

FoxOs 转录因子对机体代谢的调控

王远孝 王 恬*

(南京农业大学动物科技学院, 南京 210095)

摘 要: Forkhead box O(FoxOs)转录因子在调控机体代谢中发挥重要作用,在种属间高度保守,并受胰岛素信号控制。FoxOs 在胰岛素敏感组织如肝脏、胰腺、骨骼肌和胃肠道中表达。在机体能量摄入受限或饥饿状态下, FoxOs位于细胞核内,激活相关基因转录,增加肝脏葡萄糖产生,减少胰岛素分泌,增加采食量,引起骨骼肌降解,为葡萄糖异生提供底物;然而在能量摄入过多或胰岛素抵抗时 FoxOs 被激活,失去转录调节活性;同时, FoxOs 还参与调控细胞分化、增殖和细胞存活。本文综述了 FoxOs 转录因子控制胰岛素敏感组织中相关基因表达,从而调控机体代谢和组织发育。了解 FoxOs 转录因子的功能和作用机制,将为调控激素敏感组织发育和机体能量代谢提供依据。

关键词: FoxOs; 新陈代谢; 胰岛素; 胰岛素敏感组织

中图分类号: S852.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-267X(2010)04-0811-06

Forkhead box(Fox)转录因子的名称最初来自 Weigel 等^[1]对异常头果蝇突变体的研究。Fox 样转录因子由 100 个氨基酸组成,具有高度保守的 DNA 结构域,其 DNA 结合区由 3 个螺旋和 2 个大环组成,呈翅形螺旋结构,因此被命名为翅形螺旋 DNA 结合区。目前 Fox 家族有 100 多个成员被发现命名, FoxOs 转录因子是 Fox 家族的亚家族成员,在哺乳动物中主要有 FoxO1(FKHR)、FoxO3a(FKHRL1)、FoxO4(AFX)和 FoxO6,每个蛋白均高度保守^[2]。FoxOs 蛋白受胰岛素及一些生长因子信号调控,发挥信号分子转录控制作用,如调控细胞分化、凋亡和细胞存活,也可诱导或抑制胰岛素敏感组织中代谢相关基因的表达,这些新发现使得 FoxOs 成为葡萄糖和脂肪代谢的中心代谢调节因子。

1 胰岛素信号对 FoxOs 的调控

FoxOs 的转录活性受多种途径调控,如磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)依赖通路进行的磷酸化(phosphorylation)调节,非 PI3K 依赖通路调控途径,乙酰化(acetylation)和去乙酰化(deacetylation)作用,遍在蛋白化(ubiquitination)作用以及胰岛素信号正反馈回路(positive feedback loop)等^[3]。PI3K/

Akt/FoxO 是已证明的信号通路。胰岛素、胰岛素样生长因子 I(IGF-I)及其他生长因子与其酪氨酸激酶受体结合,激活 PI3K,之后一些色氨酸-苏氨酸激酶,如蛋白激酶 B(PKB/Akt)及血清和糖皮质激素调节蛋白激酶(SGK)被激活,进而使 FoxOs 发生磷酸化,从细胞核内输出。目前 FoxOs 在细胞核和细胞质间穿梭的机制已经被阐明: Akt 或 SGK 磷酸化 FoxO1 的 T24、S253 和 S316 位点,伴侣蛋白 14-3-3 与磷酸化的 T24 和 S253 位点结合,降低 FoxOs 与 DNA 结合的能力,使 FoxOs 从 DNA 上分离^[4],从而使 FoxOs 的核内输出序列暴露,与核输出蛋白(exportin)/染色体区维持蛋白 1(Crm1)反应,促使 FoxOs 从核内输出^[4]。伴侣蛋白 14-3-3 与 FoxOs 结合也可掩盖核定位信号,阻止 FoxOs 向核内转移^[5]。FoxOs 在细胞质内合成后,在无外界信号激活时进入核内,其 DNA 结合模体与 DNA 结合诱导细胞凋亡,而 FoxOs 磷酸化后穿出细胞核,使细胞存活。

FoxOs 可诱导与代谢相关的基因表达,引起胰岛素抵抗(insulin resistance)。然而,近来研究发现, FoxOs 可以通过胰岛素信号的正反馈回路缓解胰岛素抵抗^[6]。禁食、饥饿、胰岛素缺乏或胰岛素抵抗时, FoxOs 脱磷酸化,转运至核内。在核内

收稿日期: 2010-03-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30771569)

作者简介: 王远孝(1981-),男,山东潍坊人,博士研究生,主要从事新动物营养生理与发育调控研究。E-mail: wangyx0119@hotmail.com

* 通讯作者: 王 恬,教授,博士生导师, E-mail: tianwang@njau.edu.cn

FoxOs诱导胰岛素受体(IR)、胰岛素受体底物2(IRS2)和4E结合蛋白1(4EBP1)基因的表达。而IR和IRS2基因表达的增强,会激活Akt,引起FoxOs磷酸化,使之向核外转运。FoxO1在转录水平也可增加IRS2的表达^[7],故胰岛素抵抗时激活FoxO1,诱导IRS2表达,使胰岛素敏感性得到改善。

2 FoxOs在胰岛素敏感组织中对代谢的调控

研究发现,FoxOs作为一种新发现的胰岛素调节转录因子,与胰岛素反应,调节基因表达^[2]。目前,FoxOs的各种靶基因在胰岛素敏感组织,如肝脏、胰腺、脂肪组织、骨骼肌和胃肠道中被鉴别分离出来,并对FoxOs及靶基因相互作用关系进行了深入研究。

2.1 肝脏

2.1.1 FoxOs调控肝脏葡萄糖异生

哺乳动物在能量摄入受限或者禁食状态下,肝脏葡萄糖生成增加,以供应脑组织需要。与肝脏葡萄糖异生作用相关的基因包括葡萄糖6-磷酸激酶(G6pc)和磷酸烯醇丙酮酸激酶(Pck1),二者在饥饿、胰岛素缺乏或胰岛素抵抗时表达上调^[8]。G6pc和Pck1是FoxOs的靶基因,FoxOs对这些基因表达的调控机制非常复杂。肝脏细胞核内FoxO1过度表达的转基因小鼠G6pc基因表达增加,而Pck1没有增加^[9],但Zhang等^[10]却发现Pck1表达增加。FoxO1显性负相(羧基末端激活区断裂)大鼠的细胞核内FoxO1表达下降,Pck1和G6pc的基因表达降低,葡萄糖异生作用减弱,空腹血糖含量减少^[11],表明胰岛素可通过FoxO1在一定程度上下调G6pc和Pck1基因的表达。腹腔内注射FoxO1的反义寡核苷酸可降低Pck1或G6pc的基因表达,饮食介导的肥胖小鼠肝脏葡萄糖生成减少,葡萄糖耐受量得到改善^[12]。这些发现表明FoxO1可通过调节G6pc和Pck1的基因表达来增加肝脏葡萄糖异生。氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共活化物-1 α (PGC-1 α)是一种核内转录辅助激活因子(coactivator),在许多种细胞中,能够调节能量代谢并增加线粒体质量,胰高血糖素和糖皮质激素可感应PGC-1 α 蛋白水平,协同激活FoxO1和肝细胞核因子(HNF-4),上调G6pc和Pck1的基因表达^[13]。PGC-1 α 在禁食时诱导产生,并在一些糖尿病模型或胰岛素缺乏时升高,表明胰岛素对体内PGC-1 α 表达的影响很可能在一定程度上受升糖激素,特别

是胰高血糖素的控制^[14]。

2.1.2 FoxOs调控肝脏中的甘油三酯代谢

载脂蛋白C-III(apoC-III)在甘油三酯(TG)代谢中发挥重用作用。apoC-III是脂蛋白酯酶(LPL)的抑制因子,而LPL是极低密度脂蛋白(VLDL)和乳糜微粒水解的关键酶。血清apoC-III升高,与VLDL和乳糜微粒水解受阻有关,将抑制肝脂酶(hepatic lipase)活性和载脂蛋白E(apoE)介导的肝摄取TG颗粒的清除变缓,引起VLDL-TG和乳糜微粒在血浆中蓄积,形成高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia)。apoC-III主要在肝脏中产生,并被胰岛素抑制。胰岛素调节肝apoC-III的表达并影响血浆TG代谢,FoxO1在这一过程中发挥重要作用。核内FoxO1等位基因的转基因小鼠表现出高甘油三酯血症。非肥胖糖尿病患者(NOD)肝脏FoxO1表达管制被解除,肝脏FoxO1的产生增加,细胞核内定位增多。胰岛素缺乏或胰岛素抵抗造成FoxO1表达紊乱,导致胰岛素作用受损与apoC-III产生异常,这在糖尿病和高甘油三酯血症的病理生理学中发挥重要作用^[15]。核内FoxO1的过度表达,影响肝脏葡萄糖和脂肪代谢。水通道蛋白9(aquaporin 9, AQP9)是水通道蛋白家族中特殊的一员,对水和多种中性溶质均具有转运活性。肝脏细胞核内FoxO1过度表达的转基因小鼠,AQP9基因表达增加^[10],促进肝脏吸收甘油,导致肝脂率升高,血浆胰岛素、葡萄糖和TG水平减少。同时,FoxO1活性的增加,可下调固醇调节元件结合转录因子1(Srebf1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)表达,从而抑制游离脂肪酸氧化抑制来激活TG合成酶,引起脂质蓄积^[16]。这2种核内FoxO1剧烈过度表达对TG代谢产生不同的结果,可能是由于FoxO1的正反馈回路与哺乳动物雷帕霉素蛋白(mTOR)通路或未知机制的相互作用有关。

2.2 胰腺

2.2.1 FoxOs调控胰腺 β 细胞的胰岛素分泌

研究表明,小鼠胰腺 β 细胞中的胰岛素或IGF-I信号在胰岛素分泌中发挥重要作用。IRS2基因敲除导致小鼠高血压,并伴随胰岛素缺乏,以及外周组织和胰腺 β 细胞发育受损^[17]。 β 细胞特异性IR敲除小鼠,胰岛素分泌受损,导致渐进性葡萄糖耐受不良^[18]。 β 细胞特异性IGF-I受体敲除小鼠出现年龄依赖性葡萄糖耐受不良,并伴随葡萄糖和精氨酸

依赖性胰岛素释放的下降^[19]。核内 FoxOs 可诱导 IR 和 IRS2 基因的表达^[6], 这表明 FoxOs 可调控胰腺的胰岛素分泌功能。

2.2.2 FoxOs 调控胰腺 β 细胞增殖

FoxO1 在 β 细胞增殖中发挥重要作用。胰腺 β 细胞特性 3 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (Pdk1) 是一种 Ser-Thr 激酶, 可调节 PI3K 下游信号通路, 研究表明, Pdk1 可调节胰腺 β 细胞群存活^[20]。结构性 FoxO1 的 3 个 Akt 介导的磷酸化位点被丙氨酸取代, 位于核内无法被磷酸化。胰腺 β 细胞核内结构性 FoxO1 表达的转基因小鼠, Pdk1 的表达被抑制, 为外周组织胰岛素抵抗, β 细胞代偿性增殖被抑制, 导致早发性糖尿病^[9]。这种转基因突变体在 β 细胞超常增生模型中可抑制 β 细胞的繁殖。FoxO1 单倍剂量不足的 IRS2 敲除小鼠, Pdx1 基因表达增加, 导致 β 细胞逆转失败^[21]。而 FoxO1 单倍剂量不足的 β 细胞特异性 Pdk1 基因敲除小鼠, β 细胞数量显著增加, 并恢复葡萄糖稳态^[20]。这表明, FoxO1 是 IRS2/Pdk1 信号通路的下游分子, 并抑制胰岛素抵抗状态下 β 细胞的代偿性增殖。

2.2.3 FoxOs 调控胰腺 β 细胞的抗氧化损伤

FoxO1 与 β 细胞的抗氧化损伤功能有关, 但作用机制与前述不同。长期接触高浓度葡萄糖可引起 β 细胞功能退化 (葡萄糖毒性), 这可能是由于 β 细胞内葡萄糖浓度超过糖酵解能力, 出现慢性氧化应激的结果。近来研究发现 FoxO1 在保护 β 细胞功能衰竭中的一个新方式, 即过氧化氢诱导过氧化物形成, 胰岛 β TC-3 细胞 (一种胰岛 β 细胞瘤细胞系) 接触过氧化氢后, 可使 FoxO1 作用于核内早幼粒细胞白血病 (Pml) 蛋白, 并以 FoxO1 依赖性模式增加胰岛素 II (Ins2) 基因转录因子 MafA 的表达。MafA 具有 β 细胞特异性, 其在激活胰岛素基因启动子和产生胰岛素的过程中起重要作用。FoxO1 修饰之后被加上乙酰基, 并定位到 Pml 体上, 从而阻断了 FoxO1 的泛素化过程及其转录活性。接着, 乙酰化 FoxO1 蛋白在 Pml 体中组蛋白脱乙酰酶 (Sirt1) 的介导下进行去乙酰化反应, 诱导 FoxO1 依赖的转录过程和 FoxO1 的迅速降解。这个机制的存在, 使得 β 细胞在应对氧化损伤时得到有效保护^[22]。

2.3 骨骼肌

2.3.1 FoxOs 调控肌原细胞分化

IGF- I 与 PI3K/Akt 通路介导的肌原细胞分化

有关。IGF- I 受体基因定位突变使 IGF 信号失活, 导致肌肉发育不良^[23]。目前对 PI3K/Akt 的下游区域研究还不多。研究发现, FoxOs 在肌原细胞分化中发挥重要作用^[24]。在肌管分化和磷酸化时, C2C12 细胞中 FoxOs 蛋白表达降低。C2C12 细胞核内结构性 FoxO1 过度表达, 抑制肌原细胞向肌管分化。而 FoxO1 显性负相可在一定程度上缓解渥曼青霉素 (wortmannin) 介导的对 C2C12 细胞分化的抑制。在 P19 畸胎瘤细胞中, FoxO1 显性负相可增强肌原细胞的分化, 核内结构性 FoxO1 由于磷酸化位点被丙氨酸取代, 无法被磷酸化从而始终位于核内, 因此抑制肌原细胞分化。这些发现表明 FoxOs 与 IGF 依赖性肌原细胞分化密切相关。

2.3.2 FoxOs 调控骨骼肌发育

肌群质量受合成代谢和分解代谢的动态平衡调控, 肌肉肥大与蛋白质的合成增多有关, 而肌肉萎缩时蛋白质降解增强。IGF- I /PI3K/Akt 信号通路活性降低可引起肌肉萎缩^[25]。据研究, 肌肉萎缩盒 F 基因 (MAFbx) 和肌肉环状指 1 基因 (MuRF1) 与肌肉萎缩有关, 这 2 个基因使泛素与蛋白质底物结合, 敲除后小鼠肌肉质量减少, 并失去神经支配^[26]。这表明, IGF- I /PI3K/Akt 通路不但能激活蛋白质合成, 引起肌肉肥大, 而且能抑制 FoxOs 的活性, 抑制肌肉萎缩的激活。骨骼肌 FoxO1 转基因小鼠的肌肉萎缩, 质量减轻, 体重减轻, 骨骼肌体积与对照组比较缩小, 肌肉干燥, 并且颜色苍白^[27]。因此推测, FoxOs 可能是调控肌肉发育和肉品质的潜在调节因子。

2.4 胃肠道

胃肠道是营养物质消化和吸收的重要场所, 还具有免疫、内分泌和屏障等重要功能。动物出生后胃肠道迅速发育, 早期营养不良或宫内发育迟缓 (IUGR) 将导致肠道发育迟缓^[28]。哺乳动物胃肠道黏膜发育是上皮细胞凋亡和增殖的动态平衡过程, 胃肠道发育减缓, 是由于肠道隐窝细胞有丝分裂活性减少和肠上皮细胞凋亡增加所致^[29]。胰岛素、IGF- I 及其他生长因子在新生动物胃肠道中稳定存在, 对调控肠道发育发挥作用^[30]。胰岛素能够促进体外小鼠小肠上皮细胞的增生, 动物试验结果也表明, 口饲胰岛素可促进多种细胞包括肠上皮细胞在内的增生^[31], 促进胃肠道发育^[32]。IGF- I 可促进仔猪断奶时肠道发育, 减缓断奶应激^[33]。胰岛素或 IGF- I 是已知 FoxOs 信号通路的上游分子, 其

促进胃肠道发育的机制可能与 FoxOs 密切相关。研究发现, FoxOs 在猪肠道中大量表达^[34]。FoxOs 在猪肠道中的表达具有组织特异性和年龄特异性, 且主要发生在性成熟之后。研究表明, FoxO4 位于猪胃和肠各部黏膜层的细胞核上; FoxO3a 主要在空肠、结肠、盲肠和直肠固有层的细胞核中表达; FoxO1 在胃肠各部位都没有表达^[34]。细胞周期蛋白 E(cyclin E)和周期蛋白依赖性激酶 2(CDK2)的复合物 CyclinE-CDK2 为细胞从 G1 期进入 S 期的关键激酶复合物, 在细胞从 G1 期进入 S 期过程中起着至关重要的作用。FoxO4 的表达能够通过细胞周期调控因子(p27^{kip1})抑制 cyclinE/CDK2 的活性^[35], 使细胞周期止于 G1 期。B 细胞淋巴瘤因子-2(Bcl-2)家族是细胞凋亡的关键调节因子, 其抗凋亡和促凋亡成员协同作用, 促凋亡蛋白(Bim)是其重要成员。核内 FoxO3a 能诱导 p27^{kip1} 以及 Bim 的基因表达, 促进细胞凋亡。另外, 核内 FoxO3a 诱导 Bcl6 的聚集以及下游 cyclin D2 蛋白和 mRNA 水平^[36]。与 FoxO4 蛋白相比较, FoxO3a 在肠腺(intestinal gland)中没有表达, 这可能说明其与肠腺的腺体无关^[35]。研究 FoxOs 在胃肠道中的表达, 可为揭示治疗胃肠癌症和调控肠道发育的分子机制提供依据, 目前相关机制还需要进一步的深入研究。

3 小结

综上所述, 能量摄入不足或饥饿降低体内血糖和胰岛素水平, 使胰岛素作用下降, 导致细胞核内聚集 FoxOs。FoxOs 增加葡萄糖的产生, 减少胰岛素的分泌, 降低脂肪和肌肉的质量, 导致体内能量减少。人类能量摄入过多导致肥胖和胰岛素抵抗, FoxOs 过度表达可能会引起或加速胰岛素抵抗, 最终导致 2 型糖尿病和高脂血症。使 FoxOs 失活, 抑制这种恶性循环, 可能为治疗 2 型糖尿病和代谢综合征提供依据。同时, FoxOs 作为转录调节因子, 调控与细胞周期和细胞凋亡相关基因的表达, 来调控胰岛素敏感组织的发育, 这为我们研究肠道、胰腺、肝脏等组织的发育提供了新思路。转基因修饰小鼠, 如组织特性敲除或 FoxOs 转基因小鼠, 为我们提供了研究 FoxOs 调节机体代谢的有效方法。

参考文献:

[1] Weigel D, Jurgens G, Kuttner F, et al. The ho-

meotic gene fork head encodes a nuclear protein and is expressed in the terminal regions of the *Drosophila* embryo[J]. *Cell*, 1989, 57: 645-658.

- [2] Jacobs F M J, van der Heide L P, Wijchers P J E C, et al. FoxO6, a novel member of the FoxO class of transcription factors with distinct shuttling dynamics[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278: 33 959-33 967.
- [3] 王远孝, 王 恬. FoxO 转录因子的活性调节及对哺乳动物细胞进程的调控[J]. *生物技术通报*, 2009 (7): 31-34.
- [4] Brunet A, Kanai F, Stehn J, et al. 14-3-3 transits to the nucleus and participates in dynamic nucleocytoplasmic transport[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2002, 156: 817-828.
- [5] Brownawell A M, Kops G J, Macara I G, et al. Inhibition of nuclear import by protein kinase B (Akt) regulates the subcellular distribution and activity of the forkhead transcription factor AFX[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2001, 21: 3 534-3 546.
- [6] Nakae J, Oki M, Cao Y. The FoxO transcription factors and metabolic regulation[J]. *FEBS Letters*, 2008, 582: 54-67.
- [7] Ide T, Shimano H, Yahagi N, et al. SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signaling in the liver [J]. *Nature Cell Biology*, 2004, 6: 351-357.
- [8] O'Brien R M, Streeper R S, Ayala J E, et al. Insulin-regulated gene expression[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2001, 29: 552-558.
- [9] Nakae J, Biggs W H, 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]. *Nature Genetics*, 2002, 32: 245-253.
- [10] Zhang W, Patil S, Chauhan B, et al. FoxO1 regulates multiple metabolic pathways in the liver: effects on gluconeogenic, glycolytic, and lipogenic gene expression [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281: 10 105-10 117.
- [11] Altomonte J, Richter A, Harbaran S, et al. Inhibition of Foxo1 function is associated with improved fasting glycemia in diabetic mice[J]. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 2003, 285: E718-E728.
- [12] Samuel V T, Choi C S, Phillips T G, et al. Targeting foxo1 in mice using antisense oligonucleotide

- improves hepatic and peripheral insulin action[J]. *Diabetes*, 2006, 55: 2 042-2 050.
- [13] Herzig S, Long F, Jhala U S, et al. CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1[J]. *Nature*, 2001, 413: 179-183.
- [14] Yoon J C, Puigserver P, Chen G, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1[J]. *Nature*, 2001, 413: 131-138.
- [15] Altomonte J, Cong L, Harbaran S, et al. Foxo1 mediates insulin action on apoC-III and triglyceride metabolism[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2004, 114: 1 493-1 503.
- [16] Matsumoto M, Han S, Kitamura T, et al. Dual role of transcription factor FoxO1 in controlling hepatic insulin sensitivity and lipid metabolism [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116: 2 464-2 472.
- [17] Kubota N, Tobe K, Terauchi Y, et al. Disruption of insulin receptor substrate 2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory beta-cell hyperplasia[J]. *Diabetes*, 2000, 49: 1 880-1 889.
- [18] Kulkarni R N, Bruning J C, Winnay J N, et al. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes[J]. *Cell*, 1999, 96: 329-339.
- [19] Kulkarni R N, Holzenberger M, Shih D Q, et al. Beta-cell specific deletion of the Igf1 receptor leads to hyperinsulinemia and glucose intolerance but does not alter beta-cell mass[J]. *Nature Genetics*, 2002, 31: 111-115.
- [20] Hashimoto N, Kido Y, Uchida T, et al. Ablation of PDK1 in pancreatic beta cells induces diabetes as a result of loss of beta cell mass[J]. *Nature Genetics*, 2006, 38: 589-593.
- [21] Kitamura T, Nakae J, Kitamura Y, et al. The forkhead transcription factor Foxo1 links insulin signaling to Pdx1 regulation of pancreatic beta cell growth [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2002, 110: 1 839-1 847.
- [22] Kitamura Y I, Kitamura T, Kruse J P, et al. FoxO1 protects against pancreatic beta cell failure through NeuroD and MafA induction[J]. *Cell Metabolism*, 2005, 2: 153-163.
- [23] Coleman M E, DeMayo F, Yin K C, et al. Myogenic vector expression of insulin-like growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270: 12 109-12 116.
- [24] Hribal M L, Nakae J, Kitamura T, et al. Regulation of insulin-like growth factor-dependent myoblast differentiation by Foxo forkhead transcription factors[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2003, 162: 535-541.
- [25] Bodine S C, Stitt T N, Gonzalez M, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy *in vivo* [J]. *Nature Cell Biology*, 2001, 3: 1 014-1 019.
- [26] Sandri M, Sandri C, Gilbert A, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy [J]. *Cell*, 2004, 117: 399-412.
- [27] Kamei Y, Miura S, Suzuki M, et al. Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, downregulated type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279: 41 114-41 123.
- [28] Wang T, Huo Y J, Shi F X. Effects of intrauterine growth retardation on development of the gastrointestinal tract in neonatal pigs[J]. *Biology of the Neonate*, 2005, 88: 66-72.
- [29] Godlewski M M, Supecka M, Wolinski J, et al. Into the unknown—the death pathways in the neonatal gut epithelium[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2005, 56: 7-24.
- [30] Shen W H. Gastrointestinal stability and absorption of insulin in suckling pigs [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology*, 2000, 125: 389-401.
- [31] Shulman R J, Tvey D R, Sunitha L, et al. Effect of oral insulin on lactase activity, mRNA, and posttranscriptional processing in the newborn pig [J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1992, 14: 166-172.
- [32] 邹仕庚, 王 恬, 郑春田, 等. 胰岛素和酶解配方乳对初生仔猪胃肠道生长发育影响的研究[J]. *动物营养学报*, 2001, 13(1): 19-24.
- [33] 李 垚, 单安山, 李焕江, 等. 表皮生长因子和胰岛素样生长因子- I 对 21 日龄断奶仔猪胃和小肠发育的作用[J]. *动物营养学报*, 2005, 17(3): 44-49.
- [34] Zhou Z Q, Wang T, Pan L M, et al. FoxO4 is the main forkhead transcriptional factor localized in the

- gastrointestinal tracts of pigs[J]. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 2007, 8: 39-44.
- [35] Graff P, Amellem O, Seim J, et al. The role of p27 in controlling the oxygen-dependent checkpoint of mammalian cells in late G1 [J]. *Anticancer Research*, 2005, 25: 2 259-2 267.
- [36] de Fernández Mattos S, Essafi A, Soeiro I, et al. FoxO3a and BCR-ABL regulate cyclin D2 transcription through a STAT5/BCL6-dependent mechanism [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2004, 24: 10 058-10 071.

Regulation of FoxOs Transcription Factors on Body Metabolism

WANG Yuanxiao WANG Tian*

(College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Abstract: Forkhead Box O (FoxO) transcription factors play an important role in modulating metabolic functions. FoxOs, which are conserved beyond species and regulated by insulin signaling pathway, are usually expressed in insulin-sensitive tissues, such as liver, pancreas, skeletal muscle and gastrointestinal tract. In calorie restriction or starvation, FoxOs are present in nucleus of cells. They active transcription, increase hepatic gluconeogenesis, decrease insulin secretion, increase feed intake and cause degradation of skeletal muscle for supplying substrates of gluconeogenesis. While in the case of insulin resistance or excessive calorie intake, FoxOs are activated and lose the transcription activity. Also, FoxOs regulate the development of insulin-sensitive tissues by controlling cell differentiation, proliferation, and survival. In this paper, the metabolism and cell cycle related genes controlled by FoxOs in insulin-sensitive tissues and the consequently metabolic effects were reviewed. Further clarification of the function and mechanism of FoxOs in insulin-sensitive tissues will strengthen our understanding about tissues development and energy metabolism. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2010, 22(4): 811-816]

Key words: FoxOs; metabolism; insulin; insulin-sensitive tissues

* Corresponding author, professor, E-mail: tianwang@njau.edu.cn

(编辑 李一航)

征稿启事

经新闻出版总署批准(新出审字[2009] 481 号文件),由中国科学技术协会主管、中国畜牧兽医学会主办、李德发教授主编的英文期刊《*Journal of Animal Science and Biotechnology*(畜牧与生物技术杂志)》(CN 11-5967/S, ISSN 1674-9782)正式创刊。本刊从 2010 年 6 月开始出版,现面向国、内外畜牧科技与生物技术领域征集英文原创论文,征稿范围包括遗传育种、繁殖生理、生物技术、动物营养、饲料资源与饲料加工、生理生化、综述与评述。欢迎大家踊跃投稿!

期刊网站: <http://www.jastsci.org>; 投稿邮箱: xmzz@cau.edu.cn;

联系电话: 010-62732723 010-62734608