

# Krüppel 样因子在肌肉组织中的功能研究进展

庄兆辉, 仲永, 陈月婵, 张志威

石河子大学医学院, 基础医学系, 组织胚胎学教研室, 石河子 832003

**摘要:** Krüppel 样因子(Krüppel-like factors, KLFs)是一类 C-末端含有 3 个 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> 锌指结构的转录因子, N-末端为转录调控结构域, 能够结合多种特异蛋白质, 介导转录调控。目前在人体基因组中共发现 18 种 KLFs, 它们在多种类型人类细胞的分化、表型维持和生理功能调控中发挥重要作用。多个 KLFs 参与了对人和动物的心肌、平滑肌和骨骼肌的发育和功能的调控。在心肌中, KLF4、KLF10、KLF11 和 KLF15 参与心肌肥大的负调控, KLF6 参与调控心脏纤维化, KLF13 调控胚胎时期的心肌发育。在血管平滑肌中, KLF4 受促增殖或促分化因子调控, 介导调控血管平滑肌表型转换; KLF5 促进血管平滑肌增殖, KLF8 和 KLF15 抑制血管平滑肌增殖。在骨骼肌中, KLF2、KLF3、KLF4、KLF10 和 KLF15 调控骨骼肌发育, 此外, KLF15 是肌肉组织能量代谢的调节因子。本文综述了 KLFs 在心肌、平滑肌和骨骼肌中的功能研究进展, 为进一步揭示 KLFs 在肌肉组织中的作用和肌肉相关疾病的分子机制提供参考。

**关键词:** Krüppel 样因子; 心肌; 平滑肌; 骨骼肌

## Research progress on the roles of Krüppel-like factors in muscle tissues

Zhaohui Zhuang, Yong Zhong, Yuechan Chen, Zhiwei Zhang

Department of Basic Medicine; School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832003, China

**Abstract:** Krüppel-like factors (KLFs) are a group of transcription factors characterized with three C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> zinc fingers at C-terminus. The N-termini of KLFs are highly variable and usually work as a transcriptional regulatory domain. The N-termini of KLFs may also bind to cofactors and change the transcriptional regulation abilities of KLFs. KLFs play important roles in the differentiation and phenotype maintenance of various cells. Additionally, KLFs are involved in the regulation of human physiological processes and in the occurrence and development of the diseases. There are 18 kinds of KLFs identified in human genome. The current reports show that several KLFs regulate the development and functions of the three kinds of muscle tissues in humans and animals. In cardiac muscle, KLF4, KLF10, KLF11 and KLF15 are involved in the negative regulation of cardiac hypertrophy. In addition, KLF6 is involved in the regulation of cardiac fibrosis. KLF13

收稿日期: 2018-04-10; 修回日期: 2018-07-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31501947)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31501947)]

作者简介: 庄兆辉, 本科生, 专业方向: 临床医学。E-mail: 806995980@qq.com

通讯作者: 张志威, 博士, 副教授, 研究方向: 组织胚胎学。E-mail: zzwneau@163.com

DOI: 10.16288/j.ycz.18-095

网络出版时间: 2018/7/30 15:48:00

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20180730.1548.001.html>

regulates cardiac muscle development during the embryonic period. In vascular smooth muscle, the post-translated modification of KLF4 is regulated by positive factors of cell proliferation and differentiation and plays important roles in the regulation of the vascular smooth muscle phenotype. In addition, KLF5 promotes vascular smooth muscle proliferation, while KLF8 and KLF15 inhibit vascular smooth muscle proliferation. In skeletal muscle, KLF2, KLF3, KLF4, KLF10 and KLF15 are involved in the regulation of skeletal muscle development. Notably, KLF15 influences the energy metabolism in three kinds of muscle tissues. In conclusion, several KLFs may have the same regulatory mechanism in two or three kinds of muscle tissues. In the same kind of muscle tissue, the synergistic and sequential regulation among KLFs may occur and be important for the development and function regulation of muscle tissues. In this review, we summarize the research progress on the functions and mechanism of KLFs in cardiac muscle, smooth muscle, and skeletal muscle. It also provides references for the further understanding of the functions of KLFs in muscle tissues and reveals the molecular mechanisms of muscle-related diseases.

**Keywords:** Krüppel-like factors; cardiac muscle; smooth muscle; skeletal muscle

Krüppel 样因子(Krüppel-like factor, KLFs)得名于果蝇同源基因 *Krüppel*, 在动物体内一般作为转录因子发挥作用。KLFs C-末端是 DNA 结合域, 由 3 个高度保守的 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> 锌指结构组成, 相邻的锌指之间由保守序列 TGEKP(Y/F)X 链接<sup>[1, 2]</sup>。大多数 KLFs 通过该结构结合靶基因启动子或增强子区的 CACCC 模序或富含 GC 的顺式调控元件。KLFs N-末端是转录调控结构域, 结构高度变异, 能结合特异蛋白质, 介导多种因子的转录调控作用。

目前人体内共发现了 18 种 KLF 因子。根据 KLF 因子的蛋白结构特征和转录调控作用, KLFs 大致被分为 3 大类<sup>[3]</sup>: 第 1 类包括 KLF1、KLF2、KLF4、KLF5、KLF6 和 KLF7, 这类 KLFs 的 N-末端具有酸性蛋白模序, 主要作为转录激活因子发挥作用; 在一些特定情况下, 这类 KLFs 也能够与转录抑制因子互作, 发挥转录抑制作用<sup>[3]</sup>。第 2 类包括 KLF3、KLF8 和 KLF12, N-末端具有 PVDLT 模序, 可以与抑制辅助因子 CtBP1 互作, 发挥转录抑制作用<sup>[3, 4]</sup>。第 3 类包括 KLF9、KLF10、KLF11、KLF13、KLF14 和 KLF16, N-末端含有转录抑制结构域, 主要发挥转录抑制作用; 在一些特定情况下, 这类 KLFs 的部分成员也能够与转录激活因子互作, 发挥转录激活作用<sup>[5, 6]</sup>。目前, 因为 KLF15、KLF17 和 KLF18 的蛋白互作模序目前还不完全清楚, 所以尚未被划入上述分类之中<sup>[3, 7]</sup>。

在作用机制方面, 大多数 KLFs 直接调控靶基

因转录, 少数 KLFs 则需要与其他因子形成复合物才能发挥调控作用<sup>[5]</sup>。不同的 KLFs 既能调控不同靶基因, 也能调控相同靶基因, 发挥相似或相反的调控作用<sup>[8]</sup>。此外, 部分 KLFs 存在翻译后修饰调控, 并且 KLFs N-末端结合的辅助因子具有多样性, 因此在不同生理条件下, 同一种 KLF 分子可能表现出不同的作用<sup>[9]</sup>。KLFs 参与多种细胞增殖、分化、表型转化和凋亡等生命过程的调控<sup>[10]</sup>。近年来, KLFs 在肌肉组织中的功能正逐渐成为生命科学领域的一个研究热点。本文对 KLFs 在心肌、平滑肌和骨骼肌中的功能及其作用机制的研究进展进行了综述, 并探讨了 KLFs 在 3 种肌肉组织的形成和疾病发生发展过程中的作用。

## 1 心肌中的 KLFs

心肌(cardiac muscle)主要由心肌细胞和成纤维细胞构成。心脏的舒缩功能主要取决于心肌细胞的数量和形态。目前, 心脏肥大和先天性心脏病已成为心血管相关疾病的研究热点。当心脏发生肥大时, 心肌细胞体积增大、胚胎基因(fetal gene)重新表达、蛋白质合成增强<sup>[11]</sup>。此外, 肌细胞增强因子 2 (myocyte enhancer factor, MEF2)、GATA 结合蛋白 4 (GATA binding protein 4, GATA4)、核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFATs)、心肌素(myocardin,

MYOCD)和心肌素相关转录因子 A 和 B (myocardin-related transcription factors-A/B, MRTF-A/B)等在心肌肥大的发生、发展过程中具有重要作用<sup>[11]</sup>。内皮素-1 (endothelin 1, ET-1)和血管紧张素 (angiotensin, Ang)处理或横向主动脉缩窄手术 (transverse aortic constriction, TAC)能够诱导实验动物心肌肥大。对先天性心脏病的研究显示,胚胎时期 NK2 同源框 5 (NK2 homeobox 5, *NKX2-5*)、T 盒蛋白 5 (T-box 5, *TBX5*)和 T 盒蛋白 20 (T-box 20, *TBX20*)等转录因子基因突变或缺失会导致心脏发育缺陷。已有的研究表明, KLFs 对心肌细胞增殖<sup>[5, 6]</sup>、分化<sup>[12]</sup>和心脏成纤维细胞激活<sup>[13, 14]</sup>均有调控作用。研究 KLFs 在心肌中的作用对揭示心脏发育、心脏肥大、先天性心脏病和心脏纤维化等生理、病理进程具有重要参考价值。

### 1.1 KLF4

KLF4 参与对心肌肥大的负调控。在正常的生理状况下, *KLF4*<sup>-/-</sup>小鼠的心脏重量和 A 型钠尿肽 (natriuretic peptide A, *NPPA*)基因的表达水平均高于对照组;在心脏高负荷情况下,多数 *KLF4*<sup>-/-</sup>小鼠死亡,未死亡的 *KLF4*<sup>-/-</sup>小鼠则出现心肌肥大和心力衰竭<sup>[15, 16]</sup>;当静脉注射异丙肾上腺素后, *KLF4*<sup>-/-</sup>小鼠心脏中 *NPPA*、B 型钠尿肽 (natriuretic peptide B, *NPPB*)和肌球蛋白重链 7 (myosin heavy chain 7, *MYHC7*)基因表达的增幅均高于对照组<sup>[12]</sup>。研究显示, KLF4 抑制心肌肥大的作用机制可能至少包括以下两种途径:(1)直接抑制胚胎基因的表达。KLF4 因子被组蛋白脱乙酰酶抑制因子 (histone deacetylase inhibitor, HDACI)诱导表达,并结合于小鼠 *NPPA* 启动子区 KLF4 结合位点,抑制 *NPPA* 基因的表达<sup>[12, 17]</sup>;(2)间接抑制胚胎基因的表达。KLF4 能通过下调小鼠 *MYOCD* 的基因表达水平,抑制胚胎基因表达<sup>[12]</sup> (图 1)。

此外, KLF4 影响心肌能量代谢,对维持心肌细胞线粒体数量和结构具有一定作用。KLF4 与雌激素相关受体- $\alpha$  (estrogen-related receptor  $\alpha$ , *ERR $\alpha$* )、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , *PPAR $\gamma$* )共激活因子-1 $\alpha$  (*PPAR $\gamma$*

co-activators 1 $\alpha$ , *PGC-1 $\alpha$* )共同形成 KLF4-*ERR $\alpha$* -*PGC-1 $\alpha$*  复合物,结合于核基因组中编码线粒体蛋白质的多个基因的启动子区,诱导线粒体相关蛋白的表达<sup>[16, 18]</sup> (图 1)。

### 1.2 KLF6

*KLF6* 基因在心肌细胞和心脏成纤维细胞中表达。在 ET-1 诱导下,新生大鼠心肌细胞中 *KLF6* 的基因表达水平短暂上调,暗示其可能对心脏肥大具有调控作用<sup>[19]</sup>。KLF6 是心肌细胞和心脏成纤维细胞的胞间交流信号分子。与野生型相比, *KLF6*<sup>+/-</sup>小鼠心脏纤维化程度降低<sup>[13]</sup>。Ang 能够特异性增加小鼠心肌细胞中 *KLF6* 基因的表达水平,并且, Ang

能够诱导心肌细胞中血小板反应蛋白-4 (thrombospondin 4, *TSP-4*)基因的表达,促进 *TSP4* 分泌到细胞间质,抑制成纤维细胞的激活<sup>[14]</sup>;同时, Ang 增加心肌细胞中 KLF6 在 *TSP4* 启动子上的募集,而 KLF6 抑制 *TSP4* 启动子活性<sup>[13, 14]</sup>。因此, KLF6 作为胞间信号分子在心脏纤维化过程中发挥了复杂的调控作用 (图 1)。

### 1.3 KLF10

KLF10 也被称为转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , *TGF- $\beta$* )早期诱导基因-1 (*TGF- $\beta$*  induces early gene-1, *TIEG-1*),对心肌肥大具有负调控作用<sup>[20]</sup>。在心脏组织中 *KLF10* 基因低水平转录<sup>[21]</sup>。与野生型相比, *KLF10*<sup>-/-</sup>小鼠出现心脏肥大,并且心脏组织中心肌肥厚相关基因垂体肿瘤转化基因-1 (pituitary tumor transforming gene-1, *PTTG-1*)和组蛋白 H3 表达上调<sup>[20, 22]</sup>。研究显示, KLF10 抑制小鼠 *PTTG-1* 启动子活性,因此, KLF10 可能通过抑制 *PTTG-1* 基因的表达,阻止心肌肥大<sup>[23]</sup> (图 1)。

### 1.4 KLF11

KLF11 也被称为 *TGF- $\beta$*  诱导早期基因-2 (*TGF- $\beta$*  induces early gene-2, *TIEG-2*),参与心肌肥大的负调控<sup>[20]</sup>。*KLF11* 基因在心肌细胞中表达。与对照组相比,心力衰竭患者和心肌肥大小鼠的心脏组织中 *KLF11* mRNA 水平显著下调<sup>[24]</sup>。ET-1 刺激新生大

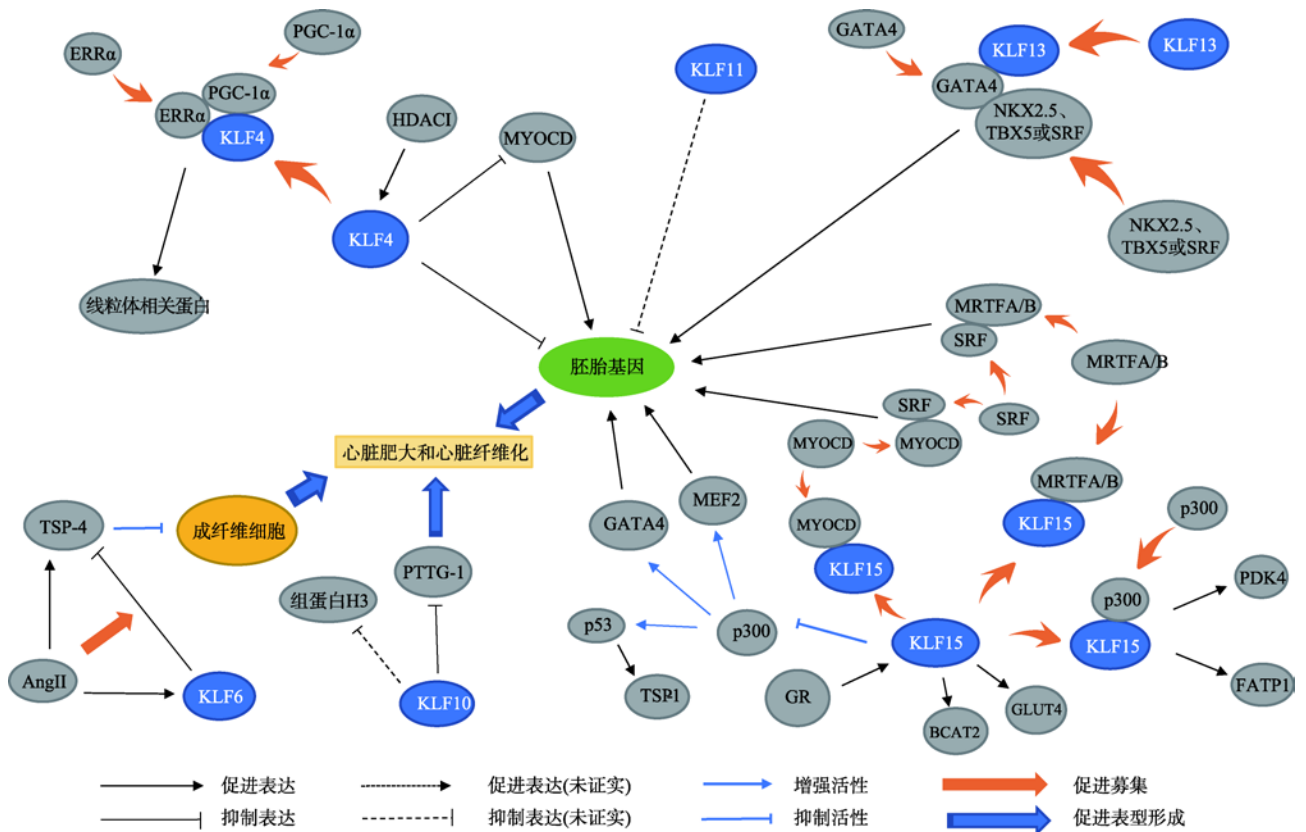


图 1 KLFs 在心肌组织中的功能

Fig. 1 Functions of KLFs in cardiac tissue

在心肌组织中, KLF4、KLF11、KLF13 和 KLF15 抑制心肌胚胎基因的表达, 阻止心肌肥大的发生; KLF6 调控心肌细胞与心脏成纤维细胞之间的信息交流, 参与调控心脏纤维化进程。

鼠心肌细胞时, *KLF11* 基因的表达水平下调, 提示 *KLF11* 可能抑制心肌肥大的发生<sup>[25]</sup>。在正常情况下, *KLF11* 转基因小鼠心脏无异常表现; 在 TAC 模型中, 未转基因的小鼠出现心肌肥大, 而 *KLF11* 基因过表达的小鼠未见明显的心肌肥大和心脏纤维化, 且与野生型小鼠相比, 在过表达 *KLF11* 的小鼠心肌细胞中, 胚胎基因的表达水平下调<sup>[24]</sup>(图 1)。

### 1.5 KLF13

KLF13 又称被为胚胎 Krüppel 样因子-2 (fetal Krüppel-like factor-2, FKLF-2)或基础转录元件结合蛋白 3 (basal transcription element-binding protein 3, BTEB3), 在红细胞、T 淋巴细胞和心肌细胞等多种细胞中表达<sup>[26~28]</sup>。KLF13 参与对心脏的早期发育调控: 胚胎时期, 小鼠心脏中 *KLF13* 基因的表达最早出现在 E9.5, 在心房和心室小梁中表达水平较高;

出生后, 心脏中 *KLF13* 基因的表达水平下调, 在 E15.5 时主要在心房、房间隔、室间隔和心室小梁中表达<sup>[6]</sup>。敲低 *KLF13* 的非洲爪蟾胚胎出现房间隔缺损和心室小梁化程度低, 并且可因 *GATA4* 基因的过表达而恢复正常<sup>[5]</sup>。单独缺失 *KLF13* 基因对心脏结构发育的影响微小, 同时缺失 *KLF13* 与 *TBX5* 基因会导致非洲爪蟾房间隔缺损<sup>[6]</sup>。

KLF13 能够借助 *GATA4* 与其他因子如 *NKX2.5*、*TBX5* 或血清反应因子 (serum response factor, SRF) 等形成 “KLF13-*GATA4*-其他因子” 复合物, 激活 *NPPA* 和 *NPPB* 等基因的转录, 对心脏的早期发育具有重要调控作用<sup>[5, 6]</sup>(图 1)。此外, KLF13 能够保护小鼠心肌细胞免受外界刺激[如六水合氯化钴 (II) ( $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) 和多柔比星 (doxorubicin)] 导致的细胞死亡, 对心脏毒性诱导的心力衰竭具有保护作用<sup>[28]</sup>。



## 1.6 KLF15

KLF15 参与对心肌肥大的负调控。在小鼠心脏发育过程中 *KLF15* 基因不表达或低水平表达; 出生后 *KLF15* 基因的表达逐渐增加, 约在 3 周龄时达到成年水平<sup>[29]</sup>。*KLF15* 基因过表达能够阻止 Ang 诱导的小鼠心脏肥大的发展<sup>[29, 30]</sup>。

KLF15 可通过调节胚胎基因转录和心肌能量代谢, 抑制心肌肥大的发生: (1) KLF15 能够与 SRF 竞争结合 MYOCD 和 MRTF-A/B, 抑制 SRF-MYOCD 和 SRF-MRTF-A/B 对胚胎基因的转录激活作用<sup>[29, 31, 32]</sup> (图 1)。此外, KLF15 抑制共激活物/乙酰酶 p300 的乙酰转移酶活性, 抑制 MEF2 和 GATA4 分子的乙酰化, 从而抑制 MEF2 和 GATA4 对小鼠 *NPPA* 和 *NPPB* 基因的转录激活作用<sup>[30, 33, 34]</sup> (图 1); (2) 与野生型小鼠相比, *KLF15*<sup>-/-</sup> 小鼠表现出对压力负荷异常敏感, 可能与心肌细胞能量代谢能力的降低有关<sup>[30, 35]</sup>。研究显示, *KLF15*<sup>-/-</sup> 小鼠的心肌细胞胞浆中出现巨大线粒体、心肌细胞脂肪酸的转运和氧化能力降低<sup>[36~38]</sup>。KLF15 能够激活心肌脂质代谢、提高心肌细胞转运葡萄糖的能力。KLF15 与 p300 结合, 激活小鼠 *PDK4* 和 *FATP1* 等脂质代谢相关基因启动子活性, 促进脂质代谢<sup>[37]</sup> (图 1)。此外, 糖皮质激素能通过诱导大鼠 *KLF15* 基因的表达, 激活支链氨基酸氨基转移酶 2 (branched-chain amino acid transaminase 2, *BCAT2*) 和葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, *GLUT4*) 基因的表达, 降低心肌细胞支链氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 浓度和提高心肌细胞对葡萄糖的摄取能力<sup>[39]</sup> (图 1)。

此外, KLF15 可通过调节心肌血管生成抑制 Ang 诱导的心力衰竭<sup>[30]</sup>。KLF15 通过抑制 p300 乙酰转移酶活性, 抑制小鼠 p53 Lys<sup>379</sup> 乙酰化, 进而抑制血小板反应蛋白-1 (thrombospondin-1, *TSP-1*) 等 p53 靶基因的表达, 阻止 p53 累积导致的心力衰竭<sup>[30]</sup> (图 1)。

## 2 平滑肌中的 KLFs

平滑肌 (smooth muscle) 广泛分布于消化道、呼吸道、血管和生殖管道等多种器官。体内平滑肌细

胞存在 2 种表型: 分化程度较高的收缩型, 以及具有较高增殖和迁移能力的合成型。平滑肌表型的转化主要体现在平滑肌肌动蛋白 (smooth muscle actin, *SMA*)、平滑肌肌球蛋白重链 (smooth muscle myosin heavy chain, *SMHC*)、平滑肌 22 $\alpha$  (smooth muscle 22 $\alpha$ , *SM22 $\alpha$* )、钙调蛋白和肌球蛋白轻链激酶 (myosin light chain kinase, *MLCK*) 等平滑肌标记基因和细胞周期基因表达水平的改变<sup>[40]</sup>。KLFs 在多种平滑肌中具有调控作用, 特别是 KLFs 在血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 中的功能受到了研究者的广泛关注。

### 2.1 KLF4

在非血管损伤条件下, 大鼠 VSMC 中 *KLF4* 基因低水平表达; 血管损伤后, 大鼠 VSMC 中 *KLF4* 基因的表达量迅速上调。因此, 过去认为 *KLF4* 主要发挥促 VSMC 增殖的作用<sup>[12]</sup>。近年来, 多项研究显示, *KLF4* 在血管平滑肌中具有促增殖和促分化的作用。在大鼠 VSMC 中, 全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 和 TGF- $\beta$ 1 诱导 *KLF4* 分子发生磷酸化修饰, 使其发挥促分化作用, 而血小板衍生生长因子-BB (platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB) 诱导 *KLF4* 去磷酸化从而抑制其促 VSMC 分化的活性。此外, *KLF4* 对线粒体碎片化和 *MYOCD* 基因的表达具有调控作用, 间接影响 VSMC 的增殖和分化。因此, *KLF4* 可能是 VSMC 表型转化的重要调控因子。

磷酸化后的 *KLF4* 的促分化作用表现在: (1) 诱导平滑肌标记基因表达。ATRA 诱导 *KLF4* 磷酸化, 募集 p300, 促使 *KLF4* 乙酰化。乙酰化的 *KLF4* 与 *SM22 $\alpha$*  启动子结合并激活 *SM22 $\alpha$*  基因的转录<sup>[8]</sup> (图 2); (2) 抑制 VSMC 细胞周期。TGF- $\beta$ 1 诱导 *KLF4* 磷酸化, 磷酸化的 *KLF4* 一方面将 p300 募集至 *P21* 启动子区, 乙酰化组蛋白 H3, 启动 *P21* 基因的表达; 另一方面 *KLF4* 直接激活转化生长因子  $\beta$  受体 I 型 (transforming growth factor  $\beta$  receptor I, *T $\beta$ RI*) 基因的表达, 或与 Smad2 结合形成 *KLF4*-Smad2 复合物, 协同激活 *T $\beta$ RI* 基因的表达, 抑制 VSMC 周期并促使其分化 (图 2); (3) 磷酸化的 *KLF4* 能与 PPAR $\gamma$  结合形成 *KLF4*-PPAR $\gamma$  复合物, 占据 Ang 1 型受体

(Ang type 1 receptor, *AT1R*) 基因启动子区的 TGF- $\beta$ 1 调控元件(TGF- $\beta$ 1 control elements, TCE), 抑制 *AT1R* 的启动子活性, 抑制 VSMC 增殖<sup>[41~44]</sup>(图 2)。此外, KLF4 能够调控线粒体融合蛋白-2/p-Erk (mitochondrial fusion protein - mitofusin-2, MFN-2/p-Erk) 信号通路, 降低低氧诱导下大鼠肺动脉 VSMC 线粒体碎片化, 抑制 VSMC 增殖<sup>[45]</sup>(图 2)。

在血管损伤情况下, PDGF-BB 诱导 KLF4 去磷酸化, 促使 KLF4 与 HDAC2 相互作用使得 KLF4 去乙酰化, 抑制 KLF4 与 *SM22 $\alpha$*  基因启动子的结合和对 *SM22 $\alpha$*  转录的激活<sup>[8]</sup>(图 2)。PDGF-BB 还可促使 KLF4 与磷酸酶/张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)形成 KLF4-PTEN 复合物, 抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导下 KLF4 的促分化作用<sup>[41, 43]</sup>。此外, Ang II 能够通过下调 *miRNA-145* 的表达水平, 增加 *KLF4* 基因的表达, 进而下调 *MYOCD* 基因的表达水

平, 降低 MYOCD 对 VSMC 标记基因转录的诱导作用, 促进 VSMC 增殖和迁移<sup>[9, 46~48]</sup>(图 2)。VSMC 中存在一个围绕 KLF4 的庞大调节网络, 遗传和环境因素通过改变 KLF4 的表达、分子修饰和复合物状态, 转换 KLF4 在 VSMC 中的功能, 以应对内外环境(如血管损伤等)的改变。

## 2.2 KLF5

KLF5 参与调控 VSMC 增殖和血管重塑过程。胚胎期时, 人和兔等多物种的 VSMC 中 *KLF5* 基因呈现高水平表达, 而在成年期时 *KLF5* 基因却转变为低水平表达状态<sup>[49]</sup>。在血管损伤或 Ang 输注条件下, 大鼠主动脉 VSMC 中 *KLF5* 基因的表达增加<sup>[50]</sup>。KLF5 至少可通过以下 4 条途径引起 VSMC 增殖和血管钙化: (1) KLF5 上调 *PDGF-A/B*、纤溶酶原激活物抑制因子-1 (plasminogen activator inhibitor-1,

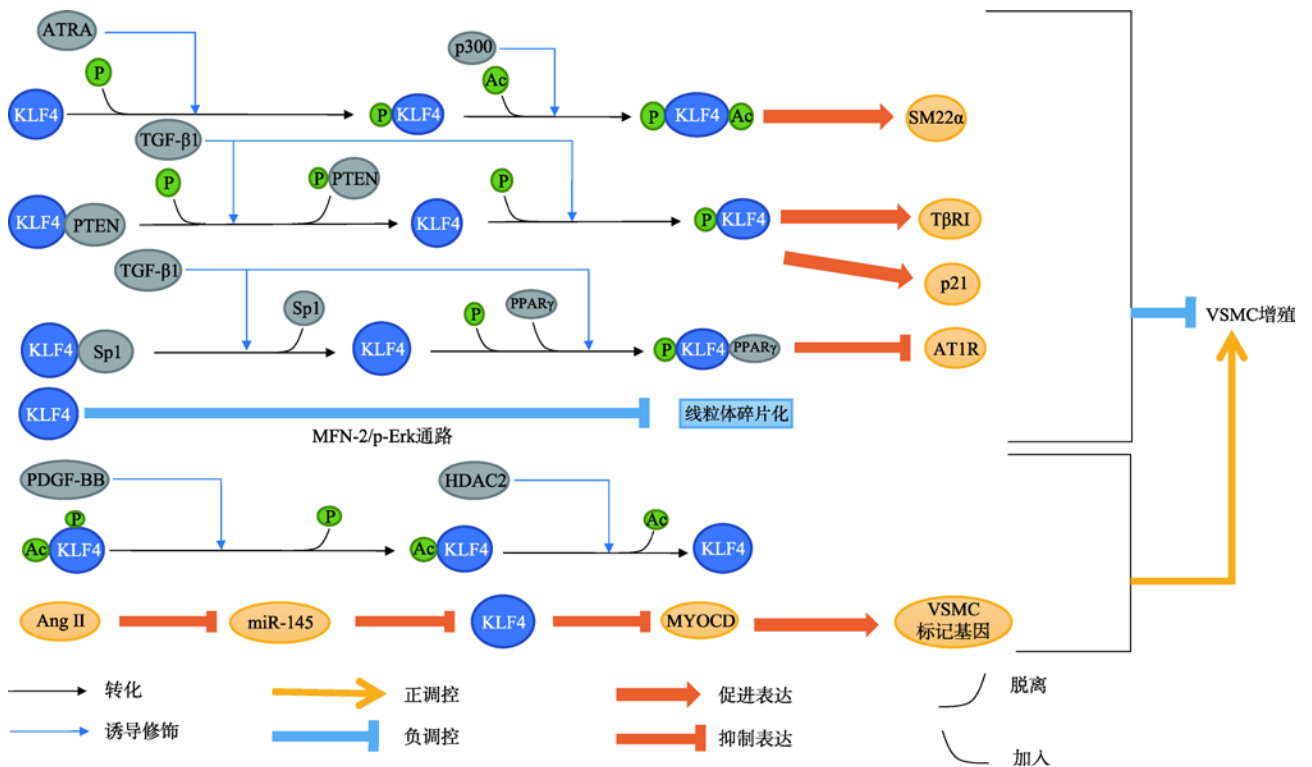


图 2 血管平滑肌细胞中 KLF4 的翻译后修饰和相应功能

Fig. 2 The post-translational modifications of KLF4 and the corresponding functions in vascular smooth muscle cells (VSMC)

ATRA 和 TGF- $\beta$ 1 诱导 KLF4 分子发生磷酸化修饰, 磷酸化修饰后的 KLF4 诱导 *SM22 $\alpha$* 、*T $\beta$ RI* 和 *p21* 基因的表达, 抑制 *AT1R* 基因的表达, 从而抑制血管平滑肌细胞增殖; KLF4 通过抑制线粒体碎片化, 进而抑制血管平滑肌细胞增殖; PDGF-BB 诱导下 KLF4 去磷酸化, 抑制 ATRA 和 TGF- $\beta$ 1 诱导的血管平滑肌细胞分化; Ang II 下调 *miRNA-145* 的表达水平, 增加 *KLF4* 基因的表达; KLF4 通过抑制 *MYOCD* 基因的表达, 间接抑制血管平滑肌细胞标记基因的转录。

*PAI-1*)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, *iNOS*)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, *VEGFR*)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , *TNF- $\alpha$* )和白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , *IL-1 $\beta$* )等炎症反应因子基因的表达水平,发挥促 VSMC 增殖的作用<sup>[49, 51]</sup>(图 3A); (2) KLF5 抑制 *SMA* 和 *SM22 $\alpha$*  等 VSMC 标记基因的启动子活性<sup>[40]</sup>(图 3A); (3) KLF5 上调细胞周期蛋白 D1 基因的表达和抑制 *P21* 基因的表达<sup>[42, 50]</sup>(图 3A); (4) KLF5 能够激活参与成骨细胞和软骨细胞分化调控的关键转录因子 *RUNX2* 基因的表达,诱导大鼠 VSMC 向成骨样细胞转化,引起血管钙化<sup>[52]</sup>(图 3A)。

多种因子或药物可通过以下几种方式调控 *KLF5* 基因的表达或分子状态,进而在 VSMC 中发挥促增殖或促分化功能:(1)调控 *KLF5* 基因的转录。*TNF- $\alpha$* 、补体 C3(complement C3, C3)和 Ang 等可上调 *KLF5* 基因的表达水平,促进 VSMC 增殖;在大鼠中 Ang 诱导的 *KLF5* 基因的表达可被罗格列酮阻断<sup>[8, 50, 53, 54]</sup>(图 3A); (2)与 KLF5 形成复合物。当视黄酸受体- $\alpha$ (retinoic acid receptor- $\alpha$ , *RAR $\alpha$* )与 HDAC2、KLF5 在大鼠 *P21* 基因启动子的 *RAR $\alpha$*  结合位点上形成 HDAC2-*RAR $\alpha$* -KLF5 复合物时,抑制

*P21* 启动子活性,间接促进 VSMC 增殖<sup>[42]</sup>(图 3B)。此外, *RAR $\alpha$*  能与 KLF5、Sp1 在大鼠爱帕琳肽(apelin, *APLN*)基因启动子的 TCE 上形成 Sp1-*RAR $\alpha$* -KLF5 复合物,诱导 *APLN* 表达,促进 VSMC 增殖<sup>[55]</sup>(图 3B)。值得注意的是,在 *RAR $\alpha$*  特异性激动剂 Am80 的作用下,大鼠 VSMC 分化活性增强<sup>[42, 55]</sup>。Am80 能够磷酸化 HDAC2 并使其与 *RAR $\alpha$*  解离,磷酸化的 HDAC2 使 KLF5 脱乙酰化,促使 KLF5 从 *P21* 基因的启动子上解离,解除对 *P21* 转录的抑制。但是,Am80 可促使 Sp1-*RAR $\alpha$* -KLF5 复合物形成进而诱导 *APLN* 基因的表达,因此,Am80 对 VSMC 中 *RAR $\alpha$*  的靶基因的调控机制尚不清楚<sup>[42, 55]</sup>; (3)影响 KLF5 翻译后修饰。致癌调节因子/组蛋白伴侣 SET 可抑制 p300 介导的 KLF5 锌指结构乙酰化,HDAC1 可通过 N-末端与 p300 竞争 KLF5 C-末端第一锌指,通过作用于锌指结构,发挥抑制 KLF5 结合靶基因启动子的作用<sup>[49, 56]</sup>(图 3C)。

## 2.3 KLF8

KLF8 参与维持 VSMC 的收缩型状态。收缩型 VSMC 中 *KLF8* 基因高水平表达,在 *TNF- $\alpha$*  诱导大鼠 VSMC 去分化过程中, VSMC 标记基因和 *KLF8*

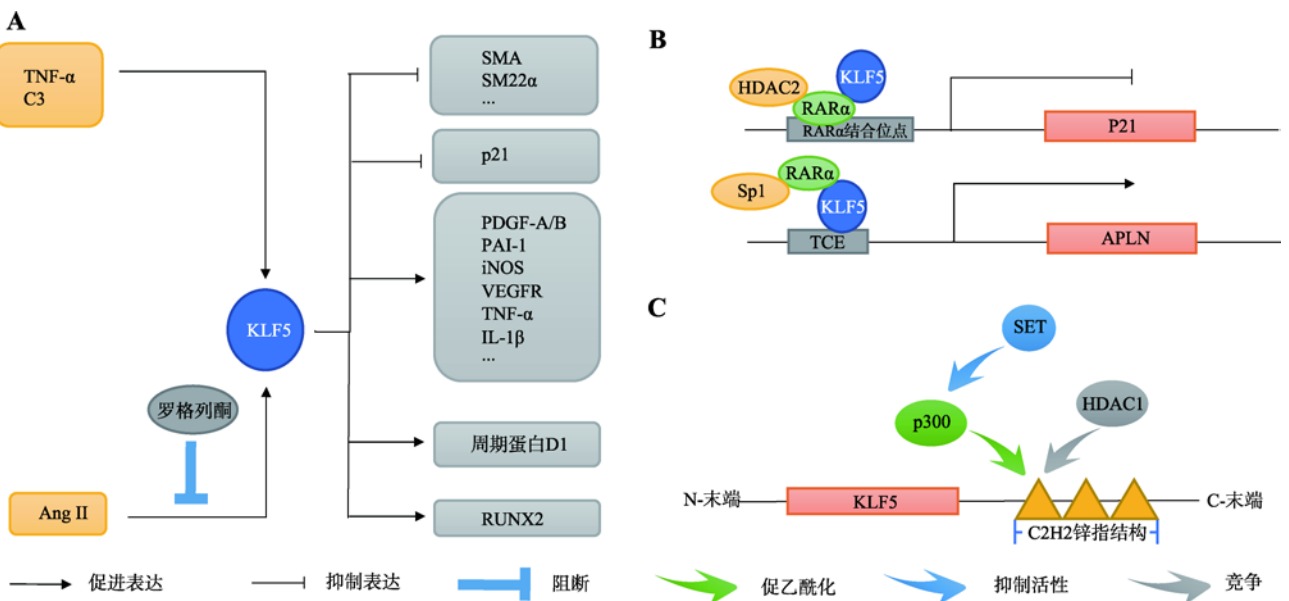


图3 血管平滑肌细胞中的 KLF5 功能

Fig. 3 The functions of KLF5 in vascular smooth muscle cells (VSMC)

A: 诱导 *KLF5* 基因表达的分子和被 KLF5 所诱导表达的基因; B: KLF5 与其他因子形成不同复合物调控靶基因 *P21* 和 *APLN* 的表达; C: SET、p300 和 HDAC1 影响 KLF5 功能的作用机制。

基因的表达下调<sup>[40]</sup>。KLF8 可通过激活 *SMA* 等 VSMC 标记基因启动子活性和抑制 *KLF5* 基因启动子活性, 维持 VSMC 的收缩型, 但对 *KLF4* 基因的表达没有影响<sup>[40]</sup>。此外, 大鼠 *KLF8* 基因启动子上存在 C- Ets-1、CAAT/ 增强结合蛋白  $\beta$  (CAAT/enhance binding protein  $\beta$ , C/EBP $\beta$ )、RAR $\alpha$ 、Ap1、Sp1、*KLF4* 和 NF- $\kappa$ B 等转录因子结合位点, MYOCD 可通过上调 *KLF4* 或 NF- $\kappa$ B 基因的表达水平, 间接激活 *KLF8* 基因的启动子活性<sup>[40]</sup>。

## 2.4 KLF15

KLF15 参与对 VSMC 增殖的负调控。在正常生理状况下, 小鼠 VSMC 中 *KLF15* 基因高表达; 在促增殖和促炎因子刺激下, *KLF15* 基因的表达水平显著降低<sup>[57]</sup>。与野生型小鼠相比, 血管损伤时, *KLF15*<sup>-/-</sup> 小鼠新生血管内膜中的 VSMC 表现为增殖及迁移增强<sup>[58]</sup>。KLF15 可通过抑制促增殖信号分子, 抑制 VSMC 增殖: *KLF15* 基因过表达会抑制 PDGF-BB 诱导的小鼠 VSMC 增殖, 但是具体机制还不清楚<sup>[58]</sup>; 此外, KLF15 可通过其转录激活结构域以浓度依赖的方式与 p65 竞争 p300 结合位点, 改变 NF- $\kappa$ B 乙酰化状态并抑制其活性, 进而抑制 VSMC 增殖<sup>[59]</sup>。

## 3 骨骼肌中的 KLFs

骨骼肌(skeletal muscle)肌纤维数目在胚胎期时已基本固定。骨骼肌特异性基因表达受生肌决定基因(myogenic determination gene, MyoD)家族、MEF2 家族和细胞外信号调节激酶 5 (extracellular signal-regulated kinases 5, ERK5)等的调节<sup>[60]</sup>, 此外, 良好的血管发生和能量代谢促进骨骼肌发育<sup>[61]</sup>。KLFs 参与对骨骼肌细胞增殖、融合、肌小管形成、能量代谢和血管发生的调控。

### 3.1 KLF2 和 KLF4

KLF2 和 KLF4 促进骨骼肌细胞融合。在小鼠骨骼肌细胞分化过程中, *KLF2* 和 *KLF4* 基因的表达上调, 且可被 ERK5 抑制剂阻断<sup>[60]</sup>。他汀类药物可诱导人脐带内皮细胞 ERK5 磷酸化, 诱导 *KLF4* 基因

的表达, 但其对 *KLF2* 基因的诱导作用仍然缺少证据<sup>[62]</sup>。ERK5 信号通路能通过 Sp1 通路上调小鼠骨骼肌细胞 *KLF2* 和 *KLF4* 基因的表达, 进而上调 *NPNT* 基因的表达水平, 通过促进细胞-基质粘附, 促进细胞融合。因此, 骨骼肌中可能存在 MEK5-ERK5-KLF2/4-NPNT 途径调控着骨骼肌细胞融合<sup>[60]</sup>。

### 3.2 KLF3

在横纹肌终末分化时期, *KLF3* 基因的表达水平增加, 并在内源性促肌肉形成基因的顺式调控元件上富集, 但是与野生型相比, *KLF3*<sup>-/-</sup> 小鼠没有表现出明显的肌肉缺陷, 这可能是由于分子冗余造成的<sup>[63, 64]</sup>。本课题组前期在鸡前脂肪细胞中发现, *KLF3* 基因过表达能够调控 *PPAR $\gamma$*  和 *C/EBP $\alpha$*  等脂肪细胞分化标记基因的表达, 并且该调控作用部分依赖 KLF3 N-末端的抑制结构域(repression domain, RD)中的 PVDLT 模序<sup>[65]</sup>。与此一致的是, 在多数组织中, *KLF3* 发挥转录抑制作用依赖其 N-末端的 RD 序列与转录抑制因子的结合<sup>[66]</sup>。但是, 在小鼠骨骼肌中, *KLF3* 对肌肉特异基因表达的调节机制是: *KLF3* 的 C-末端到 RD 间的序列与 SRF 结合, 引起 *KLF3* 的 RD 构象改变, 导致其不再募集转录抑制因子, 转而募集转录激活因子, 激活肌酸激酶(muscle creatine kinase, MCK)等基因的转录<sup>[64]</sup>。

### 3.3 KLF10

KLF10 抑制骨骼肌形成, 因此, 理论上 *KLF10* 基因在骨骼肌形成过程中表达下调; 但是, 在小鼠骨骼肌细胞分化过程中, *KLF10* 基因的表达增加; 并且在鸡成肌细胞和肌管中能够检测到 *KLF10* 基因的表达, 提示了 *KLF10* 在骨骼肌组织中的功能可能比较复杂<sup>[67, 68]</sup>。过表达 *KLF10* 基因的小鼠骨骼肌表现为细胞数量减少和肌管形成受损; 与野生型相比, *KLF10*<sup>-/-</sup> 小鼠表现出比目鱼肌和趾长伸肌酵解性肥大(glycolytic hypertrophy)和增生<sup>[68, 69]</sup>。*KLF10* 通过抑制促增殖信号分子功能和周期蛋白表达抑制成肌细胞增殖: (1)在鸡成肌细胞中, *KLF10* 与成纤维细胞生长因子受体 1(fibroblast growth factors, *FGFR1*) 基因的启动子近端的 Sp1 结合位点结合, 抑制 *FGFR1* 启动子活性<sup>[67]</sup>; (2)在敲低 *KLF10* 的小鼠成



肌细胞中,细胞周期蛋白 *CCNA2*、*CCNB2* 和 *BIRC5* 基因的表达增加,暗示 KLF10 可能对其转录具有抑制作用<sup>[68]</sup>。

### 3.4 KLF15

KLF15 参与骨骼肌分化的正调控。骨骼肌分化过程中 *KLF15* 基因的表达上调,但敲低 *KLF15* 对小鼠骨骼肌分化没有影响,这可能是由于分子冗余造成的<sup>[70]</sup>。功能研究显示,KLF15 可以通过 NFATc1 信号通路诱导小鼠成肌细胞肌球蛋白重链- $\beta$ /慢速 (myosin heavy chain- $\beta$ /slow, *MHC- $\beta$ /slow*) 基因的表达,促进骨骼肌形成<sup>[70]</sup>。

此外,KLF15 对骨骼肌能量代谢也有调控作用。耐力运动实验显示,与野生型小鼠相比,*KLF15*<sup>-/-</sup> 小鼠骨骼肌过多依赖碳水化合物,不能很好地利用脂肪<sup>[71]</sup>。功能研究显示,KLF15 对骨骼肌中蛋白质、糖和脂质转化和代谢具有调控作用:(1)在蛋白质代谢方面,在糖皮质激素刺激下,KLF15 通过激活 *BCAT2* 基因的表达,加速 BCAA 降解,抑制哺乳动物雷帕霉素靶向基因(mammalian target of rapamycin, *mTOR*)信号通路活性,抑制肌肉蛋白的合成<sup>[72]</sup>。此外,KLF15 与叉头框蛋白 O1 (forhead box O1, *FoxO1*) 协同激活大鼠成肌细胞中 *Atrogin-1* 和 *MuRF-1* 基因的表达,作用于 MyoD 和 MYHC 等蛋白底物,加速肌肉蛋白分解<sup>[72]</sup>;(2)在糖代谢方面,KLF15 能够直接结合 *GLUT4* 基因近端启动子区的 MEF2A 结合位点,激活 *GLUT4* 的转录<sup>[73]</sup>;此外,KLF15 能协同转录因子 Sp1 激活果蝇乙酰 CoA 合成酶 2 (acetyl-CoA synthetase 2, *ACECS2*) 基因的转录,加速糖代谢<sup>[74]</sup>;(3)在脂质代谢方面,在骨骼肌中 KLF15 能诱导小鼠 *FATP1* 等脂质转运、代谢等相关基因的表达<sup>[71]</sup>;此外 KLF15 能结合于牛骨骼肌长链酰辅酶 A 合成酶 1 (long-chain acyl-CoA synthetase 1, *ACSL1*) 基因的启动子,激活其转录。因此,KLF15 在骨骼肌能量代谢方面具有调控作用<sup>[75]</sup>。

## 4 结语和展望

KLFs 在 3 种肌肉组织的发育和功能维持中均具有重要调控作用。在心肌组织中,KLF4、KLF10、

KLF11 和 KLF15 参与心肌肥大的负调控,KLF6 参与调控心脏纤维化,KLF13 参与调控胚胎时期的心肌发育。在血管平滑肌中,随着分子修饰和复合物组成的变化,KLF4 发挥着促增殖或促分化作用,KLF5 促进血管平滑肌增殖,KLF8 和 KLF15 抑制血管平滑肌增殖。在骨骼肌中,KLF2、KLF3、KLF4、KLF10 和 KLF15 参与对骨骼肌发育的调控。另外,KLF15 是 3 种肌肉组织能量代谢的重要调节因子。

对比同种 KLF 在 3 种不同肌肉组织中的功能显示,同种 KLF 可在 2 种或 2 种以上的肌肉组织中通过相似的作用机制发挥相似作用,如在心肌和骨骼肌中,KLF15 均对线粒体脂质代谢相关基因的表达有调控作用(表 1)。此外,同种 KLF 也可以在 2 种或 2 种以上的肌肉组织中通过不同的作用机制发挥不同或相似的调控作用,如 KLF4 在 3 种肌肉组织中通过 3 种完全不同的机制发挥了不同的调控作用,而 KLF10 在心肌和骨骼肌中则通过不同的机制均发挥了抑制肌肉组织形成的作用(表 1)。

此外,不同 KLF 因子在同种肌肉组织中可能具有相似或相反作用,如 KLF4、KLF10、KLF11 和 KLF15 均参与对心肌肥大的负调控,在心肌中 KLF4 和 KLF15 对 *MYOCD* 基因的表达或活性具有调控作用<sup>[12, 31]</sup>,在血管平滑肌细胞中 KLF4 和 KLF5 对 *SM22 $\alpha$*  基因的表达具有调控作用<sup>[8, 40]</sup>。

值得注意的是,在血管损伤条件下,*KLF4* 和 *KLF5* 基因的表达上调,参与促进血管平滑肌细胞增殖<sup>[12, 49, 51]</sup>;在血管平滑肌细胞的炎性增殖末期,KLF4 和 NF- $\kappa$ B 能够上调 *KLF8* 基因的表达,被诱导表达的 *KLF8* 因子会抑制 *KLF5* 基因的启动子活性,进而抑制 *KLF5* 诱导的血管平滑肌细胞增殖<sup>[40]</sup>;KLF15 能够抑制 NF- $\kappa$ B 分子活性<sup>[59]</sup>,在血管平滑肌细胞的炎性增殖末期,KLF8 和 KLF15 可能参与抑制血管平滑肌细胞的过度增殖(图 4,表 1)。在血管平滑肌细胞的炎性增殖过程中,KLF 家族成员的顺序调控可能发挥了重要作用。

除此之外,在不同的肌肉组织中的研究显示,不同的 KLF 因子发挥着类似的细胞周期调控作用,如心肌中的 KLF15、血管平滑肌中的 KLF4、KLF5 和骨骼肌中的 KLF10 都可通过调控细胞周期基因进而调控细胞增殖(表 1)。鉴于细胞周期的保守性,有

表 1 KLFs 在心肌、平滑肌和骨骼肌中的功能机制

Table 1 Functional mechanisms of KLFs in myocardium, smooth muscle, and skeletal muscle

	心肌		血管平滑肌		骨骼肌	
	功能	机制	功能	机制	功能	机制
KLF2	未知	未知	未知	未知	促进细胞融合 <sup>[60]</sup>	上调 <i>NPNT</i> 基因表达 <sup>[60]</sup>
KLF3	未知	未知	未知	未知	未知	激活 <i>MCK</i> 基因转录 <sup>[64]</sup>
KLF4	(1)抑制心肌肥大 (2)调控心肌细胞线粒体数量和结构 <sup>[16, 18]</sup>	(1)抑制 <i>NPPA</i> 启动子活性 <sup>[12, 17]</sup> (2)下调 <i>MYOCD</i> 基因表达水平 <sup>[12]</sup> (3)形成 KLF4-ERRα-PGC-1α 复合物, 诱导线粒体相关蛋白表达 <sup>[16, 18]</sup>	(1)促 VSMC 分化(2)促 VSMC 增殖和迁移	(1)乙酰化 KLF4 激活 <i>SM22α</i> 基因转录 <sup>[8]</sup> (2)磷酸化 KLF4: 募集 p300, 启动 <i>P21</i> 基因表达; 激活 <i>TBR1</i> 基因表达; 形成 KLF4-Smad2 复合物, 激活 <i>TBR1</i> 基因表达; 形成 KLF4-PPARγ 复合物, 抑制 <i>AT1R</i> 启动子活性 <sup>[41-44]</sup> (3)调控 MFN-2/p-Erk 信号通路 <sup>[45]</sup> (4)下调 <i>MYOCD</i> 基因表达水平 <sup>[12]</sup> (5)增强 <i>KLF8</i> 启动子活性 <sup>[40]</sup>	促进细胞融合 <sup>[60]</sup>	上调 <i>NPNT</i> 基因表达 <sup>[60]</sup>
KLF5	未知	未知	(1)促 VSMC 增殖 (2)诱导 VSMC 向成骨样细胞转化 <sup>[52]</sup>	(1)上调 <i>PDGF-A/B</i> 、 <i>PAI-1</i> 、 <i>iNOS</i> 、 <i>VEGFR</i> 、 <i>TNF-α</i> 和 <i>IL-1β</i> 等炎症反应因子基因的表达水平 <sup>[49, 51]</sup> (2)抑制 <i>SM4</i> 和 <i>SM22α</i> 等 VSMC 标记基因启动子活性 <sup>[40]</sup> (3)上调细胞周期蛋白 D1 基因表达 <sup>[50]</sup> (4)激活 <i>RUNX2</i> 启动子活性 <sup>[52]</sup> (5)形成 HDAC2-RARα-KLF5 复合物, 抑制 <i>P21</i> 启动子活性 <sup>[42]</sup> (6)形成 Sp1-RARα-KLF5 复合物, 诱导 <i>APLN</i> 基因表达 <sup>[55]</sup>	未知	未知
KLF6	参与调控心脏纤维化	抑制 <i>TSP4</i> 启动子活性 <sup>[13, 14]</sup>	未知	未知	未知	未知
KLF8	未知	未知	维持 VSMC 收缩型	(1)激活 <i>SM4</i> 等 VSMC 标记基因启动子活性 <sup>[40]</sup> (2)抑制 <i>KLF5</i> 启动子活性 <sup>[40]</sup>	未知	未知
KLF10	可能对心肌肥大具有负调控作用	抑制 <i>PTTG-1</i> 启动子活性 <sup>[23]</sup>	未知	未知	抑制成肌细胞增殖	(1)抑制 <i>FGFR1</i> 启动子活性 <sup>[67]</sup> (2)可能抑制 <i>CCNA2</i> 、 <i>CCNB2</i> 和 <i>BIRC5</i> 基因表达 <sup>[68]</sup>

续表

心肌			血管平滑肌			骨骼肌		
功能	机制		功能	机制		功能	机制	
KLF11	可能抑制心肌肥大	可能抑制胚胎基因表达 <sup>[24]</sup>	未知	未知		未知	未知	
KLF13	(1)参与早期心脏发育调控 (2)对心脏毒性诱导心力衰竭有保护作用 <sup>[28]</sup>	形成“KLF13-GATA4-其他因子(NKX2.5、TBX5或SRF)复合物,激活胚胎基因转录 <sup>[5,6]</sup>	未知	未知		未知	未知	
KLF15	(1)抑制心肌肥大 (2)抑制Ang II诱导心力衰竭 <sup>[30]</sup>	(1)与SRF竞争结合MYOCD和MRTF-A/B,抑制SRF-MYOCD和SRF-MRTF-A/B对胚胎基因的转录激活 <sup>[29,31,32]</sup> (2)抑制p300的乙酰转移酶活性,抑制MEF2和GATA4的乙酰化,抑制MEF2和GATA4对NPP4和NPPB基因转录激活 <sup>[30,33,34]</sup> (3)与p300结合,激活脂质代谢相关基因启动子活性 <sup>[37]</sup> (4)激活BCAT2和GLUT4基因表达 <sup>[39]</sup> (5)抑制p300乙酰转移酶活性,抑制p53乙酰化,抑制p53靶基因的表达 <sup>[30]</sup>	抑制VSMC增殖	与p65竞争p300结合位点,改变NF-κB乙酰化状态并抑制其活性 <sup>[59]</sup>		(1)促进骨骼肌肌肉形成 <sup>[70]</sup> (2)对骨骼肌蛋白、糖和脂质转化和代谢均有调控作用	(1)通过NFATc1信号通路诱导MHC-β <sup>slow</sup> 基因表达 <sup>[70]</sup> (2)激活BCAT2基因表达,加速BCAA降解,抑制mTOR信号通路活性 <sup>[72]</sup> (3)与FoxO1协同激活Atrogin-1和MuRF-1基因表达 <sup>[72]</sup> (4)激活GLUT4启动子活性 <sup>[73]</sup> (5)协同Sp1激活ACECS2启动子活性 <sup>[74]</sup> (6)诱导脂质代谢相关基因表达 <sup>[71]</sup> (7)激活ACSL1基因转录 <sup>[75]</sup>	

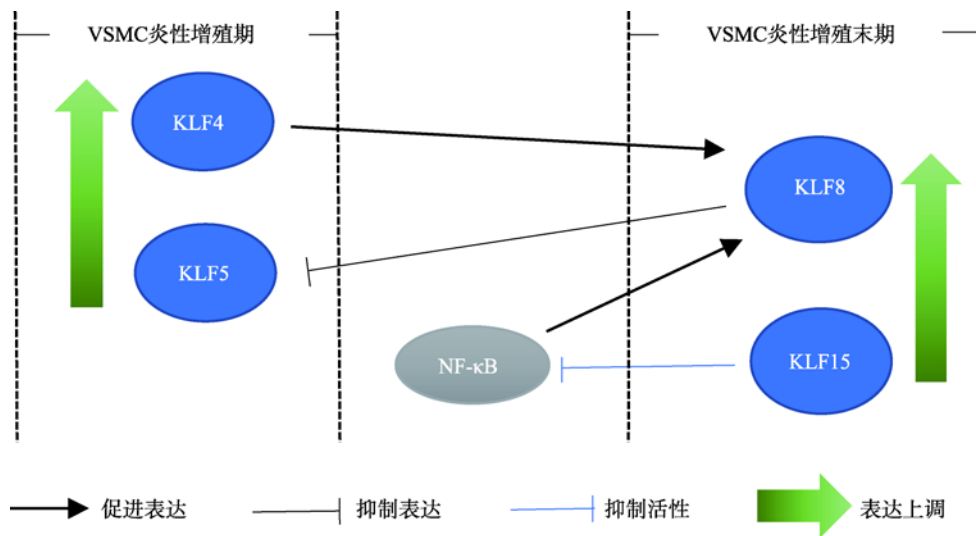


图 4 血管平滑肌细胞中 KLF4、KLF5、KLF8 和 KLF15 的表达模式及分子间的相互作用

Fig. 4 Expression patterns and intermolecular interactions among KLF4, KLF5, KLF8, and KLF15 in vascular smooth muscle cells (VSMC)

在血管平滑肌细胞炎症增殖期, *KLF4* 和 *KLF5* 基因的表达上调; 在血管平滑肌细胞炎症增殖末期, *KLF8* 和 *KLF15* 基因的表达上调。在血管平滑肌细胞中, *KLF4* 和 NF- $\kappa$ B 上调 *KLF8* 基因的表达, *KLF8* 抑制 *KLF5* 基因的启动子活性, *KLF15* 又可以抑制 NF- $\kappa$ B 的分子活性; 上述 KLFs 共同调控了血管平滑肌细胞的炎症增殖。

可能 KLF 因子在同种肌肉组织的细胞增殖中具有协同或顺序调控现象。

此外, 骨骼肌中的研究报道显示, *KLF2* 和 *KLF4* 在骨骼肌中均对 *NPNT* 基因具有调控作用(表 1)。*KLF2*、*KLF3*、*KLF4* 和 *KLF15* 基因均在骨骼肌分化期间表达上调, 并促进成肌细胞分化和肌肉组织形成; *KLF10* 作为骨骼肌形成的负调控因子在分化期间其基因的表达上调, 可能参与抑制骨骼肌的过度增殖。因此, KLF 家族成员可能在肌细胞分化过程中发挥了协同或顺序调控, 从而精细调控肌细胞的增殖和分化。

目前还有很多 KLF 家族成员在肌肉组织中的功能不明确, 如心肌细胞中 *KLF2*、*KLF3*、*KLF5* 的作用尚不明确。进一步研究 KLFs 在肌肉组织中的作用及其调控的靶基因将有助于揭示肌肉组织发育及相关疾病的发生机制。借助过表达、siRNA 干扰和荧光素酶报告基因分析等分子生物学技术研究调控 KLFs 表达的上游信号分子和基因, 可能为开发心肌梗大、动脉粥样硬化、糖尿病等疾病的靶向药物提供新思路。此外, 对 KLF 因子的分子结构的研究可能有助于发现 KLF 家族成员在物种间的功能共性, 为进一步揭示锌指样转录因子的功能提供参考。

## 参考文献(References):

- [1] Dang DT, Zhao WD, Mahatan CS, Geiman DE, Yang VW. Opposing effects of Krüppel-like factor 4 (gut-enriched Krüppel-like factor) and Krüppel-like factor 5 (intestinal-enriched Krüppel-like factor) on the promoter of the Krüppel-like factor 4 gene. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(13): 2736–2741. [DOI]
- [2] Presnell JS, Schnitzler CE, Browne WE. KLF/SP transcription factor family evolution: expansion, diversification, and innovation in Eukaryotes. *Genome Biol Evol*, 2015, 7(8): 2289–2309. [DOI]
- [3] Pollak NM, Hoffman M, Goldberg IJ, Drosatos K. Krüppel-like factors: Crippling and un-crippling metabolic pathways. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(1): 132–156. [DOI]
- [4] Zhang ZW, Li H, Wang N. Krüppel-like Factors(KLFs) and adipocyte differentiation. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2009, 25(11): 983–990.  
张志威, 李辉, 王宁. KLF 转录因子家族与脂肪细胞分化. *中国生物化学与分子生物学报*, 2009(11): 983–990. [DOI]
- [5] Lavalley G, Andelfinger G, Nadeau M, Lefebvre C, Nemer G, Horb ME, Nemer M. The Krüppel-like transcription factor KLF13 is a novel regulator of heart development. *EMBO J*, 2006, 25(21): 5201–5213. [DOI]



- [6] Darwich R, Li W, Yamak A, Komati H, Andelfinger G, Sun K, Nemer M. KLF13 is a genetic modifier of the Holt-Oram syndrome gene TBX5. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(5): 942–954. [DOI]
- [7] Xiong Q, Ruan XY, Fang XD. Progress on Sp1-like and Krüppel-like factors. *Hereditas(Beijing)*, 2010, 32(6): 531–538.  
熊倩, 阮修艳, 方向东. Sp1/Krüppel 样因子的研究进展. *遗传*, 2010, 32(6): 531–538. [DOI]
- [8] Yu K, Zheng B, Han M, Wen JK. ATRA activates and PDGF-BB represses the SM22alpha promoter through KLF4 binding to, or dissociating from, its cis-DNA elements. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(3): 464–474. [DOI]
- [9] Shyu KG, Cheng WP, Wang BW. Angiotensin II downregulates microRNA-145 to regulate Krüppel-like Factor 4 and myocardin expression in human coronary arterial smooth muscle cells under high glucose conditions. *Mol Med*, 2015, 21(1): 616–625. [DOI]
- [10] Kim CK, He P, Bialkowska AB, Yang VW. SP and KLF transcription factors in digestive physiology and diseases. *Gastroenterology*, 2017, 152(8): 1845–1875. [DOI]
- [11] Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(8): 589–600. [DOI]
- [12] Yoshida T, Yamashita M, Horimai C, Hayashi M. Krüppel-like factor 4 protein regulates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by modulating myocardin expression and activity. *J Biol Chem*, 2014, 289(38): 26107–26118. [DOI]
- [13] Sawaki D, Hou L, Tomida S, Sun J, Zhan H, Aizawa K, Son BK, Kariya T, Takimoto E, Otsu K, Conway SJ, Manabe I, Komuro I, Friedman SL, Nagai R, Suzuki T. Modulation of cardiac fibrosis by Krüppel-like factor 6 through transcriptional control of thrombospondin 4 in cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(4): 420–430. [DOI]
- [14] Balligand JL. KLF6 orchestrates cardiac myocyte-to-fibroblast communication: 'He who has ears to hear, let him hear'. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(4): 397–399. [DOI]
- [15] Liao X, Halder SM, Lu Y, Jeyaraj D, Paruchuri K, Nahori M, Cui Y, Kaestner KH, Jain MK. Krüppel-like factor 4 regulates pressure-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(2): 334–338. [DOI]
- [16] Jang C, Arany Z. Mitochondria Cripple without Krüppel. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(11): 587–589. [DOI]
- [17] Kee HJ, Kook H. Krüppel-like factor 4 mediates histone deacetylase inhibitor-induced prevention of cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(6): 770–780. [DOI]
- [18] Liao X, Zhang R, Lu Y, Prosdocimo DA, Sangwung P, Zhang L, Zhou G, Anand P, Lai L, Leone TC, Fujioka H, Ye F, Rosca MG, Hoppel CL, Schulze PC, Abel ED, Stamler JS, Kelly DP, Jain MK. Krüppel-like factor 4 is critical for transcriptional control of cardiac mitochondrial homeostasis. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3461–3476. [DOI]
- [19] Cullingford TE, Butler MJ, Marshall AK, Tham EL, Sugden PH, Clerk A. Differential regulation of Krüppel-like factor family transcription factor expression in neonatal rat cardiac myocytes: effects of endothelin-1, oxidative stress and cytokines. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(6): 1229–1236. [DOI]
- [20] Subramaniam M, Hawse JR, Rajamannan NM, Ingle JN, Spelsberg TC. Functional role of KLF10 in multiple disease processes. *Biofactors*, 2010, 36(1): 8–18. [DOI]
- [21] Subramaniam M, Harris SA, Oursler MJ, Rasmussen K, Riggs BL, Spelsberg TC. Identification of a novel TGF-beta-regulated gene encoding a putative zinc finger protein in human osteoblasts. *Nucleic Acids Res*, 1995, 23(23): 4907–4912. [DOI]
- [22] Bos JM, Subramaniam M, Hawse JR, Christiaans I, Rajamannan NM, Maleszewski JJ, Edwards WD, Wilde AA, Spelsberg TC, Ackerman MJ. TGFbeta-inducible early gene-1 (TIEG1) mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cell Biochem*, 2012, 113(6): 1896–1903. [DOI]
- [23] Rajamannan NM, Subramaniam M, Abraham TP, Vasile VC, Ackerman MJ, Monroe DG, Chew TL, Spelsberg TC. TGFbeta inducible early gene-1 (TIEG1) and cardiac hypertrophy: Discovery and characterization of a novel signaling pathway. *J Cell Biochem*, 2007, 100(2): 315–325. [DOI]
- [24] Zheng Y, Kong Y, Li F. Krüppel-like transcription factor 11 (KLF11) overexpression inhibits cardiac hypertrophy and fibrosis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(2): 683–688. [DOI]
- [25] Clerk A, Kemp TJ, Zoumpoulidou G, Sugden PH. Cardiac myocyte gene expression profiling during H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis. *Physiol Genomics*, 2007, 29(2): 118–127. [DOI]
- [26] Gordon AR, Outram SV, Keramatipour M, Goddard CA, Colledge WH, Metcalfe JC, Hager-Theodorides AL, Crompton T, Kemp PR. Splenomegaly and modified erythropoiesis in KLF13<sup>-/-</sup> mice. *J Biol Chem*, 2008, 283(18): 11897–11904. [DOI]
- [27] Kwon SJ, Crespo-Barreto J, Zhang W, Wang T, Kim DS, Krensky A, Clayberger C. KLF13 cooperates with c-Maf to regulate IL-4 expression in CD4<sup>+</sup> T cells. *J Immunol*,

- 2014, 192(12): 5703–5709. [DOI]
- [28] Cruz-Topete D, He B, Xu X, Cidlowski JA. Krüppel-like Factor 13 is a major mediator of glucocorticoid receptor signaling in cardiomyocytes and protects these cells from DNA damage and death. *J Biol Chem*, 2016, 291(37): 19374–19386. [DOI]
- [29] Leenders JJ, Wijnen WJ, van der Made I, Hiller M, Swinnen M, Vandendriessche T, Chuah M, Pinto YM, Creemers EE. Repression of cardiac hypertrophy by KLF15: underlying mechanisms and therapeutic implications. *PloS One*, 2012, 7(5): e36754. [DOI]
- [30] Halder SM, Lu Y, Jeyaraj D, Kawanami D, Cui Y, Eapen SJ, Hao C, Li Y, Doughman YQ, Watanabe M, Shimizu K, Kuivaniemi H, Sadoshima J, Margulies KB, Cappola TP, Jain MK. Klf15 deficiency is a molecular link between heart failure and aortic aneurysm formation. *Sci Transl Med*, 2010, 2(26): 26ra26. [DOI]
- [31] Leenders JJ, Wijnen WJ, Hiller M, van der Made I, Lentink V, van Leeuwen RE, Herias V, Pokharel S, Heymans S, de Windt LJ, Hoydal MA, Pinto YM, Creemers EE. Regulation of cardiac gene expression by KLF15, a repressor of myocardin activity. *J Biol Chem*, 2010, 285(35): 27449–27456. [DOI]
- [32] Kuwahara K, Kinoshita H, Kuwabara Y, Nakagawa Y, Usami S, Minami T, Yamada Y, Fujiwara M, Nakao K. Myocardin-related transcription factor A is a common mediator of mechanical stress- and neurohumoral stimulation-induced cardiac hypertrophic signaling leading to activation of brain natriuretic peptide gene expression. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(17): 4134–4148. [DOI]
- [33] Fisch S, Gray S, Heymans S, Halder SM, Wang B, Pfister O, Cui L, Kumar A, Lin Z, Sen-Banerjee S, Das H, Petersen CA, Mende U, Burleigh BA, Zhu Y, Pinto YM, Liao R, Jain MK. Krüppel-like factor 15 is a regulator of cardiomyocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(17): 7074–7079. [DOI]
- [34] Wei JQ, Shehadeh LA, Mitrani JM, Pessanha M, Slepak TI, Webster KA, Bishopric NH. Quantitative control of adaptive cardiac hypertrophy by acetyltransferase p300. *Circulation*, 2008, 118(9): 934–946. [DOI]
- [35] Zhang L, Prosdocimo DA, Bai X, Fu C, Zhang R, Campbell F, Liao X, Collier J, Jain MK. KLF15 Establishes the landscape of diurnal expression in the heart. *Cell Rep*, 2015, 13(11): 2368–2375. [DOI]
- [36] Prosdocimo DA, Sabeh MK, Jain MK. Krüppel-like factors in muscle health and disease. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25(4): 278–287. [DOI]
- [37] Prosdocimo DA, Anand P, Liao X, Zhu H, Shelkay S, Artero-Calderon P, Zhang L, Kirsh J, Moore D, Rosca MG, Vazquez E, Kerner J, Akat KM, Williams Z, Zhao J, Fujioka H, Tuschl T, Bai X, Schulze PC, Hoppel CL, Jain MK, Halder SM. Krüppel-like factor 15 is a critical regulator of cardiac lipid metabolism. *J Biol Chem*, 2014, 289(9): 5914–5924. [DOI]
- [38] Tandler B, Fujioka H, Hoppel CL, Halder SM, Jain MK. Megamitochondria in cardiomyocytes of a knockout (Klf15<sup>-/-</sup>) mouse. *Ultrastruct Pathol*, 2015, 39(5): 336–339. [DOI]
- [39] Yoshikawa N, Nagasaki M, Sano M, Tokudome S, Ueno K, Shimizu N, Imoto S, Miyano S, Suematsu M, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H. Ligand-based gene expression profiling reveals novel roles of glucocorticoid receptor in cardiac metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(6): E1363–E1373. [DOI]
- [40] Ha JM, Yun SJ, Jin SY, Lee HS, Kim SJ, Shin HK, Bae SS. Regulation of vascular smooth muscle phenotype by cross-regulation of Krüppel-like factors. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2017, 21(1): 37–44. [DOI]
- [41] He M, Zheng B, Zhang Y, Zhang XH, Wang C, Yang Z, Sun Y, Wu XL, Wen JK. KLF4 mediates the link between TGF- $\beta$ 1-induced gene transcription and H3 acetylation in vascular smooth muscle cells. *FASEB J*, 2015, 29(9): 4059–4070. [DOI]
- [42] Zheng B, Han M, Shu YN, Li YJ, Miao SB, Zhang XH, Shi HJ, Zhang T, Wen JK. HDAC2 phosphorylation-dependent Klf5 deacetylation and RAR $\alpha$  acetylation induced by RAR agonist switch the transcription regulatory programs of p21 in VSMCs. *Cell Res*, 2011, 21(10): 1487–1508. [DOI]
- [43] Li HX, Han M, Bernier M, Zheng B, Sun SG, Su M, Zhang R, Fu JR, Wen JK. Krüppel-like factor 4 promotes differentiation by transforming growth factor- $\beta$  receptor-mediated Smad and p38 MAPK signaling in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 2010, 285(23): 17846–17856. [DOI]
- [44] Zhang XH, Zheng B, Gu C, Fu JR, Wen JK. TGF- $\beta$ 1 downregulates AT1 receptor expression via PKC- $\delta$ -mediated Sp1 dissociation from KLF4 and Smad-mediated PPAR- $\gamma$  association with KLF4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(4): 1015–1023. [DOI]
- [45] Zhu TT, Zhang WF, Luo P, He F, Ge XY, Zhang Z, Hu CP. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling by promoting mitofusin-2-mediated mitochondrial fusion. *Eur J Pharmacol*, 2017,

- 809: 42–51. [DOI]
- [46] Cordes KR, Sheehy NT, White MP, Berry EC, Morton SU, Muth AN, Lee TH, Miano JM, Ivey KN, Srivastava D. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity. *Nature*, 2009, 460(7256): 705–710. [DOI]
- [47] Lin CM, Wang BW, Pan CM, Fang WJ, Chua SK, Hou SW, Chang H, Shyu KG. Effects of flavonoids on MicroRNA 145 regulation through Klf4 and myocardin in neointimal formation in vitro and in vivo. *J Nutr Biochem.*, 2018, 52: 27–35. [DOI]
- [48] Liao XH, Xiang Y, Li H, Zheng L, Xu Y, Xi YC, Li JP, Zhang XY, Xing WB, Cao DS, Bao LY, Zhang TC. VEGF-A stimulates STAT3 activity via nitrosylation of myocardin to regulate the expression of vascular smooth muscle cell differentiation markers. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2660. [DOI]
- [49] Nagai R, Suzuki T, Aizawa K, Shindo T, Manabe I. Significance of the transcription factor KLF5 in cardiovascular remodeling. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(8): 1569–1576. [DOI]
- [50] Gao DF, Hao GH, Meng Z, Ning N, Yang G, Liu ZW, Dong X, Niu XL. Rosiglitazone suppresses angiotensin II-induced production of KLF5 and cell proliferation in rat vascular smooth muscle cells. *PloS One*, 2015, 10(4): e123724. [DOI]
- [51] Zhang ML, Zheng B, Tong F, Yang Z, Wang ZB, Yang BM, Sun Y, Zhang XH, Zhao YL, Wen JK. iNOS-derived peroxynitrite mediates high glucose-induced inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells through promoting KLF5 expression and nitration. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(11): 2821–2834. [DOI]
- [52] Zhang J, Zheng B, Zhou PP, Zhang RN, He M, Yang Z, Wen JK. Vascular calcification is coupled with phenotypic conversion of vascular smooth muscle cells through Klf5-mediated transactivation of the Runx2 promoter. *Biosci Rep*, 2014, 34(6): e00148. [DOI]
- [53] Kim SH, Yun SJ, Kim YH, Ha JM, Jin SY, Lee HS, Kim SJ, Shin HK, Chung SW, Bae SS. Essential role of Krüppel-like factor 5 during tumor necrosis factor alpha-induced phenotypic conversion of vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(4): 1323–1327. [DOI]
- [54] Yao EH, Fukuda N, Ueno T, Tsunemi A, Endo M, Matsumoto K. Complement 3 activates the KLF5 gene in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 367(2): 468–473. [DOI]
- [55] Lv XR, Zheng B, Li SY, Han AL, Wang C, Shi JH, Zhang XH, Liu Y, Li YH, Wen JK. Synthetic retinoid Am80 up-regulates apelin expression by promoting interaction of RARα with KLF5 and Sp1 in vascular smooth muscle cells. *Biochem J*, 2013, 456(1): 35–46. [DOI]
- [56] Matsumura T, Suzuki T, Aizawa K, Munemasa Y, Muto S, Horikoshi M, Nagai R. The deacetylase HDAC1 negatively regulates the cardiovascular transcription factor Krüppel-like factor 5 through direct interaction. *J Biol Chem*, 2005, 280(13): 12123–12129. [DOI]
- [57] Alaiti MA, Orasanu G, Tugal D, Lu Y, Jain MK. Krüppel-like factors and vascular inflammation: implications for atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(5): 438–449. [DOI]
- [58] Lu Y, Haldar S, Croce K, Wang Y, Sakuma M, Morooka T, Wang B, Jeyaraj D, Gray SJ, Simon DI, Jain MK. Krüppel-like factor 15 regulates smooth muscle response to vascular injury—brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(8): 1550–1552. [DOI]
- [59] Lu Y, Zhang L, Liao X, Sangwung P, Prosdocimo DA, Zhou G, Votruba AR, Brian L, Han YJ, Gao H, Wang Y, Shimizu K, Weinert-Stein K, Khrestian M, Simon DI, Freedman NJ, Jain MK. Krüppel-like factor 15 is critical for vascular inflammation. *J Clin Invest*, 2013, 123(10): 4232–4241. [DOI]
- [60] Sunadome K, Yamamoto T, Ebisuya M, Kondoh K, Sehara-Fujisawa A, Nishida E. ERK5 regulates muscle cell fusion through Klf transcription factors. *Dev Cell*, 2011, 20(2): 192–205. [DOI]
- [61] Palstra AP, Rovira M, Rizo-Roca D, Torrella JR, Spaink HP, Planas JV. Swimming-induced exercise promotes hypertrophy and vascularization of fast skeletal muscle fibres and activation of myogenic and angiogenic transcriptional programs in adult zebrafish. *BMC Genomics*, 2014, 15(1): 1136. [DOI]
- [62] Ohnesorge N, Viemann D, Schmidt N, Czymai T, Spiering D, Schmolke M, Ludwig S, Roth J, Goebeler M, Schmidt M. Erk5 activation elicits a vasoprotective endothelial phenotype via induction of Krüppel-like factor 4 (KLF4). *J Biol Chem*, 2010, 285(34): 26199–26210. [DOI]
- [63] Sue N, Jack BH, Eaton SA, Pearson RC, Funnell AP, Turner J, Czolij R, Denyer G, Bao S, Molero-Navajas JC, Perkins A, Fujiwara Y, Orkin SH, Bell-Anderson K, Crossley M. Targeted disruption of the basic Krüppel-like factor gene (Klf3) reveals a role in adipogenesis. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(12): 3967–3978. [DOI]
- [64] Himeda CL, Ranish JA, Pearson RC, Crossley M, Hauschka SD. KLF3 regulates muscle-specific gene

- expression and synergizes with serum response factor on KLF binding sites. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(14): 3430–3443. [DOI]
- [65] Zhang ZW, Wu CY, Li H, Wang N. Expression and functional analyses of Krüppel-like factor 3 in chicken adipose tissue. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2014, 78(4): 614–623. [DOI]
- [66] Knights AJ, Yik JJ, Mat JH, Norton LJ, Funnell AP, Pearson RC, Bell-Anderson KS, Crossley M, Quinlan KG. Krüppel-like Factor 3 (KLF3/BKLF) is required for widespread repression of the inflammatory modulator Galectin-3 (*Lgals3*). *J Biol Chem*, 2016, 291(31): 16048–16058. [DOI]
- [67] Parakati R, Dimario JX. Repression of myoblast proliferation and fibroblast growth factor receptor 1 promoter activity by KLF10 protein. *J Biol Chem*, 2013, 288(19): 13876–13884. [DOI]
- [68] Miyake M, Hayashi S, Iwasaki S, Uchida T, Watanabe K, Ohwada S, Aso H, Yamaguchi T. TIEG1 negatively controls the myoblast pool indispensable for fusion during myogenic differentiation of C2C12 cells. *J Cell Physiol*, 2011, 226(4): 1128–1136. [DOI]
- [69] Kammoun M, Pouletaut P, Canon F, Subramaniam M, Hawse JR, Vayssade M, Bensamoun SF. Impact of tieg1 deletion on the passive mechanical properties of fast and slow twitch skeletal muscles in female mice. *PLoS One*, 2016, 11(10): e164566. [DOI]
- [70] Wang J, Chen T, Feng F, Wei H, Pang WJ, Yang GS, Shen QW. KLF15 regulates slow myosin heavy chain expression through NFATc1 in C2C12 myotubes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446(4): 1231–1236. [DOI]
- [71] Haldar SM, Jeyaraj D, Anand P, Zhu H, Lu Y, Prosdocimo DA, Eapen B, Kawanami D, Okutsu M, Brotto L, Fujioka H, Kerner J, Rosca MG, McGuinness OP, Snow RJ, Russell AP, Gerber AN, Bai X, Yan Z, Nosek TM, Brotto M, Hoppel CL, Jain MK. Krüppel-like factor 15 regulates skeletal muscle lipid flux and exercise adaptation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(17): 6739–6744. [DOI]
- [72] Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, Maruyama T, Suzuki Y, Takeda S, Nakae J, Tagata Y, Nishitani S, Takehana K, Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Morimoto C, Tanaka H. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metab*, 2011, 13(2): 170–182. [DOI]
- [73] Im SS, Kwon SK, Kim TH, Kim HI, Ahn YH. Regulation of glucose transporter type 4 isoform gene expression in muscle and adipocytes. *IUBMB Life*, 2007, 59(3): 134–145. [DOI]
- [74] Yamamoto J, Ikeda Y, Iguchi H, Fujino T, Tanaka T, Asaba H, Iwasaki S, Ioka RX, Kaneko IW, Magoori K, Takahashi S, Mori T, Sakaue H, Kodama T, Yanagisawa M, Yamamoto TT, Ito S, Sakai J. A Krüppel-like factor KLF15 contributes fasting-induced transcriptional activation of mitochondrial acetyl-CoA synthetase gene *AceCS2*. *J Biol Chem*, 2004, 279(17): 16954–16962. [DOI]
- [75] Zhao ZD, Zan LS, Li AN, Cheng G, Li SJ, Zhang YR, Wang XY, Zhang YY. Characterization of the promoter region of the bovine long-chain acyl-CoA synthetase 1 gene: Roles of E2F1, Sp1, KLF15, and E2F4. *Sci Rep*, 2016, 6: 19661. [DOI]

(责任编辑: 杨中州)