

转录因子 KLF 家族的结构、功能及 调控机制研究进展

杨堤贻¹,张子敬²,王大会³,安清明³,王二耀²,王献伟⁴,雷初朝¹,陈 宏¹,黄永震¹
(1.西北农林科技大学 动物科技学院,陕西 杨凌 712100; 2.河南省农业科学院 畜牧兽医研究所,河南 郑州 450002;
3.铜仁学院 农林工程与规划学院,贵州 铜仁 554300; 4.河南省畜牧总站,河南 郑州 450008)

摘要: 转录因子 KLF 家族 (Krüppel-like factors) 成员的 C - 末端区域中均存在 3 个保守的 Cys2/His2 锌指结构,它们能够参与调控真核生物的多种生理过程并发挥重要作用,包括促进脂肪组织和肌肉形成、影响神经系统发育、参与肿瘤发生过程、调控细胞和组织及系统水平的代谢和修复损伤的代谢组织等,是当前生物领域的研究热点。因此,综述了 KLF 家族成员的共同结构特征,以及 KLF3、KLF5、KLF6、KLF7、KLF8、KLF14、KLF15 的主要生理功能及其调控机制的研究进展,为未来进一步探讨 KLF 家族转录因子的作用和相关疾病的分子机制提供参考。

关键词: KLF 家族; 转录因子; 结构; 功能; 调控机制

中图分类号: S852 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004 - 3268(2019)07 - 0001 - 05

Research Progress on the Structure, Function and Regulation of Krüppel-like Factors

YANG Diyi¹,ZHANG Zijing²,WANG Dahui³,AN Qingming³,WANG Eryao²,
WANG Xianwei⁴,LEI Chuchao¹,CHEN Hong¹,HUANG Yongzhen¹
(1. College of Animal Science and Technology, Northwest A & F University, Yangling 712100, China;
2. Institute of Animal Husbandry and Veterinary Science, Henan Academy of Agricultural Sciences, Zhengzhou
450002, China; 3. College of Agriculture and Forestry Engineering, Tongren University, Tongren 554300, China;
4. Henan Provincial Animal Husbandry General Station, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: Members of the Krüppel-like factors (KLFs), which are characterized by the presence of three conserved Cys2/His2 zinc-fingers in the C-terminal region, and control varieties of biological processes. Recent studies have shown that KLFs can promote the formation of adipose tissue and muscle, affect the development of the nervous system, participate in the regulation of cancer, and play an important role in the metabolic regulation and repair of metabolic tissue at the level of cells, tissues and systems. At present, it has become a hotspot in biological research. This paper summarizes the common structural characteristics of KLFs, and introduces the research progress of KLF3, KLF5, KLF6, KLF7, KLF8, KLF14, KLF15's main physiological functions and regulatory mechanisms to provide reference and direction for future scientific research.

Key words: KLFs; Transcription factor; Structure; Function; Regulatory mechanism

KLF 家族 (Krüppel-like factors) 最早于果蝇胚胎的发育调控因子 Krüppel 上被发现^[1],是真核生

收稿日期:2018 - 12 - 23
基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(31601926);河南省科技攻关计划项目(172102110084,182102110023);贵州省科技计划项目(2018 - 2277,2018 - 1161);国家肉牛牦牛产业技术体系专项(CARS - 37)
作者简介:杨堤贻(1998 -),女,山西太原人,在读本科生,研究方向:动物遗传育种与繁殖。E - mail:ydy98318@163.com
通信作者:黄永震(1982 -),男,河南南阳人,副教授,博士,主要从事动物遗传与育种研究。E - mail:hyzsci@nwfufu.edu.cn

物的一类基础转录因子(Basic transcription element-binding protein, BTEB)^[2]。到目前为止,在人类基因组中共识别出 18 种 KLF 家族成员,按其被发现的先后顺序分别命名为 KLF1—KLF18^[3]。KLF 家族成员通过调节富含 GC 和 CACCC 启动子的基因的表达,在细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡、血管生成、脂肪形成、个体发育、肿瘤生成、胚胎干细胞发育以及维持系统和组织稳态中均发挥着特殊且重要的作用^[4]。KLF 家族每个成员在细胞中具有不同的生物学功能,许多报道指出 KLF 蛋白的表达异常可能与多种疾病的发生密切相关,但具体的分子机制仍有待于进一步研究明确。因此,对 KLF 家族转录因子的结构以及 KLF3、KLF5、KLF6、KLF7、KLF8、KLF14、KLF15 的功能及表达调控机制的相关研究进行综述,以期对未来深入研究 KLF 家族转录因子的作用和相关疾病的分子机制提供参考。

1 KLF 家族转录因子的结构

KLF 家族在结构上具有相似性,都有 1 个位于羧基末端的 DNA 结合区和 1 个位于氨基末端的转录调控区,其 DNA 结合区高度保守,而转录调控区高度可变。所有 KLF 家族成员的 C-端都包含 3 个保守的 Cys2/His2 锌指结构,且每个锌指结构都具有固定的长度,即锌指结构 1 和锌指结构 2 均有 23 个氨基酸残基,锌指结构 3 有 21 个氨基酸残基。锌指结构能够使 KLF 家族成员特异性识别 DNA 序列中的 CACCC 元件或 GC-box,并能够直接与细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)、细胞周期蛋白 B(Cyclin B)、血小板衍生生长因子(PDGF)、FGF 结合蛋白(FGF-BP)等重要的靶基因调控区域结合,从而实现其生物学功能。KLF 家族成员的 N-末端是其功能域,通常起转录调控的作用,且不同成员之间具有很大的差异。是什么机制使得 KLF 家族成员之间具有不同的临床意义?首先,KLF 家族各成员的基因在不同染色体上随机分布,其表达往往高度依赖细胞和环境,如细胞类型和环境因子等;其次,KLF 家族各成员的 N-末端大都不同,它们能够结合多种激活因子和抑制因子,促成 KLF 家族成员功能的多样性^[5]。

2 KLF 家族转录因子的功能及调控

2.1 KLF3 对脂肪细胞分化的影响

脂肪是机体供能和储能的关键物质,研究表明,脂肪细胞的分化是一个精准调控的过程,KLF 家族中有多个成员参与脂肪细胞分化的调控,KLF 家族成员基因是脂肪形成中的关键因素,它们对脂肪细

胞的分化过程有很重要的调节作用^[6]。例如,Klf3 在哺乳动物脂肪细胞分化中具有抑制作用^[7]。SUE 等^[8]研究表明,敲除 Klf3 基因后,小鼠的出生率明显降低,且出生后的小鼠(Klf3^{-/-}型)体型明显小于对照组小鼠,脂肪块也明显缩小,白色脂肪的生成受到影响。GROOTECLAES 等^[9]研究表明,KLF3 对脂肪的分化具有明显的抑制作用,KLF3 通过与辅助抑制因子 C/EBP β 结合,形成 KLF3-C/EBP β 复合体,能够与 CCAAT 增强子结合蛋白 α (C/EBP α) 基因的启动子相结合,抑制 C/EBP α 的表达,从而抑制脂肪细胞的分化,发挥转录调控作用。3T3-L1 细胞系试验也证明了 KLF3 是脂肪细胞分化的负转录调控因子^[8]。此外,王海霞等^[10]对肉鸡进行研究发现,2~10 周龄肉鸡腹部的脂肪较多处有 Klf3 基因的表达;并且在体外培养的前脂肪细胞中,Klf3 基因的表达量极显著高于成熟脂肪细胞($P < 0.01$);但当用油酸诱导鸡脂肪细胞分化一段时间以后,过表达 Klf3 基因的脂肪细胞中脂滴呈现减少的趋势,这都暗示了 KLF3 与脂肪形成有关。Klf3 基因对禽类和哺乳类动物脂肪细胞的分化具有抑制作用,而它对脂肪细胞分化的抑制作用可能是通过抑制 C/EBP α 和 FAS 基因的表达来实现的。

2.2 KLF5 对脂肪形成与肌肉再生的影响

KLF5 也能够参与脂肪的形成,是脂肪细胞分化正转录调控的关键因子。过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma 2$ (Peroxisome proliferators-activated receptors $\gamma 2$, PPAR $\gamma 2$)也是脂肪细胞分化过程中的关键转录调控因子,与 KLF5 具有协同作用^[11]。OISHI^[12]等以小鼠为模型,验证了 KLF5 对脂肪细胞分化的促进作用,主要表现在 Klf5^{-/-}型小鼠的白色脂肪细胞缺失明显;同时,对 Klf5^{-/-}型小鼠进行高热量饲喂后,其体质量的增幅仍远小于正常小鼠。因此,Klf5 基因的显性失活突变体能够抑制脂肪细胞的分化,而在没有激素的调节下,过表达 Klf5 基因依旧可以引发脂肪细胞的分化。KLF5 作用的分子机制为:C/EBP β 和 C/EBP δ 的表达产物能够激活 Klf5 基因的表达,Klf5 基因进一步激活 PPAR $\gamma 2$ 的表达,最终诱导脂肪细胞的分化。此外,KLF5 还可通过与胆固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP1)发生互作,诱导脂肪酸合酶表达,从而促进脂肪细胞的分化^[13]。除 KLF3 和 KLF5 外,KLF 家族中还有许多成员可以促进或抑制脂肪细胞的形成,它们共同构成了一个复杂的调节网络。

骨骼肌是哺乳动物运动和能量代谢的主要器官,具有显著的损伤修复和再生能力。在胚胎发育的过程中,起源于体细胞的间充质祖细胞经过多步分化形成骨骼肌^[14]。肌源性调节因子家族(My-

genic regulatory factors, MRFs) 成员控制着动物机体骨骼肌的早期发育,同时也控制着出生后动物机体肌肉的再生途径^[15-16]。这些 MRF 包括肌源性的碱性螺旋-环-螺旋型的生肌决定因子 MyoD 和 Myf5,它们能够与骨骼肌特异性基因的调控区域结合,并级联启动分化^[15]。此后,MyoD 与肌原蛋白和 MRF4 发生协同作用,并通过前馈机制上调靶基因的表达,来调控肌细胞的终末分化^[17]。研究发现,KLF5 通过与 MyoD 和肌细胞增强因子 2 (MEF2) 的协同作用,来调控肌肉的特异性基因,继而调控肌肉的分化和再生^[15]。在心肌损伤后的肌肉再生过程中,Klf5 基因在成肌细胞和新生成肌纤维分化过程中的表达量上调,并被聚集到 MyoD 结合位点。有趣的是,在 Klf5 基因缺失的条件下,它与 MyoD 结合位点的关联性大大降低,进一步表明这 2 种转录因子间的合作关系密切。

2.3 KLF6 对肝脏发育的影响

KLF6 在动物胎儿肝脏发育的过程中起着至关重要的作用^[18],哺乳动物肝脏器官的发育依赖于血管的发育和造血功能的完善,研究发现,Klf6 基因的全身性缺失对于胚胎期 12.5 日龄的小鼠是致命的,或者可能造成小鼠胚胎的造血功能明显下降、卵黄囊血管化组织不良以及肝脏的明显缺失等^[19-20]。在对斑马鱼的研究中,Klf6^{-/-}型胚胎干细胞在分化为类胚体后,表现出的造血功能缺陷与早期胚胎的细胞表型一致,并且最终不能分化成肝脏细胞^[21],表明 KLF6 在动物肝脏等内胚层衍生器官的发育中是必不可少的。

2.4 KLF7 对神经系统发育和肌肉再生的影响

KLF7 具有调控机体神经元发育、促进神经再生和轴突生长的重要功能。在小鼠的中枢神经系统和外周神经系统中,KLF7 主要包括 3 个独立的高表达阶段:第 1 个阶段是小鼠胚胎发育的早期,此时也是小鼠胚胎脊髓神经元形成的阶段;第 2 个阶段是出生后,KLF7 在小鼠大脑皮质中首先发生高表达,随后表达量慢慢下降,此时也是小鼠大脑皮层突触形成及发育成熟的阶段;第 3 个阶段是 KLF7 在小鼠小脑以及背根神经节中呈现高表达,此时也是成体动物维持感觉神经元和小脑颗粒细胞功能的阶段^[22]。因此,KLF7 在动物神经系统发育的过程中发挥着重要作用。

KLF7 在控制嗅球、中脑和大脑皮质、脑室下区的轴突生长过程中也具有关键作用。研究发现,在 Klf7^{-/-}型小鼠的嗅球神经元中,酪氨酸羟化酶和多巴胺受体的含量明显少于野生型小鼠^[23],这表明 Klf7 基因在动物嗅球多巴胺神经元的发育中是必不可少的。BLACKMORE 等^[24]研究发现,在人的皮质

脊髓束中,当轴突再生时可以检测到 Klf7 基因的表达量升高,在轴突发育的过程中 Klf7 基因的表达量下降。

KLF7 具有促进动物肌肉再生的能力。损伤的骨骼肌可以通过激活、增殖和分化卫星细胞来进行修复,而 KLF7 能够通过激活细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 基因的表达来维持卫星细胞的体外静止^[25]。Klf7 基因的表达则可通过 TGF- β 和 Notch 信号转导途径来增强。因此,推测 KLF7 在肌肉再生中具有关键作用,但 KLF7 维持卫星细胞静止状态的具体机制,还需要在动物体内环境中得到进一步验证。

2.5 KLF8 对癌症发生的影响

癌症作为世界五大绝症之一,是全世界人类最大的致死病因。目前,已知 Klf8 基因在肝癌、胃癌、乳腺癌等癌症组织中均有表达。研究表明,Klf8 基因在胃癌组织中的表达量显著高于正常组织($P < 0.05$),且其表达情况与淋巴结的浸润、转移和肿瘤的大小密切相关^[26];若使用 siRNA 抑制 Klf8 基因表达,胃癌细胞的扩散速率显著降低,暗示 Klf8 可能是治疗胃癌的潜在靶基因^[27]。此外,Klf8 基因的过表达能够促进肝癌细胞的扩散和转移能力^[28];同时有研究表明,肝癌组织中 KLF8 蛋白的表达量极显著高于正常的肝细胞组织($P < 0.01$)^[29],进一步说明了 KLF8 在癌症的发生中具有重要作用。

Klf8 是黏着斑激酶 (Focal adhesion kinase, FAK) 的靶基因,当 FAK 激活肿瘤细胞中 PI3K-Akt 信号通路后,可通过提高 Klf8 基因的表达量来发挥作用^[30]。因此,Klf8 基因在组织中的高表达,对肿瘤的发生和扩散具有促进作用,而 siRNA 作为 Klf8 基因表达的干扰剂,为癌症的治疗提供了新思路。

2.6 KLF14 对胆固醇逆向转运的影响

载脂蛋白 A-I (ApoA-I) 是高密度脂蛋白 (HDL) 的主要蛋白质组分,主要负责胆固醇逆向转运 (Reverse cholesterol transport, RCT),从而使胆固醇通过 HDL 从外周组织转运回肝脏^[31]。Klf14 基因在血脂异常小鼠肝脏模型中的表达水平降低,表明 Klf14 基因的表达可能与胆固醇逆向转运有关。BUCKINGHAM 等^[14]发现,在人肝脏中过表达 Klf14 基因可以激活肝脏 ApoA-I 的转运,提高血浆 HDL 胆固醇水平,降低血液中胆固醇含量;相反,Klf14 基因的缺失会降低肝脏 HDL 胆固醇水平。

全基因组关联研究表明,Klf14 基因位点附近的变异与 HDL 胆固醇水平、冠心病、代谢综合征有关^[31],对 Klf14 基因的控制及干预是治疗和预防人类血脂异常和心血管疾病的有效方法,也是当前研

研究的热点。GUO 等^[31]通过药物筛选,确定派克昔林是 *Klf14* 基因表达的激活剂。派克昔林是一种能够通过抑制线粒体中肉碱棕榈酰转移酶-1 (CPT-1) 的表达来发挥作用的预防性抗心绞痛药物,在 *Apoe*^{-/-} 型小鼠中,派克昔林可提高 HDL 胆固醇和 ApoA-I 水平,抑制动脉粥样硬化。

2.7 KLF15 对肝脏脂质代谢的影响

成人肝脏具有调节脂质代谢的功能,肝脏中的 *Klf15* 基因能够参与糖异生和肝脏脂质代谢过程。研究表明,*Klf15* 基因的缺失能够改善在高脂饮食 (High-fat diet, HFD) 影响下小鼠的胰岛素抵抗,但不会影响伴随胰岛素抵抗的内质网应激和肝脏炎症反应;敲除由腺病毒介导的小鼠肝脏 *Klf15* 基因的表达,能够不影响伴随胰岛素抵抗的内质网应激和肝脏炎症反应的情况下,改善 HFD 小鼠肝脏内质网应激标志物的水平^[32],因此,以 *Klf15* 基因作为靶点的基因干预可以改善 HFD 诱导的胰岛素抵抗。此外,当内质网应激被激活后,在诱发肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗时,*Klf15*^{-/-} 型小鼠的肝应激反应会显著降低。然而,抑制 *Klf15* 基因可促进 C-Jun 氨基末端激酶 (C-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化的表达。因此,*Klf15* 基因的缺失会导致 HFD 肥胖症患者的胰岛素抵抗和脂肪变性、内质网应激及炎症反应的解偶联。在 *Klf15*^{-/-} 型小鼠中,增强脂肪酸氧化能够抑制 mTORC1 信号通路,从而抑制肝脏的脂肪变性^[33-34]。但 JUNG 等^[32]提出,*Klf15* 基因激活 mTORC1 信号通路的机制尚不完全清楚,仍有待进一步研究。现有结果均表明,*Klf15* 基因是调节肝脏代谢的关键因子,干扰 *Klf15* 基因的表达可能会导致 HFD 诱导的肝脏病变发生改变。

KLF15 作为 *Srebf1* 基因的调控因子在脂质生成和糖异生的转换中发挥着重要作用。SREBF1 是一种控制细胞脂质代谢的转录因子。研究表明,空腹时机体肝脏中 *Srebf1* 基因的表达量显著降低,而 KLF15 的表达升高;当上调的 KLF15 与核受体 LXR/RXR 和共阻遏物 RIP140 形成复合物后,能够干扰 LXR/RXR 依赖的 *Srebf1* 基因的转录激活^[35]。此外,KLF15 还可以迅速将肝脏中的代谢从进食状态下的脂肪生成转变为空腹状态下的糖异生。

3 展望

KLF 家族大多数成员的共同特征是它们的结合位点在不同的细胞和环境中不同;在相同的细胞中也可能结合不同位点,控制不同的基因组,以应对不同的微环境。例如,芯片测序显示,在 2 种不同类型的 C2C12 肌管细胞和 3T3-L1 脂肪细胞中,*Klf5* 基因的结合位点存在差异,只有少部分的结合位点是

相同的。而且,即使在相同的 C2C12 肌管细胞中,分化也会改变 *Klf5* 基因的结合位点^[15]。

KLF 家族成员能够参与调控动物肝脏和骨骼肌的发育、脂质形成、神经系统发育等多种生理过程,在局部组织和全身代谢稳态的控制方面具有重要作用。虽然 KLF 家族的每个成员都表现出不同的生物学功能,但在某些生理过程中它们之间也存在着合作与竞争,例如 KLF5 和 KLF15 能够协同调节动物骨骼肌和心肌的脂质代谢;KLF6 和 KLF15 能够协同调节动物肝脏的糖代谢;KLF6 和 KLF7 能够协同调节轴突生长相关基因的表达;在胃癌细胞中,KLF4 和 KLF5 的表达水平呈负相关。多个 KLF 家族成员之间协同和竞争的具体调节机制是未来需要研究的重点。总之,目前转录组学、表观遗传学和代谢组学的研究结果已经初步揭示了 KLF 家族成员之间的潜在联系。

此外,KLF 家族成员在疾病治疗方面也具有突出贡献,是多种疾病治疗的新靶点,例如 KLF7 能够促进轴突再生,可用于治疗中枢神经系统和周围神经系统的损伤。目前,科学家已致力于开发可调节 KLF 家族成员功能的新药物,本文中所提到的派克昔林便是其中之一。未来有望通过更好地理解 and 掌握 KLF 家族成员在细胞、组织和系统之间的调控网络,获得对疾病治疗药物研发的新思路。

综上,对 KLF 家族成员参与动物体内生物学功能的具体调控机制及信号通路的研究将是研究者未来努力的方向。相信随着科学研究的深入,KLF 家族成员的生物学功能将会进一步被发掘。

参考文献:

- [1] CHEN C, ZHOU Y, ZHOU Z, et al. Regulation of KLF5 involves the Sp1 transcription factor in human epithelial cells[J]. Gene, 2004, 330: 133-142.
- [2] YANG H W, XIA T, CHEN Z L, et al. Cloning, chromosomal localization and expression patterns of porcine Krüppel-like factors 4, 5, 7 and the early growth response factor 2[J]. Biotechnol Lett, 2007, 29(1): 157-163.
- [3] PEI J, GRISHIN N V. A new family of predicted Krüppel-like factor genes and pseudogenes in placental mammals[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e81109.
- [4] PROSDOCIMO D A, SABEH M K, JAIN M K. Krüppel-like factors in muscle health and disease[J]. Trends in Cardiovascular Med, 2015, 25(4): 278-287.
- [5] KIM C K, HE P, BIALKOWSKA A B, et al. SP and KLF transcription factors in digestive physiology and diseases[J]. Gastroenterology, 2017, 152(8): 1845-1875.
- [6] FARMER S R. Transcriptional control of adipocyte formation[J]. Cell Metab, 2006, 4(4): 263-273.
- [7] CROSSLEY M, WHITELAW E, PERKINS A, et al. Isolation and characterization of the cDNA encoding BKLF/TEF-2, a major CACCC-box-binding protein in erythroid

- cells and selected other cells[J]. *Mol Cell Bio*,1996,16(4):1695-1705.
- [8] SUE N, JACK B H A, EATON S A, *et al*. Targeted disruption of the basic Krüppel-like factor gene (*Klf3*) reveals a role in adipogenesis[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2008, 28(12):3967-3978.
- [9] GROOTECLAES M, DEVERAUX Q, HILDEBRAND J, *et al*. C-terminal-binding protein corepresses epithelial and proapoptotic gene expression programs[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(8):4568-4573.
- [10] 王海霞, 张志威, 贺綦, 等. 鸡 *KLF3* 基因的表达规律及其对脂肪细胞分化的影响研究[J]. *畜牧兽医学报*, 2015, 46(1):26-31.
- [11] SALAZARD B, BELLON L, JEAN S, *et al*. Low-level arsenite activates the transcription of genes involved in adipose differentiation[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2004, 20(6):375-385.
- [12] OISHI Y, MANABE I, TOBE K, *et al*. Krüppel-like transcription factor KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation[J]. *Cell Metab*, 2005, 1(1):27-39.
- [13] LEE M Y, Moon J S, Park S W, *et al*. KLF5 enhances SREBP-1 action in androgen-dependent induction of fatty acid synthase in prostate cancer cells[J]. *Biochem J*, 2009, 417(1):313-322.
- [14] BUCKINGHAM M, BAJARD L, CHANG T, *et al*. The formation of skeletal muscle: From somite to limb[J]. *J Anat*, 2010, 202(1):59-68.
- [15] HAYASHI S, MANABE I, SUZUKI Y, *et al*. Klf5 regulates muscle differentiation by directly targeting muscle-specific genes in cooperation with MyoD in mice[J]. *Elife*, 2016, 5:e17462.
- [16] BUCKINGHAM M, RIGBY P W. Gene regulatory networks and transcriptional mechanisms that control myogenesis[J]. *Dev Cell*, 2014, 28(3):225-238.
- [17] PENN B H, BERGSTROM D A, DILWORTH F J, *et al*. A MyoD-generated feed-forward circuit temporally patterns gene expression during skeletal muscle differentiation[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(19):2348-2353.
- [18] MATSUMOTO N, KUBO A, LIU H, *et al*. Developmental regulation of yolk sac hematopoiesis by Krüppel-like factor 6[J]. *Blood*, 2006, 107(4):1357-1365.
- [19] MATSUMOTO K, YOSHITOMI H, ROSSANT J, *et al*. Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function[J]. *Science*, 2001, 294(5542):559-563.
- [20] NIKOLOVA G, LAMMERT E. Interdependent development of blood vessels and organs[J]. *Cell Tissue Res*, 2003, 314(1):33-42.
- [21] ZHAO X, MONSON C, GAO C, *et al*. *Klf6/copeb* is required for hepatic outgrowth in zebrafish and for hepatocyte specification in mouse ES cells[J]. *Dev Biol*, 2010, 344(1):79-93.
- [22] LAUB F, ALDABE R, FRIEDRICH V J, *et al*. Developmental expression of mouse Krüppel-like transcription factor KLF7 suggests a potential role in neurogenesis[J]. *Dev Biol*, 2001, 233(2):305-318.
- [23] CAIAZZO M, COLUCCIO A L, VOLPICELLI F, *et al*. Krüppel-like factor 7 is required for olfactory bulb dopaminergic neuron development[J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(4):464-473.
- [24] BLACKMORE M G, WANG Z, LERCH J K, *et al*. Krüppel-like factor 7 engineered for transcriptional activation promotes axon regeneration in the adult corticospinal tract[J]. *PNAS*, 2012, 109(19):7517-7522.
- [25] WANG X, SHEN Q W, WANG J, *et al*. KLF7 regulates satellite cell quiescence in response to extracellular signaling[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(5):1310-1320.
- [26] LIU N, WANG Y, ZHOU Y, *et al*. Krüppel-like factor 8 involved in hypoxia promotes the invasion and metastasis of gastric cancer via epithelial to mesenchymal transition[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(6):2397-2404.
- [27] CHEN G, YANG W, JIN W, *et al*. Lentivirus-mediated gene silencing of KLF8 reduced the proliferation and invasion of gastric cancer cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(10):9809-9815.
- [28] LI J, YANG X, SUN H, *et al*. Up-regulation of Krüppel-like factor 8 promotes tumor invasion and indicates poor prognosis for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(6):2146-2157.
- [29] FU W J, LI J C, WU X Y, *et al*. Small interference RNA targeting Krüppel-like factor 8 inhibits the renal carcinoma 786-0 cells growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Cancer Res Clin*, 2010, 136(8):1255-1265.
- [30] EATON S A, FUNNELL A P W, SUE N, *et al*. A network of Krüppel-like factors (Klfs): *Klf8* is repressed by *Klf3* and activated by *Klf1* *in vivo*[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(40):26937-26947.
- [31] GUO Y, FAN Y, ZHANG J, *et al*. Perhexiline activates KLF14 and reduces atherosclerosis by modulating ApoA-I production[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(10):3819-3830.
- [32] JUNG D Y, CHALASANI U, PAN N, *et al*. KLF15 is a molecular link between endoplasmic reticulum stress and insulin resistance[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e77851.
- [33] SENGUPTA S, PETERSON T R, LAPLANTE M, *et al*. mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing[J]. *Nature*, 2010, 468(7327):1100-1104.
- [34] HASHIMOTO T, COOK W S, QI C, *et al*. Defect in peroxisome proliferator-activated receptor α -inducible fatty acid oxidation determines the severity of hepatic steatosis in response to fasting[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(37):28918-28928.
- [35] TAKEUCHI Y, YAHAGI N, AITA Y, *et al*. KLF15 enables rapid switching between lipogenesis and gluconeogenesis during fasting[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(9):2373-2386.