文章编号:1000-5404(2006)12-1347-04

综述

FoxO转录因子在代谢调节及肿瘤抑制中的作用

甘立霞 (第三军医大学基础医学部生物化学与分子生物学教研室,重庆 400038)

转录因子是控制基因表达的一类蛋白质分子,通过调节靶基因的表达对机体的发育、分化、代谢等起重要的调控作用。Forkhead转录因子是2000年才正式统一命名的一个新的转录因子家族[1],从1989年在果蝇中发现第一个Forkhead基因以来,目前这个家族已超过100个成员。该家族的共同特征是具有一个长110个氨基酸的保守的DNA结合结构域,称为Fox(Forkhead box)结构域,折叠成3个α-螺旋(helix 1、2、3)和2个翅膀状(winged)的大环结构[2],因此根据这一DNA结合结构域的特点又把这类转录因子叫做Forkhead/winged helix转录因子。Forkhead转录因子目前被分为17个亚家族,FoxA~Q,它们功能多样,有的目前尚不清楚。其中研究最深入的是O亚家族(FoxO)。现将对FoxO基因表达、活性调节及在细胞代谢、细胞周期/凋亡调控、肿瘤发生等方面作用进行综述。

1 FoxO转录因子的结构与基因表达

1.1 Fox蛋白的命名和分类

Fox蛋白因其具有同源的保守Fox结构域而得名,根据该DNA结构域氨基酸同源程度的大小,国际Forkhead/ winged helix命名委员会把Fox蛋白分进一步分为17个亚家族,各亚家族成员的基因序列及其系统进化关系发布在专门的网站(http://www.biology.pomona.edu/fox.html)。Fox蛋白的标准命名由"Fox + 亚家族符号 + 数字符号"构成,亚家族用一个字母表示,亚家族中的每一个蛋白质用一个阿拉伯数字表示,如FoxO1。大会规定人的Fox蛋白的缩写符号的字母全部大写,如FOXO1;小鼠的仅第一个字母大写,其余字母小写,如Foxo1;其他的脊椎动物第一个字母和亚家族字母大写,如大鼠FoxO1。在其后小写字母表示的是来源于同一个复制基因的相同的蛋白质如Foxa4a和Foxa4b[1]。

1.2 O亚家族(FoxO)及基因表达

目前FoxO转录因子在哺乳动物中有4个成员,包括FoxO1(又叫FKHR)、FoxO3a(FKHRL1)、FoxO4(AFX)。它们分别由不同的基因编码,并定位于不同的染色体上。人的FOXO1基因定位于13号染色体(13q13 - 14.1),编码655个氨基酸;FOXO3定位于6号染色体(6q21),编码673个氨基酸;FOXO4定位于X染色体,编码501个氨基酸。Foxo6是最近在小鼠中鉴定的,编码559个氨基酸,基因定位尚不清楚。在其他多种生物体中也鉴定出了相关的FoxO蛋白,在线虫中有daf-16,斑马鱼中有FoxO5,果蝇中有dFoxO。O亚家族最突出的特点是具有三个保守的Akt/PKB磷酸化位点,分别对应于FOXO1的Thr24、Ser256和Ser319,其中Foxo6仅有前两个磷酸化位点[3]。

RT-PCR及Northern Blot显示FoxO转录因子(FOXO1、FOXO3)广泛表达于成人的各组织器官中,包括心、脑、胎盘、肺、肝、骨骼肌、肾、胰腺、脾、胸腺、前列腺、睾丸、卵巢、小肠、结肠、外周血白细胞[4]。原位杂交及Northern Blot显示,小鼠Foxo各成员的mRNA在胚胎时期表达丰富,其中在胚胎的肝脏(Foxo3)、肌肉(Foxo1、Foxo4)、脂肪(Foxo4)、大脑(Foxo6)组织中表达最高。成年后,表达谱有所变化,其中Foxo1的mRNA主要分布于脂肪组织、Foxo3在脑组织、Foxo4则主要表达于在肌肉(心脏和骨骼肌)[5,6],这种时空性表达的变化提示FoxO基因在发育与分化中起重要作用。

2 FoxO转录因子活性的调节

FoxO转录因子的活性在多种水平上受到调节,包括基因表达水平、翻译后修饰、蛋白质的稳定性及蛋白质-蛋白质相互作用等多个层次。其中磷酸化/去磷酸化和乙酰化/去乙酰化修饰在调节FoxO蛋白分子的亚细胞定位及其转录活性中起核心作用。

2.1 FoxO蛋白的共价修饰

磷酸化/去磷酸化改变FoxO蛋白的亚细胞定位。磷酸化的FoxO蛋白被排除细胞核,其转录活性受到抑制,这是FoxO转录活性受到负性调节的主要机制。细胞内多种信号途径通过激活特异的蛋白激酶使FoxO蛋白分子上相应的氨基酸残基磷酸化。参与磷酸化修饰的蛋白激酶有Akt/PKB,SGK, CK1, DYRK1A和Ral[7]。通过对FOXO1蛋白定点突变分析表明,Thr24和Ser256两个位点磷酸化后分别与一分子14-3-3蛋白结合,14-3-3蛋白通过形成二聚体封闭了位于其间的FOXO1的核定位信号(NLS),使FOXO1被束缚在细胞质中,这是磷酸化作用下调FOXO核转录活性的重要机制[8]。此外,FOXO分子中存在核输出信号(nuclear exclusion signal,NES),可在细胞核运输蛋白Ran及Crm-1的辅助下被运出细胞核,这一作用不依赖14-3-3蛋白[8]。Rena等报道,在NES附近的丝氨酸残基(Ser319、Ser322、Ser325和Ser329)的磷酸化可增强Ran及Crm-1外排FOXO至细胞质中[9],反之,这些位点的突变则降低

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30570888)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30570888)
作者简介:甘立霞(1965-),女,四川省内江市人,博士,副教授,主要从事糖代谢的分子调控方面的研究。电话:(023)68752945,E-mail:lixia.gan@mail.tmmu.com.cn
收稿日期:2006-01-19;修回日期:2006-03-24

FOXO1 的核外排活性[8]。Foxo6 蛋白中不含有相应的 Ser319 磷酸化位点[6]，其亚细胞定位与其他 FOXO 亚家族蛋白显著不同，主要定位于细胞核内。这表明磷酸化作用在调节 FOXO 蛋白活性中的重要作用。此外，磷酸化作用直接降低了细胞核内 FoxO 与 DNA 结合的能力。我们在凝胶迁移中直接观察到 FOXO1 的 Ser256 突变为天门冬氨酸后结合 DNA 保守识别序列的能力减弱[10]。新近报道 Foxo6 上的 Thr26 和 Ser184 磷酸化直接降低其转录活性[11]。

近年来发现，FOXO 亚家族蛋白分子的细胞内定位及转录活性还受到乙酰化修饰的调节。在培养的 293 细胞中通过基因转染高表达去乙酰化酶 SIRT1，我们观察到 FOXO1 的转录活性增强[12]。有报道显示，FOXO 乙酰化修饰状态与细胞氧化应激有关[13]，但是对氧化应激作用如何调节 FOXO 的转录活性则有相互矛盾的报道。Motta 等[14]报道乙酰化作用增强 FOXO3a 的转录活性，刺激促凋亡基因 bim 的表达，而 Brunet 等[15]报道乙酰化作用降低了 FOXO3a 的转录活性，减少促凋亡基因 Fas L 和 bim 的表达，增强抗氧化基因 GADD45 的表达。因此，乙酰化修饰如何调节 FOXO 的活性及其靶基因表达的分子机制亟待阐明。

2.2 FoxO 蛋白的降解

除了可逆的共价修饰作用之外，不可逆的蛋白降解也参与 FoxO 活性的调节。FoxO 蛋白的降解是通过泛素-蛋白酶体途径进行的。Huang 等[16]报道 FOXO1 经 Akt 磷酸化后在 E3 泛素连接酶 Skp2 催化下被泛素化修饰而降解。研究显示，Skp2 的催化作用具有专一性，Skp2 催化 FOXO1 的泛素化，但对 FOXO3 和 FOXO4 却不起作用，提示细胞可能通过特异的 E3 泛素连接酶调节 FOXO 不同亚家族成员的活性[16]。Hu 等[17]报道，IKKβ 通过降解 IκB 而激活 NF-κB 也可诱导 FOXO3 的磷酸化-泛素化-降解反应。由于 IKKβ 诱导 FOXO3 的磷酸化作用发生在 FOXO3 分子的 C 末端 Ser644，而 Ser644 位点在其他 FOXO 亚家族蛋白中不存在，也不存在于线虫和果蝇中，这提示细胞可能通过不同的蛋白激酶及特异泛素连接酶调节不同 FoxO 蛋白的活性。由于 FoxO 蛋白的降解常常伴随细胞的恶性转化[16,17]，因此，对 FOXO 蛋白活性调节的研究将有助于揭示肿瘤发生的分子机制。

2.3 FoxO 蛋白与其他蛋白的相互作用

此外，蛋白质-蛋白质相互作用也能调节 FoxO 转录因子的活性。目前已发现 FoxO 与细胞内多种蛋白质分子相互作用，如与 14-3-3 蛋白结合参与 FoxO 在细胞内的定位，与细胞核内的转录共激活因子（CBP、p300、SRC-1、PGC-1）相互作用增强靶基因的表达，与其他转录因子结合修饰转录活性，与多种核受体结合在细胞增殖、凋亡及转化中发挥作用[7]。

3 FoxO 转录因子的靶基因及其相关的生物学功能

FoxO 转录因子是通过调节靶基因的表达在细胞中发挥作用的。目前在多种细胞及组织中鉴定了受其调控的靶基因（表 1）。

表 1 FoxO 转录因子调节的靶基因及其相关的生物学功能

靶基因	FoxO 的效应	组织器官或细胞类型	生物学功能
1. 细胞代谢			
葡萄糖-6-磷酸酶	上调	肝脏、肾脏	糖异生增强
葡萄糖-6-磷酸酶转运体	上调	肝脏	糖异生增强
磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶	上调	肝脏、肾脏	糖异生增强
PGC-1	上调	肝脏	糖异生增强
IGFBP-1	上调	肝脏	抑制 IGF-1
丙酮酸脱氢酶激酶 4	上调	肝脏、肌肉	限制葡萄糖氧化
脂蛋白脂肪酶	上调	肌肉	清除甘油三酯、促进脂肪酸代谢
载脂蛋白 CⅢ（apoCⅢ）	上调		调节脂蛋白脂肪酶活性
甲羟戊二酸单酰 CoA 合成酶	上调	肝脏	酮体产生增强
PDX-1	下调	胰腺 β 细胞	抑制 β 细胞分化
P21	上调	脂肪细胞	抑制脂肪细胞分化
脂联素受体 1/2（AdipoR1/2）	上调	肝脏、肌肉	促进脂肪酸氧化、葡萄糖摄取
atrogin	上调	肌肉	促进蛋白降解
2. 细胞周期			
$P27^{Kip1}$	上调	多种造血细胞	阻止周期于 G_1 期
pRb-like p130	上调	成纤维细胞	阻止周期于 G_1 期
Cyclin B	下调	成纤维细胞	阻止周期于 G_2 期
Cyclin D1/D2	下调	成纤维细胞	阻止周期于 G_1 期
Cyclin G2	上调	成纤维细胞	使细胞处于 G_0 期
3. 细胞存活/凋亡			
FasL	上调	多种造血细胞、神经细胞、肿瘤细胞	诱导细胞凋亡
Bim	上调	多种造血细胞、神经细胞	诱导细胞凋亡
Bcl-6	上调	造血细胞	诱导细胞凋亡
TRAIL	上调	前列腺癌细胞	诱导细胞凋亡
4. 细胞抗氧化应急			
锰超氧化物歧化酶（MnSOD）	上调	成纤维细胞	清除过氧化自由基
过氧化氢酶（catalase）	上调	成纤维细胞	清除过氧化自由基
5. 其他			
GADD45	上调	成纤维细胞	DNA 修复
血管生成素 2	上调	血管内皮细胞	促血管生成
eNOS	上调	血管内皮细胞	促血管生成
myocardin	上调	平滑肌细胞	抑制内皮细胞分化

3.1 FoxO 参与细胞代谢调节

越来越多的研究表明 FoxO 是体内能源物质代谢的重要调节者，在维持机体血糖水平的稳定中发挥重要作用。在培养的肝脏及肾脏细胞系中，FoxO1 刺激糖异生途径的关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶（PEPCK）及葡萄糖-6-磷酸酶（G-6-Pase）的表达[7]。在 FoxO1 转基因小鼠的肝组织中，PEPCK、G-6-Pase 及 IGFBP-1 的表达增强，出生后 6 个月其葡萄糖耐量测试（GTT）和胰岛素耐量测试（ITT）值均显著高于正常对照组，出现糖尿病症状[18]。

FoxO 转录因子还是机体在糖源短缺时转向利用脂肪的重要开关。小鼠在饥饿 24 h 后，体内能量代谢的重要器官中 FoxO 的表达发生改变，其中以骨骼肌中的变化最显著[19]。肌肉组织中 FoxO 的靶基因丙酮酸脱氢酶激酶 4（PDK4）及脂质代谢的关键酶脂蛋白脂肪酶（LPL）的表达升高[20]。PDK4 通过

刺激丙酮酸脱氢酶的磷酸化降低其活性,减少丙酮酸进入三羧酸循环,降低饥饿时机体对糖的利用,LPL 则增强细胞对甘油三酯的利用。细胞培养的实验还表明 FOXO 蛋白可以通过刺激骨骼肌细胞的脂肪酸转运蛋白 CD36 从细胞质转位到细胞膜以促进脂肪酸的吸收[7]。

这些表明 FOXO 在糖异生及脂肪利用中发挥重要作用,其表达异常与外周组织胰岛素抵抗及糖尿病发生有重要关联。值得注意的是不依赖 FOXO 的机制同样存在,例如,G-6-Pase 启动子上除了存在 FOXO 结合位点,还有受胰岛素调控的其他转录因子的结合位点[7]。最近还报道,FOX 转录因子的另一个亚家族成员 Foxa2 也在空腹/饥饿及糖尿病时体内糖/脂代谢调节中发挥重要作用[21]。

3.2　FoxO 参与细胞周期及凋亡的调节

哺乳动物细胞在完成有丝分裂之后,需要外界提供增殖信号才能继续生长和分裂。当细胞缺少生长信号时,进入 G_1 生长停止期或者死亡。两种重要的细胞内信号通路传递细胞增殖的信号,分别是 Ras 和 PI3K 途径,而 FOXO 蛋白是两种信号途径的共同交汇点,参与细胞增殖、凋亡的调节。

在多种正常及转化的哺乳动物细胞中,高表达 FOXO 因子能够抑制细胞增殖,导致细胞周期的停止。Medema 等[22]报道 Foxo4 逆转录病毒感染小鼠胚胎成纤维细胞(MEFs)后,诱导细胞周期抑制蛋白 $p27^{KIP1}$ 的表达,$p27^{KIP1}$ 与 cyclin E/cdk2 结合并抑制其活性,导致细胞周期停止在 G1 期。Kops 等[23]报道 Foxo4 及 Foxo3 逆转录病毒感染小鼠成纤维细胞 NIH 3T3 及 MEFs 诱导另一周期抑制蛋白家族成员 p130(成视网膜细胞瘤蛋白 Rb)的表达,p130 与 E2F-4 转录因子形成复合体,降低了细胞核内游离的 E2F-4 的水平,引起周期停止。除了上调 CDK 抑制剂之外,FOXO 还调节多种周期蛋白(cyclins)的表达。Cyclins 包括 cyclinA、B、D、E、G、H 等,它们都是一个相关基因家族产生的功能类似的同源蛋白。FOXO 抑制 cyclin D1 和 D2 的表达引起细胞周期的停止[24]。FoxO3a 增强周期抑制蛋白 cyclin G2 的表达使细胞周期停止于 G_0/G_1 期[25]。

FOXO 的激活在不同细胞中产生的效应不同,在某些细胞中 FOXO 蛋白的激活只引起细胞增殖的停滞,如成纤维细胞及某些肿瘤细胞如 CHO-K1、LNCaP、CCL39、293T 以及有丝分裂后的神经元细胞[26],而在另外的细胞中则主要引起细胞的凋亡,如未转化的造血细胞、UT-7/EPO 白血病细胞、原代人红系祖细胞、缺乏白介素-3 的前 B 淋巴细胞 Ba/F3 等造血细胞[26]。尽管细胞周期的停止可以伴随细胞的死亡,但是与造血细胞相比,细胞死亡率降低。导致这一差异的机制尚不清楚,推测与 FOXO 的转录活性及其调控的靶基因受细胞微环境的影响有关。

3.3　FoxO 与肿瘤的发生

肿瘤的发生与细胞周期失控及细胞凋亡机制异常密切相关,其中 FOXO 蛋白分子可能参与并发挥重要作用:① FOXO 活性降低,细胞周期停止减弱,有助于肿瘤的发展;② FOXO 活性降低,DNA 损伤修复能力受损,可能导致基因组的不稳定;③ FOXO 蛋白缺乏,细胞凋亡减弱,可能导致肿瘤的扩展;④ 在人类染色体移位突变的肿瘤中发现有 FOXO 蛋白分子[27]。

Hu 等[17]报道高表达组成性活性突变蛋白 FOXO3 可降低裸鼠的肿瘤形成能力,组成性活性突变蛋白 FOXO4 的表达可以降低 HER2 癌基因在裸鼠移植模型上的肿瘤体积和肿瘤的进展[28]。PTEN 是正常情况下拮抗 PI3K-Akt 途径的磷酸酶,缺陷 PTEN 的细胞能在裸鼠上诱导肿瘤,但通过表达组成性活性的 FOXO1 使这些肿瘤体积减小[27],表明 FOXO 蛋白具有肿瘤抑制活性。体内及细胞内实验显示 FOXO 转录因子与多种蛋白相互作用可能参与肿瘤抑制(表 2)。

表 2　在肿瘤发展/抑制中与 FOXO 相互作用的蛋白

FOX	相互作用蛋白	靶基因	生物功能
FOXO3	p53	↑p21	周期停止,肿瘤抑制
FoxO1、FoxO3、FoxO4	Smad2/3, Smad4	↑P21	周期停止,肿瘤抑制
FoxO1、FoxO3、FoxO4	FoxG1	↓P21	周期进行,促肿瘤发生
FOXO4	β-catenin	…	周期停止,肿瘤抑制
FoxO3a	RUNX3	↑Bim	诱导凋亡,肿瘤抑制

FOXO 与 p53 在细胞核内相互作用,二者具有相似的靶基因(如 p21、GADD45、WIP1、PA26),提示这两种蛋白在肿瘤抑制中可能起协同作用[27]。此外,FOXO 分子与 SMAD 转录因子形成复合体,上调 p21 的表达,引起 G_1 细胞周期的停止[29]。在胶质瘤细胞中,FOXO 因子被过度活化的 PI3K-Akt 途径所抑制,而另一个 FOX 家族分子,癌基因 FOXG(也叫 c-Qin)阻止 FOXO 结合到 p21 基因的启动子,从而促进肿瘤的发展[29]。有资料显示 β-catenin 和 T 细胞因子(TCF)在结肠癌发展中起重要作用,FOXO 分子通过结合 β-catenin 阻止其与 TCF 相互作用,抑制细胞周期运行,抑制结肠癌的发展[30]。在胃上皮细胞中,转录因子 RUNX3 介导细胞凋亡并抑制细胞生长,FoxO3a/FKHRL1 能与 RUNX3 相互作用,协同刺激促凋亡蛋白 Bim 的表达,在抑制胃癌的发展中可能发挥重要作用[31]。

PI3K-Akt 信号途径的过度激活是人类多种肿瘤的共同特性,FOXO 转录因子可被 PI3K-Akt 抑制,因此,重新激活 FOXO 转录因子的活性可能成为治疗这类肿瘤的一种新策略。

关键词:FoxO;转录因子;代谢;肿瘤

中图法分类号:R394.3　　**文献标识码**:A

参考文献:

[1] KAESTNER K H, KNOCHEL W, MARTINEZ D E. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors [J]. Genes Dev, 2000, 14 (2): 142 - 146.

[2] CLARK K L, HALAY E D, LAI E, *et al*. Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA-recognition motif resembles histone H5 [J]. Nature, 1993, 364 (6436): 412 - 420.

[3] ACCILI D, ARDEN K C. FoxOs at the crossroads of cellular metabo-

lism, differentiation, and transformation [J]. Cell, 2004, 117(4): 421-426.

[4] ANDERSON M J, VIARS C S, CZEKAY S, *et al*. Cloning and characterization of three human forkhead genes that comprise an FKHR-like gene subfamily [J]. Genomics, 1998, 47(2): 187-199.

[5] FURUYAMA T, NAKAZAWA T, NAKANO I, *et al*. Identification of the differential distribution patterns of mRNAs and consensus binding sequences for mouse DAF-16 homologues [J]. Biochem J, 2000, 349(Pt 2): 629-634.

[6] JACOBS F M, Van-DER-HEIDE L P, WIJCHERS P J, *et al*. FoxO6, a novel member of the FoxO class of transcription factors with distinct shuttling dynamics [J]. J Biol Chem, 2003, 278(38): 35959-35967.

[7] BARTHEL A, SCHMOLL D, UNTERMAN T G. FoxO proteins in insulin action and metabolism [J]. Trends Endocrinol Metab, 2005, 16(4): 183-189.

[8] ZHAO X, GAN L, PAN H, *et al*. Multiple elements regulate nuclear/cytoplasmic shuttling of FOXO1: characterization of phosphorylation- and 14-3-3-dependent and -independent mechanisms [J]. Biochem J, 2004, 378(Pt 3): 839-849.

[9] RENA G, WOODS Y L, PRESCOTT A R, *et al*. Two novel phosphorylation sites on FKHR that are critical for its nuclear exclusion [J]. EMBO J, 2002, 21(9): 2263-2271.

[10] ZHANG X, GAN L, PAN H, *et al*. Phosphorylation of serine 256 suppresses transactivation by FKHR (FOXO1) by multiple mechanisms. Direct and indirect effects on nuclear/cytoplasmic shuttling and DNA binding [J]. J Biol Chem, 2002, 277(47): 45276-45284.

[11] Van-DER-HEIDE L P, JACOBS F M, BURBACH J P, *et al*. FoxO6 transcriptional activity is regulated by Thr26 and Ser184, independent of nucleo-cytoplasmic shuttling [J]. Biochem J, 2005, 391(Pt 3): 623-629.

[12] GAN L, HAN Y, BASTIANETTO S, *et al*. FoxO-dependent and -independent mechanisms mediate SirT1 effects on IGFBP-1 gene expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 337(4): 1092-1096.

[13] GIANNAKOU M E, PARTRIDGE L. The interaction between FOXO and SIRT1: tipping the balance towards survival [J]. Trends Cell Biol, 2004, 14(8): 408-412.

[14] MOTTA M C, DIVECHA N, LEMIEUX M, *et al*. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors [J]. Cell, 2004, 116(4): 551-563.

[15] BRUNET A, SWEENEY L B, STURGILL J F, *et al*. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase [J]. Science, 2004, 303(5666): 2011-2015.

[16] HUANG H, REGAN K M, WANG F, *et al*. Skp2 inhibits FOXO1 in tumor suppression through ubiquitin-mediated degradation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(5): 1649-1654.

[17] HU M C, LEE D F, XIA W, *et al*. IkappaB kinase promotes tumorigenesis through inhibition of forkhead FOXO3a [J]. Cell, 2004, 117(2): 225-237.

[18] NAKAE J, BIGGS W H, 3rd., KITAMURA T, *et al*. Regulation of insulin action and pancreatic beta-cell function by mutated alleles of the gene encoding forkhead transcription factor FOXO1 [J]. Nat Genet, 2002, 32(2): 245-253.

[19] FURUYAMA T, KITAYAMA K, YAMASHITA H, *et al*. Forkhead transcription factor FOXO1 (FKHR)-dependent induction of PDK4 gene expression in skeletal muscle during energy deprivation [J]. Biochem J, 2003, 375(Pt 2): 365-371.

[20] KAMEI Y, MIZUKAMI J, MIURA S, *et al*. A forkhead transcription factor FKHR up-regulates lipoprotein lipase expression in skeletal muscle [J]. FEBS Lett, 2003, 536(1-3): 232-236.

[21] WOLFRUM C, ASILMAZ E, LUCA E, *et al*. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes [J]. Nature, 2004, 432(7020): 1027-1032.

[22] MEDEMA R H, KOPS G J, BOS J L, *et al*. AFX-like Forkhead transcription factors mediate cell-cycle regulation by Ras and PKB through p27kip1 [J]. Nature, 2000, 404(6779): 782-787.

[23] KOPS G J, MEDEMA R H, GLASSFORD J, *et al*. Control of cell cycle exit and entry by protein kinase B-regulated forkhead transcription factors [J]. Mol Cell Biol, 2002, 22(7): 2025-2036.

[24] SCHMIDT M, FERNANDEZ-DE-MATTOS S, Van-DER-HORST A, *et al*. Cell cycle inhibition by FoxO forkhead transcription factors involves downregulation of cyclin D [J]. Mol Cell Biol, 2002, 22(22): 7842-7852.

[25] MARTINEZ-GAC L, MARQUES M, GARCIA Z, *et al*. Control of cyclin G2 mRNA expression by forkhead transcription factors: novel mechanism for cell cycle control by phosphoinositide 3-kinase and forkhead [J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(5): 2181-2189.

[26] BURGERING B M, MEDEMA R H. Decisions on life and death: FOXO Forkhead transcription factors are in command when PKB/Akt is off duty [J]. J Leukoc Biol, 2003, 73(6): 689-701.

[27] GREER E L, BRUNET A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression [J]. Oncogene, 2005, 24(50): 7410-7425.

[28] YANG H, ZHAO R, YANG H Y, *et al*. Constitutively active FOXO4 inhibits Akt activity, regulates p27 Kip1 stability, and suppresses HER2-mediated tumorigenicity [J]. Oncogene, 2005, 24(11): 1924-1935.

[29] SEOANE J, LE H V, SHEN L, *et al*. Integration of Smad and forkhead pathways in the control of neuroepithelial and glioblastoma cell proliferation [J]. Cell, 2004, 117(2): 211-223.

[30] ESSERS M A, DE-VRIES-SMITS L M, BARKER N, *et al*. Functional interaction between beta-catenin and FOXO in oxidative stress signaling [J]. Science, 2005, 308(5725): 1181-1184.

[31] YAMAMURA Y, LEE W L, INOUE K, *et al*. RUNX3 cooperates with FoxO3a to induce apoptosis in gastric cancer cells [J]. J Biol Chem, 2006, 281(8): 5267-5276.

(编辑 陈聪连)