

FoxO 基因转录活性调控 及其对肉品质的影响

王 乐, 郭月英, 程海星, 张 静, 任 霆, 靳 焜*

(内蒙古农业大学食品科学与工程学院, 内蒙古呼和浩特 010018)

摘 要: FoxO 是 Fox (Forkhead Box) 转录因子家族的一个亚族, 是 INS/IGF-1 通路中关键的信号分子。FoxO1、FoxO3、FoxO4 作为 FoxO 家族主要成员, 通过多种方式调节骨骼肌的生长发育。FoxO 转录因子调控靶基因的表达、细胞周期进程及程序化死亡, 因此 FoxO 在成肌细胞增殖分化、肌纤维类型转化及脂肪沉积过程中发挥重要作用。本文综述了 FoxO 基因转录活性调节与骨骼肌发育的相关性, 着重介绍 FoxO 与肉质相关基因的相互联系, 以期为提高畜肉肉品质提供理论依据。

关键词: FoxO, 转录活性, 肉质

Regulation of the FoxO transcriptional activity and the affection to meat quality

WANG Le, GUO Yue-ying, CHENG Hai-xing, ZHANG Jing, REN Ting, JIN Ye*

(College of Food Science of Engineering, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China)

Abstract: FoxO is a subfamily of the Fox (Forkhead Box) family of transcription factors, which is a key signal molecule in INS/IGF-1 pathway. The main members of FoxO subfamily are FoxO1, FoxO3 and FoxO4, which regulate skeletal muscle development through various pathways. FoxO is a crucial regulatory factor during target gene expression, process of cell cycle and apoptosis, so FoxO plays an important role in myoblast proliferation and differentiation, the transformation of muscle fiber type, and fat deposition. In this paper, latest advances in correlation of skeletal muscle development and FoxO transcriptional activity were reviewed. The interrelation between FoxO and genes related to meat quality was highlighted, with the purpose of offering theoretic reference for improvement of meat quality.

Key words: FoxO; transcriptional activity; meat quality

中图分类号: TS201.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2015)13-0393-04

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2015.13.075

肉类是人类饮食中最重要的一类食物。肉类营养丰富, 味美, 主要的营养价值是提供蛋白质、脂肪及一些矿物质和维生素。羊肉作为全世界普遍的肉品之一, 肉质细嫩且具有多种营养价值。随着生活水平的逐渐提高, 人们对于羊肉的要求也从量上升为质的追求。饲养方式、营养水、宰前、宰后处理均会对肉质产生不同程度的影响。同时, 遗传因素的基因调控对肉质起着关键作用, 肉质性状的变异和肉类产品的质量一定程度上是由动物的遗传物质决定的。所以, 在控制其他肉质影响因素的基础上, 从分子生物水平探究相关基因调控肉质的机理, 将为改善肉质提供新的思路。

FoxO 家族转录调节因子, 作为 INS/IGF-1

(insulin/insulin-like growth factor 1) 信号通路中的关键分子, FoxO 家族的四个成员 FoxO1、FoxO3、FoxO4 和 FoxO6, 广泛存在于哺乳动物细胞中。现在已证明 FoxO 参与蛋白质的降解和合成, 参与调节骨骼肌的生长发育, 通过与 AMEK、mTORC1 和 NF- κ B 之间的相互作用来调节骨骼肌蛋白质含量的稳定^[1]。同时, FoxO 基因家族在成肌细胞增殖分化及肌纤维类型转化中发挥重要作用。因此, 认定 FoxO 转录因子的表达调控对肉品质的提高有重要作用。

针对 FoxO 转录因子与骨骼肌生长及肉品质的相关性, 已有大量研究, 但是研究对象集中于猪、牛及鼠。因此, FoxO 基因调控羊肉肉质机理有待进一步研究探讨。

收稿日期: 2014-10-23

作者简介: 王乐(1990-), 女, 研究生在读, 研究方向: 肉品科学。

* 通讯作者: 靳焜(1964-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 畜产品安全生产。

基金项目: 国家自然科学基金项目(31160330、31360393)。

1 FoxO 家族基因简介

1989年, Weigel等在果蝇中发现了第1个 Forkhead 基因^[2]。FoxO 转录因子是 Forkhead 家族中研究最深入的 O 亚家族, 现已确定 FoxO 蛋白及其各种结合物之间存在着物理的交互作用^[1]。FoxO1、FoxO3、FoxO4 和 FoxO6 是 FoxO 基因家族的四个成员, 其中 FoxO1、FoxO3 和 FoxO4 参与调控骨骼肌的生长发育, FoxO6 相关研究甚少。FoxO 家族成员功能都与 Insulin/PI3K/AKT 信号通路有关。FoxO 转录因子调控的下游靶基因功能广泛, 涉及细胞凋亡、细胞周期、糖代谢、细胞分化、肌萎缩、氧化应激反应、稳态、抗衰老、肿瘤抑制等^[3]。

1.1 FoxO 基因的结构特点

Fox 蛋白都有高度保守的 DNA 结合结构域, 这些 Fox DNA 结合结构域的三维结构高度保守, 十分像蝴蝶的形状, 含有螺旋-环-螺旋 (helix-loop-helix) 结构, 与两侧的环共同形成“翼状螺旋 (winged-helix)”结构域^[4]。FoxO 与 Fox 其他家族的不同之处在于 FoxO 蛋白在第 2 和第 3 个 α -螺旋之间有 5 个氨基酸的插入 (SNSSA), 所以 FoxO 基因高度保守。FoxO 的氨基酸序列中具有 3 个高度保守区, 包含 PKB 磷酸化基序。第一个磷酸化基序位于起始密码子之后, 第 2 个磷酸化基序位于 Fox 区, 第 3 个紧随 Forkhead 区^[5]。

1.2 FoxO 转录活性对骨骼肌发育的调控

大量研究证实, FoxO 蛋白的表达直接影响骨骼肌的生长发育, 还间接调控其它肌肉发育相关基因的表达, 从而调节骨骼肌的正常发育模式。在禁食期间骨骼肌中 FoxO1 调节碳水化合物分解来提供能量, 导致骨骼肌的萎缩和胰岛素抵抗^[6]。敲除小鼠 FoxO3 和 FoxO4 基因, 发现小鼠表现出严重的肌肉再生缺陷^[7]。Kamei Y 等人研究发现, 骨骼肌 FoxO1 转基因小鼠表现为肌肉萎缩, 质量减轻, 体重减轻, 骨骼肌体积与对照组比较缩小, 肌肉颜色苍白、干燥^[8]。肌肉发生萎缩基本上都涉及到上调肌肉特定的 atrogen-1 和 MuRF1 基因, 野生型且成型活化的 FoxO3 过度表达能提高 atrogen-1 和 MuRF1 启动子的活性及 mRNA 的表达^[9]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1) 信号活化能够引起骨骼肌肥大, FoxO 可以下调 mTORC1 信号, 调节骨骼肌蛋白质含量^[1]。在哺乳动物的非肌细胞中, FoxO1 活化间接激活 AMPK, 研究发现 AMPK 活性与肌糖原、己糖激酶、乳酸、肉的色泽、剪切力和熟肉率具有相关性, 进而影响肉羊宰后肌肉品质^[10-11]。转录因子 FoxO 与 NF- κ B 在骨骼肌发生损耗时被激活, 并且足以引起因肌肉停用而产生的肌萎缩。通过联合抑制 FoxO 与 NF- κ B 的转录活性会对肌肉萎缩基因表达产生影响^[12]。在小鼠成肌细胞中, Foxo3 在核质移位过程中抑制 SAPKS 酶, 并且通过激活泛素连接酶 Atrogen-1 的表达在肌肉萎缩过程中发挥重要作用^[13]。同时, FoxO 在调控细胞周期进程及细胞凋亡过程中发挥重要作用。FoxO 转录因子阻止细胞进入细胞周期, 这一过程是通过调控整个细胞周期介质进行的。

cyclinG2 能阻止细胞周期的进程, 有活性的 FoxO 会直接结合 cyclinG2 启动子增加其表达, 可以推断 FoxO 与 cyclin G2 在细胞周期的 G0 期有着密切的联系^[14]。FoxO 对细胞凋亡的调控, 主要通过 FasL 和 Bim 途径。在细胞核内 FoxO 转录因子可介导促凋亡蛋白 Bim、Fas 配体及死亡受体配体的表达, 进而导致细胞凋亡^[15]。

FoxO 的转录活性调控还包括翻译后修饰调控, 如磷酸化、乙酰化和泛素化修饰等。这一系列的翻译后修饰会影响 FoxO 转录因子在细胞内的定位、稳定性及 DNA 结合能力, 从而影响 FoxO 蛋白的功能。

FoxO 被证实有多个苏氨酸和丝氨酸磷酸化位点^[16]。生长因子失活时, FoxO 位于核内, 处于去磷酸化状态; 生长因子被激活时, FoxO 被磷酸化, 由细胞核转出到细胞质中而失活。哺乳动物在禁食、饥饿、胰岛素缺乏或胰岛素抵抗时, 体内 FoxO 脱磷酸化, 由细胞质转运至核内^[5]。骨骼肌 FoxO 核定位和转录活性受到 IGF-1/PI3K/PKB 信号和应激活化蛋白激酶的抑制^[17]。在骨骼肌中, FoxO 参与肌细胞融合及能量代谢调节等细胞进程^[18]。

反应原件结合蛋白 (CBP) 和 p300 蛋白 (CBP300) 是组蛋白乙酰转移酶, 在叉形头 DNA 结合区域能直接绑定和乙酰化 FoxO, 减小它与靶基因相互作用的能力^[1]。Chamberlain 用地塞米松处理培养肌管, 结果细胞水平的乙酰化 FoxO1 和 FoxO3 大量增长^[19], 表明 FoxO 的可逆乙酰化调节细胞的新陈代谢。

此外, FoxO 可依赖于 Akt 信号通路的泛素化修饰。在稳定表达 Akt 的前 B 淋巴细胞中, FoxO1 和 FoxO3 的泛素化水平升高, 并导致 FoxO1 和 FoxO3 的蛋白水平降低^[20]。FoxO3 可能通过多种方式激活泛素连接酶 MuRF-1, 敲除 MuRF-1 基因导致 FoxO3 失去激活作用^[21]。

因此, FoxO 可通过多种信号途径调控细胞周期及凋亡。伴随 FoxO 的磷酸化去磷酸化、可逆乙酰化及泛素化, 与 DNA 的解离与结合, 可以关闭或启动某些基因的表达。在不同条件下, FoxO 可以诱导产生不同的生理反应。

2 FoxO 与肉质相关性的研究进展

FoxO 转录因子在肌肉干细胞分化过程中起重要的调控作用。FoxO1 是 FoxO 所有的亚型中最主要的调控因子, 它在骨骼肌、肝脏、胰腺、白色脂肪和棕色脂肪以及下丘脑中表达极其显著, 并参与这些组织调控进而影响能量代谢^[1]。同时, FoxO1 是决定肌纤维类型的重要调控因子, 它与 FoxO3、FoxO4 共同作用, 能负调控骨骼肌的生成并对肌纤维类型基因的表达有调控作用, 而肌纤维类型则直接影响肌肉色泽、嫩度和肌内脂肪含量。因此, FoxO 家族可作为优秀的肉质候选基因。

近年来, 国内外有大量关于 FoxO1 对猪、鼠和牛骨骼肌生长调控的研究, 为我们后续研究 FoxO1 如何调控肉羊骨骼肌生长发育提供大量依据。研究显示, FoxO 基因调控与 MyHC (肌球蛋白重链基因)、

MRFs(生肌调节因子)及 MSTN(肌肉抑制生长素)存在密切联系,但调控机理尚未明确。

2.1 FoxO 调控 MyHC 影响肉品质

肌球蛋白重链(MyHC)是肌肉收缩的主要功能蛋白,它的基因表达是肌肉纤维类型划分的主要分子标记。肌球蛋白重链基因(MyHC)四种异构体由 MyHC I、MyHC II a、MyHC II b 和 MyHC II x 组成,分别控制四种对应类型的肌纤维。纤维直径、纤维数目与纤维类型是反映肌肉纤维特性的三个指标,前两者是决定肌肉产量的主要因素,纤维类型与肉质性状的品种差异、劣质肉品形成密切相关不同类型肌纤维的生长具有特异性,对肉品质有重要的影响^[22]。王玲等对牛进行基因表达量与性状相关性分析表明:FoxO1 基因与肌纤维面积呈显著负相关;FoxO3 基因表达量与肌纤维密度、肌纤维面积、肌纤维直径显著相关;FoxO4 基因表达量与肌纤维直径和肌纤维面积呈显著负相关^[23],由此推断 FoxO1、FoxO3 和 FoxO4 通过调控肌纤维性状对肉品质产生影响。MyHC I 基因控制表达的慢速氧化型肌纤维有助于增加肌肉的嫩度和多汁性,史新娥等成功构建了猪 FoxO1 基因 shRNA 干扰慢病毒载体,结果显示沉默 FoxO1 促进猪成肌细胞中 MyHC I mRNA 的表达,即 FoxO1 负调控骨骼肌的量和 I 型肌纤维基因的表达^[24]。

2.2 FoxO 调控 MRFs 影响肉品质

肌肉调节因子(MRFs)基因是控制骨骼肌生成的关键调节因子,编码 4 种肌肉特异性转录因子,分别是 MyoD、MyoG、Myf5 和 Myf6。FoxO 主要对 MyoD 和 MyoG 有调控作用。生肌决定因子(MyoD)对骨骼肌的形成和分化起主要作用,MyoD 缺失可导致成肌细胞的增殖和分化无法进行。MyoG 是唯一在所有骨骼肌细胞系中均可表达的基因,它正调控着骨骼肌卫星细胞向成熟肌细胞分化的过程,是唯一不可替代的生肌调节因子^[25]。研究表明,FoxO3 通过直接调控 MyoD 的表达参与肌肉干细胞的命运决定^[26]。Allen 等研究了 FoxO1 在大鼠、小鼠和 C2C12 细胞系(成肌细胞细胞系)中的表达变化,揭示 FoxO1 可能通过抑制 MyoD 表达来负调控骨骼肌的形成和发育,结果显示,FoxO1 负调控骨骼肌的量,阻碍骨骼肌生理功能的发挥^[27]。杨燕军等研究显示,在不同经济类型猪品种肌肉组织中,FoxO1 和 MyoD 基因 mRNA 的表达在肌肉发育中存在负相关,推测 FoxO1 在肌肉组织中的上调作用是造成 MyoD 基因 mRNA 表达降低的原因之一,进而抑制肌肉的发育和骨骼肌的量^[28]。史新娥等研究显示,FoxO1 可能通过下调 MyoD 和 Mef2C 抑制猪成肌细胞增殖与分化,通过 NFAT 和 Mef2C 调控肌纤维类型^[29]。之后,史新娥等用渥曼青霉素(wortmannin, WM)阻断 PI3K 信号通路,结果显示,去磷酸化的 FoxO1 抑制了猪骨骼肌卫星细胞的分化,使肌管形成延迟,并导致分化标志基因 MyoD、MyoG 的表达下降^[30]。Kitamura T 等人的研究也发现,在骨骼肌中敲除 FoxO1 基因后,MyoD 基因的表达会增加,并且肌纤维组成发生变化^[31]。

2.3 FoxO 调控 MSTN 影响肉品质

肌肉生长抑制素(MSTN)是一类重要的肌细胞分化负调控因子,它通过抑制 MyoD 家族成员转录活性负调控肌细胞的生长发育和分化。抑制 MSTN 基因的表达,使动物的肌肉量增加,获得胴体瘦肉率高的动物。在鼠 MSTN 启动子上也发现了一些 FoxO 盒,如 FoxO3 和 FoxO4 在骨骼肌内均表达,表明 FoxO 可激活 MSTN 启动子的活性^[32]。FoxO1 通过增强 MSTN 的表达而抑制肌肉生成,导致肌肉萎缩。用 C2C12 成肌细胞研究表明,在 MSTN 基因的启动子区含有 FoxO1 的结合位点,FoxO1 诱导 MSTN 基因表达是通过与 FoxO1 结合位点相作用,活化 MSTN 启动子。而将启动子的 FoxO1 结合位点进行突变,则 MSTN 的转录活性明显降低,从而降低 MSTN 对成肌细胞增殖的抑制作用^[27-28]。

此外,在对猪的研究中发现 FoxO1 在成脂细胞分化过程中发挥重要作用,FoxO1 的表达水平与脂肪沉积速率存在显著正相关^[33]。高脂喂养诱导的肥胖小鼠,FoxO1 的表达与活性均显著升高^[34]。表明 FoxO1 可能是成脂细胞分化过程的重要调控因子。小鼠在进食状态下肝脏中的 FoxO6 活性维持在一个较低的基础水平,而禁食可以显著诱导产生 FoxO6。喂养的肥胖或者 2 型糖尿病(T2D)小鼠肝脏中的 FoxO6 活性异常升高^[35]。表明 FoxO6 可能是动物体内参与肝脏胰岛素及葡萄糖代谢过程中的一个重要调节因素,推断其可能与动物肥胖有关,但相关研究还甚少。因此,FoxO 是调控肌肉生长发育和肉品质的潜在调节因子。

3 展望与小结

转录因子 FoxO 在动物的生长发育、细胞周期调节等方面都有重要的作用。FoxO 基因不仅参与骨骼肌和脂肪组织的代谢调控,而且抑制成肌细胞和前脂肪细胞的分化。羊肉因其肉质细嫩、味道鲜美、低胆固醇、高蛋白、人体必需的氨基酸丰富而深受广大消费者的青睐。在现代肉羊生产中,肉羊肌肉和脂肪的生长直接关系到肉的产量与质量。目前,针对羊 FoxO 基因的研究极少,所以,研究羊肉品质与 FoxO 基因的相关性具有重要意义。

FoxO 转录因子存在多种调控方式,与 MyHC、MRFs 及 MSTN 等肉质性状基因及其蛋白的表达密切相关,随着国内外对其相互作用机制的深入研究,几类基因如何共同影响肉品质的机理也将明确。因此,对 FoxO 基因表达量、蛋白表达量及基因的多态性进行系统研究,并建立与嫩度、肌肉脂肪含量、熟肉率、pH、色泽等肉质性状的相关性,进一步在分子水平探讨 FoxO 的转录调节机制,将为肉质性状的改善提供更科学的依据和更为广阔的思路。

参考文献

- [1] 朱宇旌,于治姣,张勇,等.FoxO 转录因子的活性调控及其对骨骼肌生长发育的调节[J].动物营养学报,2013,25(4):677-684.
- [2] Weigel D, Jürgens G, Küttner F, et al. The homeotic gene fork

head encodes a nuclear protein and is expressed in the terminal regions of the *Drosophila* embryo [J]. *Cell*, 1989, 57(4): 645-658.

[3] 王志刚, 谭盛葵. FoxO 基因肿瘤抑制作用研究进展[J]. 中华疾病控制杂志 ISTIC, 2013, 17(9).

[4] 尹杰, 易玉吟, 傅鑫, 等. Forkhead 转录因子调控干细胞的命运决定[J]. 中国细胞生物学学报, 2012, 12:3.

[5] 崔旻, 赵勇. FoxO 转录因子[J]. 中国生物工程杂志, 2004, 24(3):40-43.

[6] Kousteni S. FoxO1, the transcriptional chief of staff of energy metabolism[J]. *Bone*, 2012, 50(2):437-443.

[7] Hu P, Geles K G, Paik J H, et al. Codependent activators direct myoblast-specific MyoD transcription[J]. *Developmental cell*, 2008, 15(4):534-546.

[8] Kamei Y, Miura S, Suzuki M, et al. Skeletal muscle FoxO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated Type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(39):41114-41123.

[9] Romanello V, Guadagnin E, Gomes L, et al. Mitochondrial fission and remodelling contributes to muscle atrophy[J]. *The EMBO journal*, 2010, 29(10):1774-1785.

[10] Chen C C, Jeon S M, Bhaskar P T, et al. FoxOs inhibit mTORC1 and activate Akt by inducing the expression of Sestrin3 and Rictor[J]. *Developmental cell*, 2010, 18(4):592-604.

[11] 宋晓彬, 袁倩, 刘树军, 等. 不同月龄和部位羊肉中一磷酸腺苷激活蛋白激酶活性与肉品质的关系[J]. 食品科学, 2014(11):4.

[12] Reed S A, Senf S M, Cornwell E W, et al. Inhibition of I κ B kinase alpha (IKK α) or IKKbeta (IKK β) plus forkhead box O (FoxO) abolishes skeletal muscle atrophy[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2011, 405(3):491-496.

[13] Clavel S, Siffroi-Fernandez S, Coldefy A S, et al. Regulation of the intracellular localization of FoxO3a by stress-activated protein kinase signaling pathways in skeletal muscle cells[J]. *Molecular and cellular biology*, 2010, 30(2):470-480.

[14] 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.

[15] 徐玲, 周爱玲, 赵敏. Toll 样受体 4 通过 Akt/FoxO3a/Bim 信号通路参与海马神经元凋亡[J]. 生理学报, 2014, 66(3):315-322.

[16] Birkenkamp K U, Coffer P J. FoxO transcription factors as regulators of immune homeostasis; molecules to die for? [J]. *The Journal of Immunology*, 2003, 171(4):1623-1629.

[17] 钟茜, 邓宇斌. FoxO1 转录因子及其翻译后修饰的生物学意义[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2010, 26:203-208.

[18] Gross D N, van den Heuvel A P J, Birnbaum M J. The role of FoxO in the regulation of metabolism[J]. *Oncogene*, 2008, 27(16):2320-2336.

[19] Chamberlain W, Gonnella P, Alamdari N, et al. Multiple muscle wasting-related transcription factors are acetylated in

dexamethasone-treated muscle cells[J]. *Biochemistry and Cell Biology*, 2012, 90(2):200-208.

[20] Plas D R, Thompson C B. Akt activation promotes degradation of tuberin and FoxO3a via the proteasome[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(14):12361-12366.

[21] 达志峰, 贾英伟, 丁洁, 等. RNA 干涉介导大鼠成肌细胞系 L6 中 MuRF-1 与 FoxO3a 基因表达变化的研究[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2013, 3(2):29-34.

[22] 门小明, 邓波, 徐子伟, 等. 猪肌肉纤维类型组成差异相关的能量代谢, 蛋白质组与基因表达谱分析[J]. 中国畜牧兽医学动物营养学会第十一次全国动物营养学术研讨会论文集, 2012.

[23] 王玲. 普通牛 FoxO1, FoxO3, FoxO4 基因的克隆, 表达及其对肉质性状的遗传效应分析[D]. 雅安: 四川农业大学, 2010.

[24] 史新城, 郑雪莉, 刘月光, 等. 慢病毒介导 shRNA 干扰 FoxO1 促进猪成肌细胞中 MyHC I 的表达[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2011, 27(6):582-588.

[25] 李硕, 郝斐, 吴海青, 等. 山羊 MyoG 启动子的克隆和活性检测[J]. 中国农业科学, 2014(5):984-994.

[26] Hu P, Geles K G, Paik J H, et al. Codependent activators direct myoblast-specific MyoD transcription[J]. *Developmental cell*, 2008, 15(4):534-546.

[27] Allen D L, Unterman T G. Regulation of myostatin expression and myoblast differentiation by FoxO and SMAD transcription factors[J]. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 2007, 292(1):C188-C199.

[28] 杨燕军, 白亮, 庞卫军, 等. 猪 FoxO1 基因 cDNA 部分序列的克隆及其组织表达[J]. 畜牧兽医学报, 2007, 38(11):1143-1148.

[29] 史新城, 庞卫军, 张辉, 等. FoxO1 在猪成肌细胞增殖分化及肌纤维类型转化中的作用及机理研究[J]. 第四届中国畜牧科技论坛论文集, 2009.

[30] 史新城, 吴国芳, 宋子仪, 等. 阻断 PI3K/AKT 通路通过激活 FoxO1 抑制猪骨骼肌卫星细胞分化[J]. 中国农业科学, 2014(1):154-160.

[31] Kitamura T, Kitamura Y I, Funahashi Y, et al. A FoxO/Notch pathway controls myogenic differentiation and fiber type specification[J]. *The Journal of clinical investigation*, 2007, 117(9):2477-2485.

[32] 高飞. 猪 Myostatin 基因敲除及转录调控的研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2013.

[33] Liu Y, Wang Y, Shan T, et al. The tissue-specific and developmental expression patterns of the forkhead transcription factor FoxO1 gene in pigs[J]. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 2008, 17(2):182.

[34] 缪洪明. FoxO1 及 CGI-58 在肥胖慢性炎症与胰岛素抵抗中的作用[D]. 重庆: 第三军医大学, 2012.

[35] Kim D H, Zhang T, Lee S, et al. FoxO6 in glucose metabolism (FoxO6 在葡萄糖代谢中的作用)[J]. *Journal of diabetes*, 2013, 5(3):233-240.