, 该区域含有由81个氨基酸组成的3个锌指结构, 每个锌指结构都符合Cys<sub>2</sub>His<sub>2</sub>锌指一致序列C-X<sub>2-5</sub>-C-X<sub>3</sub>-(F/Y)-X<sub>5</sub>-ψ-X<sub>2</sub>-H-X<sub>3-5</sub>-H (X代表任意氨基酸, ψ代表疏水残基); 每个锌指的长度是不变的: 锌指1和2各含有23个氨基酸残基, 锌指3含有21个氨基酸残基。这种独特的锌指结构使Sp1/KLFs能够有效地结合到DNA的GC或CACCC等位点, 其结合特异性由每个锌指中的3个关键残基决定。锌指之间由7个氨基酸的高度保守序列TGEKP (Y/F)X连接, 也叫H/C连接。

由于相似的结构特征, Sp1/KLFs之间也存在相互作用。在DNA结合区, Sp1/KLFs锌指基序的氨基酸序列的相似性超过66.7%<sup>[4]</sup>, 它们对不同启动子的GC盒或CACCC盒具有相似的结合特异性, 可能会为占据这些位点而相互竞争。转录抑制因子Sp5与Sp1有相同的DNA结合特异性, 它通过直接抑制Sp1的靶基因(如*p21*)来介导Wnt/β-角蛋白信号通路的下游应答反应<sup>[6]</sup>。KLF1和KLF2在胚胎期β珠蛋白基因表达、早期红细胞生成和内皮细胞发育中起互补作用<sup>[7]</sup>。KLF4和KLF5的组织分布和DNA结合特异性都非常相似, 但在肠道上皮组织的细胞增殖、分化和凋亡等生理、病理过程中却起着不同的作用<sup>[8]</sup>。KLF1可以激活*klf3*和*klf8*基因的表达, 而KLF3则可以抑制KLF1介导的*klf8*的活化, 三者之间形成了交互调控的网络<sup>[9]</sup>。Sp2和KLF6结合到基质金属蛋白酶-9基因的启动子上, 共同作用使该基因处于静默状态, 小二聚体伴侣 (Small heterodimeric partner, SHP)可以扰乱Sp2/KLF6抑制复合物, 使胆汁酸X受体诱导的内皮细胞迁移得以进行<sup>[10]</sup>。

### 1.2 转录调控区

Sp1/KLFs通过氨基末端的转录调控区与辅助因子相互作用来调控转录过程。与高度保守的羧基端相比, 各个Sp1/KLFs的氨基端差异较大, 导致它们调控转录的能力迥异, 如Sp1是强有力的转录激活因子, KLF11是较强的转录抑制因子, 而Sp3既可激活又可抑制转录。Sp1/KLFs通过结合CBP/p300 (CREB-binding protein)、PCAF (p300/CBP-associated factor) 等辅助因子使自身乙酰化后发挥转录调控功能, 如CBP和p300使KLF1乙酰化而成为转录激活因子, mSin3A和组蛋白去乙酰化酶1(Histone deacetylase 1, HDAC1)则使它成为转录抑制因子<sup>[11]</sup>。Sp1/KLFs也能通过磷酸化<sup>[12]</sup>、泛素化<sup>[13]</sup>、小泛素化<sup>[14]</sup>等方式改变自身的功能活性。

### 1.3 核定位信号

大部分Sp1/KLFs都在细胞核内起作用, 但它们的相对分子量都超过20 kDa, 需要通过主动运输方式进入核内, 这就需要核定位信号(NLS)的作用。KLF1、2、4都含有两个核定位信号: 一个位于紧邻第一个锌指的5'碱性区内, 另一个位于锌指区内<sup>[5]</sup>。KLF8、3、12中的两个NLS的功能与KLF1等稍有不同, KLF9、13、16只有一个核定位信号, 与锌指区相邻<sup>[15]</sup>。有研究发现, 外源性的KLF1能够迅速定位到核内, 但一部分内源性KLF1却能稳定的出现在细胞质中, 可能执行某些未知的功能<sup>[16]</sup>。

## 2 Sp1/KLFs的作用机制

根据亲缘关系的远近, 可将人类Sp1/KLFs分为3类<sup>[4]</sup>: 类别I为Sp1-8, 类别II包括KLF9、13、14、16、10和11, 类别III包括KLF2、4、1、8、12、3、6、7、5以及15, 每个类别内成员间的序列结构、作用机制都比较相似。

### 2.1 Sp1-8

Sp因子的羧基末端与锌指相邻处含有一个Btd盒(Buttonhead box), 它含有11个氨基酸残基, 可能参与转录调控; 其氨基末端有一个保守的Sp盒(Sp6没有), 含有一个内源蛋白酶切割位点, 可能与Sp因子的蛋白酶水解有关。Sp1-4都有一个高电荷区, 介导转录抑制作用。Sp1、Sp3和Sp4含有两个

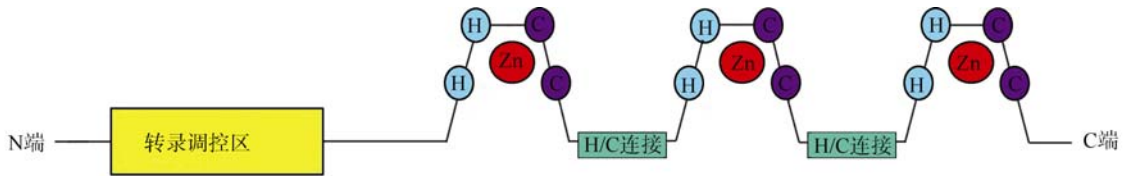


图 1 Sp1/KLFs分子的典型结构<sup>[1]</sup>

(Sp2 只有一个)大的谷氨酸富集区(Q-rich region), 起转录活化作用。与谷氨酸富集区相邻的丝氨酸/苏氨酸富集区(S/T-rich region)(Sp1 和Sp4 有两个, Sp2 和Sp3 只有一个)可能是转录调控区的翻译后修饰位点。Sp5-8 的N末端都没有高电荷区, Sp5-7 有一个苯丙氨酸富集区(P-rich region), Sp8 有一个丝氨酸/苏氨酸富集区(S/T-rich region), 都起活化作用<sup>[17]</sup>。Sp1 先结合启动子或增强子的GC/GC盒, 再结合基础转录复合物(Basal transcription complex, BTC)的某些组分(如TATA结合蛋白偶联因子), 从而激活转录。Sp4 也能激活转录, Sp2 和Sp3 既能激活转录, 又能抑制转录。它们的抑制活性可能有两种机制: 一是与Sp1 或Sp4 竞争GC或GT元件, 二是召集组蛋白去乙酰化酶(HDAC)或其他的共抑制因子(图 2)<sup>[18]</sup>。Sp5-8 的作用机制还有待阐明。

## 2.2 KLF9、13、16、KLF10、11 与 Sin3

BTEB蛋白(KLF9、13、16)、TIEG蛋白(KLF10、11)与支架共抑制蛋白Sin3A相互作用, 通过HDAC的介导来抑制转录。KLF9、13、16 的N末端有一个保守的抑制区SID (Sin3-interacting domain), KLF10 和 KLF11 有 3 个N末端抑制区: SID (R1)、R2 和R3。每个mSin3 家族成员都有 4 个蛋白质相互作用基序PAH (Paired amphipathic helix)。KLF首先结合靶基因启动子中的GC盒或BTE (Basic transcription element)位点, 然后通过SID区与PAH2 的相互作用结合mSin3, 最后mSin3 结合HDACs和N-CoR, HDACs使染色质浓缩, N-CoR抑制本底转录, 从而抑制转录(图 3)<sup>[15]</sup>。

## 2.3 KLF3、8、12 与 CtBP

BKLF 亚家族的成员 KLF3(BKLF)、KLF8

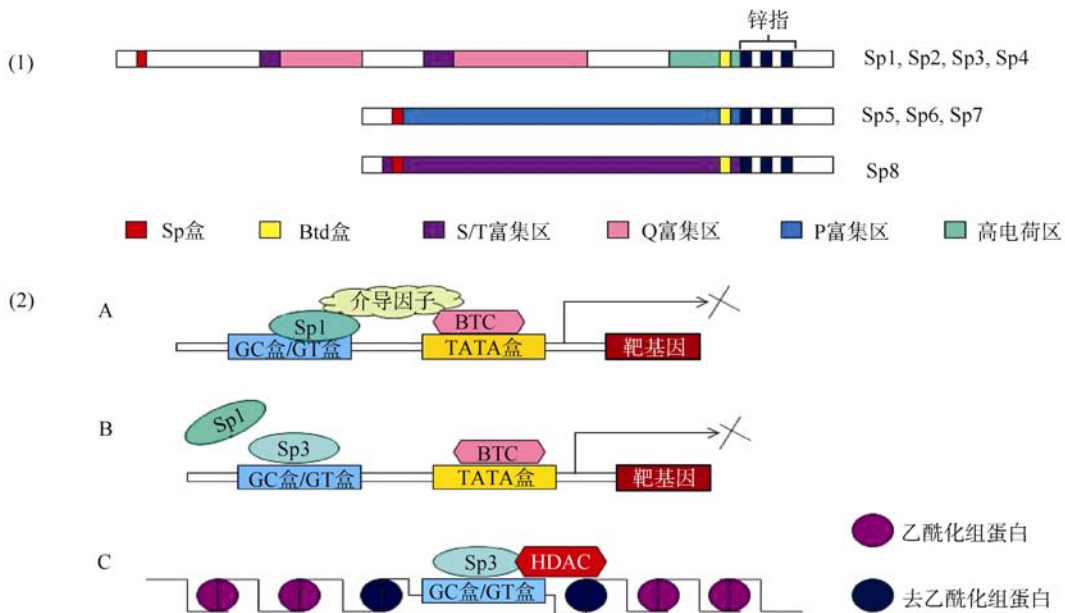


图 2 Sp因子的结构特征<sup>[17]</sup>和作用机制<sup>[18]</sup>

(1): Sp 因子的结构特征; (2): Sp 因子的作用机制。A: Sp1 激活转录的机制; B, C: Sp3(或 Sp2)抑制转录的机制。

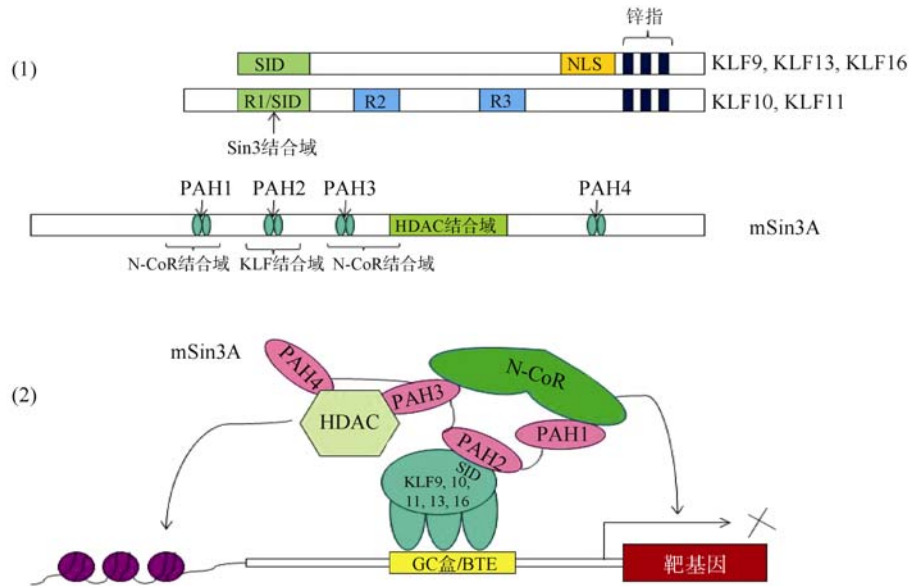


图 3 mSin3 介导的 KLFs 的结构特征及作用机制<sup>[15]</sup>

(1): mSin3A 及其介导的 KLFs 的结构特征; (2): mSin3A 介导的 KLFs 的作用机制。

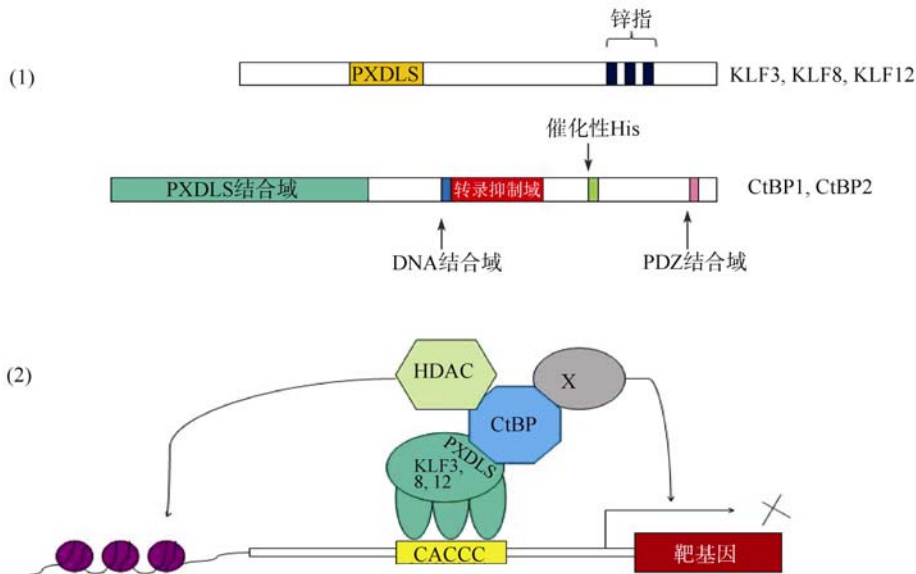


图 4 CtBP 和 CtBP 介导的 KLFs<sup>[15]</sup>

(1): CtBP 及其介导的 KLFs 的结构特征; (2): CtBP 介导的 KLFs 的作用机制。

(BKLF3)和 KLF12 通过结合共抑制因子 CtBP(C-terminal-binding protein)来抑制转录。这 3 个蛋白与 CtBP 的相互作用是通过一个 5 氨基酸识别基序 PDXLS (Pro-X-Asp-Leu-Ser)实现的。KLFs 先结合到靶基因启动子 CACCC 序列, 然后通过 PDXLS 基序富集 CtBP 蛋白, 最后 CtBP 结合 HDACs 或其它抑制因子(X), HDACs 使染色质浓缩, polycomb、Ikaros 等因子抑制靶基因的表达(图 4)<sup>[15]</sup>。

### 3 Sp1/KLFs 的生物学功能研究

Sp1/KLFs 在一系列生理、病理过程中起重要作用, 包括细胞周期、分化、发育、肿瘤形成以及多能干细胞的命运决定等等。

#### 3.1 Sp1/KLFs 与组织和器官发育

Sp1/KLFs 的表达具有细胞和组织的特异性(表

1), 它们在造血作用、免疫功能、肌肉系统、脂肪形成等过程中起着非常重要的作用, 对其作用机制的研究将有助于阐明相关疾病的致病机理和治疗方法。

在造血系统中, KLF1 和 KLF2<sup>[7]</sup>、KLF11(FKLF) 和 KLF13(FKLF-2)<sup>[19]</sup> 可激活珠蛋白基因表达, 在红细胞生成中起重要作用。而 Sp1 是  $\beta$ -珠蛋白基因转录的抑制因子<sup>[20]</sup>。KLF6 和 Sp3 参与调控造血作用<sup>[21]</sup>。

在免疫系统中, KLF2 调控 T 细胞的发育、存活、活化以及成熟胸腺细胞的迁移; KLF6 增强 T 细胞中 NO 合成酶基因的诱导性表达; KLF13 不利于 T 细胞的存活, 却是 B 细胞发育必需的<sup>[22]</sup>。KLF1、3 和 4 与单核细胞的分化有关, KLF1 通过调控 IL-12 p40 来控制炎症反应<sup>[22]</sup>, KLF4 在单核细胞中以时相特异性的方式表达, 促进单核细胞的分化, 并在巨噬细胞中调控炎症因子的表达<sup>[23]</sup>, KLF2 抑制单核细胞的促炎症反应。

KLF5、10、13 和 15 在心肌中表达; KLF5、4、13、15 在平滑肌中表达; KLF6、13 和 15 在骨骼肌中表达, 它们在心血管和运动系统发育过程中起重要作用。KLF5 主要在心脏成纤维细胞中表达, 是血管平滑肌细胞增殖、分化的正调控因子, 在心血管重塑中起重要作用。KLF15 主要在心肌细胞中表达, 可抑制心肌肥大, 又是血管平滑肌细胞增殖的负调控因子。KLF13 与 GATA4 协同作用活化多种心脏调节因子, 是治疗先天性心脏病的一个候选靶基因<sup>[24]</sup>。

KLF6 和 KLF15 促进脂肪形成, KLF15 可以上调 GLUT4 的表达, 调控糖原形成。KLF5 反式激活 PPAR $\gamma$  启动子, 促进脂肪细胞分化, 而 KLF2 抑制 PPAR $\gamma$  和脂肪形成。KLF4 能诱导 C/EBP $\beta$  的表达, 是脂肪形成的即早期调控因子<sup>[25]</sup>。KLF3、KLF7 和 KLF11 也在脂肪形成过程中起作用, 可作为治疗肥胖症的一个方向。一些 KLFs 如 KLF7、KLF10 和 KLF11 的异常则与 2 型糖尿病有关。

另外, Sp1、KLF4 和 KLF5 在牙齿发育中发挥作用; Sp4、Sp8、KLF7 和 KLF9 与神经系统发育相关; Sp7 和 KLF10 在骨骼发育中起作用; KLF6 和 KLF15 则对视力有一定影响。

### 3.2 Sp1/KLFs 与肿瘤

Sp1/KLFs 表达异常与多种肿瘤相关。Sp1、Sp3、Sp4 通过调控 RAR  $\alpha$  (Retinoic acid receptor  $\alpha$ ), TGF  $\beta$

(Transforming growth factor  $\beta$ ) 及受体和 VEGF (Vascular endothelial growth factor) 及受体的表达在胃癌、胰腺癌、乳腺癌等肿瘤的形成过程中起到不同作用<sup>[26]</sup>; Sp5 在许多肿瘤细胞中的表达量也明显升高。Sp3 则是肿瘤浸润性的标志<sup>[27]</sup>。klf4 是一个抑癌基因, 在很多胃肠道肿瘤中低水平表达。KLF5 则与乳腺癌、直肠癌和结肠癌有关; 肿瘤抑制因子 KLF6 与人脑垂体肿瘤的发生相关, 在前列腺癌、鼻咽癌、直肠癌、胃癌胰腺癌和非小细胞肺癌中也均表达异常<sup>[28]</sup>; KLF8 在人类乳腺癌、卵巢癌和肾脏癌中的表达增加<sup>[29]</sup>。

### 3.3 Sp1/KLFs 与细胞周期

Sp1/KLFs 可以作为细胞周期的调控因子。KLF1 能反式激活 G<sub>1</sub> 期 Cdk 抑制因子  $p18^{INK4c}$ , 促进红系细胞的分化, 可通过直接调控 E2f2 来决定细胞能否进入 S 期<sup>[30]</sup>。Cdk 抑制因子  $p21^{WAF1/Cip1}$  能够引起 DNA 合成的抑制和细胞周期 G<sub>1</sub>/S 期阻滞。Sp1 参与 HDAC4 介导的  $p21^{WAF1/Cip1}$  基因<sup>[31]</sup> 的抑制, 促进细胞增殖。KLF4 与 p53 相互作用引起  $p21^{WAF1/Cip1}$  基因的活化, KLF6 则不依赖 p53。KLF2 直接上调  $p21^{WAF1/Cip1}$  基因表达。在  $\gamma$ -辐射造成 DNA 损伤后, KLF4 阻止中心体扩增, 并表现出抗凋亡活性<sup>[32]</sup>。KLF6 在前列腺癌细胞中通过上调转录激活因子 ATF3 来诱导凋亡, Sp3 也能诱导凋亡<sup>[27]</sup>。TIEGs (KLF10、11) 结合 Smads 参与到 TGF  $\beta$  信号通路中, 控制细胞生长。

### 3.4 Sp1/KLFs 与干细胞发育

胚胎干细胞 (ESC) 具有保持多潜能分化和自我更新的能力。Oct4、Sox2、c-Myc 和 KLF4 的高表达可诱导小鼠的成纤维细胞重编程成诱导型多能干细胞 (iPS)。在 Tc1 的诱导下, KLF5 通过促进 Akt1 的磷酸化来调控胚胎干细胞的增殖。KLF2、KLF4 和 KLF5 形成的核心 KLF 环路, 作用于 Nanog 基因的远端增强子, 从而参与调控 ESC 的自我更新<sup>[33]</sup>。Sp7 的表达量高低则能够影响 ESC 向成骨细胞或造血干细胞的分化<sup>[34]</sup>。

## 4 展望

近年对 Sp1/KLFs 的研究已取得很大进展, 它们的精细结构、生化功能以及氨基端的转录调控活性

是目前研究的热点。我们需要进一步了解 Sp1/KLFs 的氨基末端是怎样与辅助因子相互作用进而抑制或激活基因表达的, 它们是如何以启动子特异性、细胞、组织特异性和发育时期特异性的方式来调控基因表达的。在 Sp1/KLFs 形成的相互重叠的功能网络中, 它们的相互关系是怎样的, 它们是否相互竞争或协作来控制特定的细胞进程, 是否以一定的顺序参与到基因表达的级联反应中等等一系列问题都有待阐明。随着对这一系列问题的不断解析, 我们将对 Sp1/KLFs 的生物学功能有着更为全面和深入的认识。

#### 参考文献(References):

- [1] Pearson R, Fleetwood J, Eaton S, Crossley M, Bao S. Krüppel-like transcription factors: a functional family. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(10): 1996–2001. [\[DOI\]](#)
- [2] Dynan WS, Tjian R. The promoter-specific transcription factor Sp1 binds to upstream sequences in the SV40 early promoter. *Cell*, 1983, 35(1): 79–87. [\[DOI\]](#)
- [3] Schuh R, Aicher W, Gaul U, Côté S, Preiss A, Maier D, Seifert E, Nauber U, Schröder C, Kemler R, Jäckle H. A conserved family of nuclear proteins containing structural elements of the finger protein encoded by Krüppel, a *Drosophila* segmentation gene. *Cell*, 1986, 47(6): 1025–1032. [\[DOI\]](#)
- [4] Kaczynski J, Cook T, Urrutia R. Sp1- and Krüppel-like transcription factors. *Genome Biol*, 2003, 4(2): 206.1–206.8.
- [5] Shields JM, Yang VW. Two potent nuclear localization signals in the gut-enriched Krüppel-like factor define a subfamily of closely related Krüppel proteins. *J Biol Chem*, 1997, 272(29): 18504–18507. [\[DOI\]](#)
- [6] Fujimura N, Vacik T, Machon O, Vlcek C, Scalabrin S, Speth M, Diep D, Krauss S, Kozmik Z. Wnt-mediated down-regulation of Sp1 target genes by a transcriptional repressor Sp5. *J Biol Chem*, 2007, 282(2): 1225–1237.
- [7] Basu P, Lung TK, Lemsaddek W, Sargent TG, Williams DC Jr, Basu M, Redmond LC, Lingrel JB, Haar JL, Lloyd JA. EKLF and KLF2 have compensatory roles in embryonic  $\beta$ -globin gene expression and primitive erythropoiesis. *Blood*, 2007, 110(9): 3417–3425. [\[DOI\]](#)
- [8] McConnell BB, Ghaleb AM, Nandan MO, Yang VW. The diverse functions of Krüppel-like factors 4 and 5 in epithelial biology and pathobiology. *Bioessays*, 2007, 29(6): 549–557. [\[DOI\]](#)
- [9] Eaton SA, Funnell AP, Sue N, Nicholas H, Pearson RC, Crossley M. A network of Krüppel-like factors (KLFs). *J Biol Chem*, 2008, 283(40): 26937–26947. [\[DOI\]](#)
- [10] Das A, Fernandez-Zapico ME, Cao S, Yao J, Fiorucci S, Hebbel RP, Urrutia R, Shah VH. Disruption of an SP2/KLF6 repression complex by SHP is required for farnesoid X receptor-induced endothelial cell migration. *J Biol Chem*, 2006, 281(51): 39105–39113. [\[DOI\]](#)
- [11] Chen X, Bieker JJ. Stage-specific repression by the EKLF transcriptional activator. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(23): 10416–10424. [\[DOI\]](#)
- [12] Tan NY, Khachigian LM. Sp1 phosphorylation and its regulation of gene transcription. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(10): 2483–2488. [\[DOI\]](#)
- [13] Quadrini KJ, Bieker JJ. EKLF/KLF1 is ubiquitinated in vivo and its stability is regulated by activation domain sequences through the 26S proteasome. *FEBS Lett*, 2006, 580(9): 2285–2293. [\[DOI\]](#)
- [14] Perdomo J, Verger A, Turner J, Crossley M. Role for SUMO modification in facilitating transcriptional repression by BKLF. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(4): 1549–1559. [\[DOI\]](#)
- [15] Lomberg G, Urrutia R. The family feud: turning off Sp1 by Sp1-like KLF proteins. *Biochem J*, 2005, 392(Pt 1): 1–11.
- [16] Quadrini KJ, Gruzglin E, Bieker JJ. Non-random subcellular distribution of variant EKLF in erythroid cells. *Exp Cell Res*, 2008, 314(7): 1595–1604. [\[DOI\]](#)
- [17] Bouwman P, Philipsen S. Regulation of the activity of Sp1-related transcription factors. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 195(1–2): 27–38. [\[DOI\]](#)
- [18] Zhao C, Meng A. Sp1-like transcription factors are regulators of embryonic development in vertebrates. *Dev Growth Differ*, 2005, 47(4): 201–211. [\[DOI\]](#)
- [19] Asano H, Li XS, Stamatoyannopoulos G. FKLF-2: a novel Krüppel-like transcriptional factor that activates globin and other erythroid lineage genes. *Blood*, 2000, 95(11): 3578–3584.
- [20] Feng D, Kan YW. The binding of the ubiquitous transcription factor Sp1 at the locus control region represses the

- expression of  $\beta$ -like globin genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(28): 9896–9900. [\[DOI\]](#)
- [21] Matsumoto N, Kubo A, Liu H, Akita K, Laub F, Ramirez F, Keller G, Friedman SL. Developmental regulation of yolk sac hematopoiesis by Kruppel-like factor 6. *Blood*, 2006, 107(4): 1357–1365. [\[DOI\]](#)
- [22] Feinberg MW, Lin Z, Fisch S, Jain MK. An emerging role for Krüppel-like factors in vascular biology. *Trends Cardiovasc Med*, 2004, 14(6): 241–246. [\[DOI\]](#)
- [23] Feinberg MW, Wara AK, Cao Z, Lebedeva MA, Rosenbauer F, Iwasaki H, Hirai H, Katz JP, Haspel RL, Gray S, Akashi K, Segre J, Kaestner KH, Tenen DG, Jain MK. The Kruppel-like factor KLF4 is a critical regulator of monocyte differentiation. *EMBO J*, 2007, 26(18): 4138–4148. [\[DOI\]](#)
- [24] Halder SM, Ibrahim OA, Jain MK. Kruppel-like Factors (KLFs) in muscle biology. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(1): 1–10. [\[DOI\]](#)
- [25] Birsoy K, Chen Z, Friedman J. Transcriptional regulation of adipogenesis by KLF4. *Cell Metab*, 2008, 7(4): 339–347. [\[DOI\]](#)
- [26] Safe S, Abdelrahim M. Sp transcription factor family and its role in cancer. *Eur J Cancer*, 2005, 41(16): 2438–2448. [\[DOI\]](#)
- [27] Essafi-Benkhadir K, Grosso S, Puissant A, Robert G, Essafi M, Deckert M, Chamoirey E, Dassonville O, Milano G, Auberger P, Pagès G. Dual role of Sp3 transcription factor as an inducer of apoptosis and a marker of tumour aggressiveness. *PLoS One*, 2009, 4(2): e4478. [\[DOI\]](#)
- [28] Ghaleb AM, Yang VW. The pathobiology of Krüppel-like factors in colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2008, 4(2): 59–64. [\[DOI\]](#)
- [29] Wang X, Zhao J. KLF8 transcription factor participates in oncogenic transformation. *Oncogene*, 2007, 26(3): 456–461. [\[DOI\]](#)
- [30] Tallack MR, Keys JR, Humbert PO, Perkins AC. EKLF/KLF1 controls cell cycle entry via direct regulation of E2f2. *J Biol Chem*, 2009, 284(31): 20966–20974. [\[DOI\]](#)
- [31] Mottet D, Pirotte S, Lamour V, Hagedorn M, Javerzat S, Bikfalvi A, Bellahcène A, Verdin E, Castronovo V. HDAC4 represses p21<sup>WAF1/Cip1</sup> expression in human cancer cells through a Sp1-dependent, p53-independent mechanism. *Oncogene*, 2009, 28(2): 243–256. [\[DOI\]](#)
- [32] Ghaleb AM, Katz JP, Kaestner KH, Du JX, Yang VW. Krüppel-like factor 4 exhibits antiapoptotic activity following  $\gamma$ -radiation-induced DNA damage. *Oncogene*, 2007, 26(16): 2365–2373. [\[DOI\]](#)
- [33] Jiang J, Chan YS, Loh YH, Cai J, Tong GQ, Lim CA, Robson P, Zhong S, Ng HH. A core Klf circuitry regulates self-renewal of embryonic stem cells. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(3): 353–360. [\[DOI\]](#)
- [34] Kärner E, Unger C, Cerny R, Ahrlund-Richter L, Ganss B, Dilber MS, Wendel M. Differentiation of human embryonic stem cells into osteogenic or hematopoietic lineages: a dose-dependent effect of osterix over-expression. *J Cell Physiol*, 2009, 218(2): 323–333. [\[DOI\]](#)