

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.047

FOXOs 转录因子生物学功能的研究进展 *

周 骅 曹新生 胡泽兵 王 瀚 王艺璇 张 舒[△]

(第四军医大学航空航天生物动力学教研室 陕西 西安 710032)

摘要:FOX 家族是一组结构高度保守的转录因子,其功能及分子机制已逐步成为免疫学、遗传学、医学以及肿瘤学领域的研究热点。FOX 蛋白家族有 19 个亚族,FOXOs 是 FOX 家族的重要成员,其包含 FOXO1、FOXO3a、FOXO4 以及 FOXO6 四种转录因子,分别表达于不同的组织器官。FOXOs 与细胞发育及代谢密切相关,参与氧化应激、DNA 修复、细胞周期调控、细胞凋亡与自噬等众多细胞生理过程,在癌症、骨质疏松、心血管疾病、神经组织退化等多种年龄相关性疾病的发生及发展过程中也发挥着重要的作用,对其功能及分子调控机制的研究可为防治年龄相关性疾病提供新的思路。本文就 FOXO 家族的活性调节及其在细胞氧化应激、细胞周期及凋亡方面的最新进展做一综述。

关键词:FOXOs; 活性调节; 周期; 凋亡; 氧化应激

中图分类号:Q255; Q593 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)01-185-04

Advances in the Researches of the Biological Function of Transcription Factors FOXOs*

ZHOU Hua, CAO Xin-sheng, HU Ze-bing, WANG Han, WANG Yi-xuan, ZHANG Shu[△]

(Department of Aerospace Biodynamics, FMMU, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: FOX family is a highly conserved transcription factor in structure, its function and molecular mechanism has gradually become a hot topic in the field of immunology, genetics, medicine and oncology. FOX transcription factor family has 19 subfamilies. FOXOs are important members of the FOX family, which contain FOXO1, FOXO3a, FOXO4 and FOXO6. These transcription factors respectively express in different tissues and organs. FOXOs are closely related with cell development and metabolism, participating in many cellular physiological processes such as oxidative stress, DNA repair, cell cycle regulation, cell apoptosis and autophagy. FOXOs also play a key role in the development of cancer, osteoporosis, cardiovascular disease, nerve tissue degradation and many other age-related diseases. The study of their function and molecular regulation mechanism can provide new ideas for the prevention and treatment of age-related diseases. In this review, we will discuss the recent advances in the researches of transcription factors FOXOs and their activity regulation, cell oxidative stress, cell cycle and apoptosis.

Key words: FOXOs; Activity regulation; Cell cycle; Apoptosis; Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC): Q255; Q593 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-185-04

前言

叉头框蛋白(Forkhead Box Protein, FOX)家族名称最初来自 Weigel 等对异常头果蝇突变体的研究^[1]。FOX 家族包括各种各样的转录因子,目前 FOX 家族有 100 多个成员被发现,命名从 FOXA 到 FOXS^[2]。FOX 蛋白具有一个高度保守的 DNA 结构域,该结构域由 3 个 α 螺旋,3 个 β 折叠,一个环状结构和 C 末端组成。FOXO 属于 FOX 超家族中的 "O" 家族,由于 FOXO 转录因子中 DNA 结合结构域序列的不同,FOXO 形成了 FOX 家族最多多样化的亚家族。FOXO 转录因子家族从线虫到哺乳动物都稳定表达,无脊椎动物的基因组中含有一个 FOXO 基因,而哺乳动物则含有四个 FOXO 基因:FOXO1(FKHR)、FOXO3

(FKHRL1)、FOXO4(AFX)及 FOXO6。FOXO1 高表达于脂肪组织、心、脾、脑,FOXO3a 主要表达于骨骼肌、心肌、神经元,FOXO4 高表达于心肌,FOXO6 仅表达在脑的特定区域^[3]。外部刺激可通过多种方式影响 FOXOs 的活性,包括 FOXOs 的磷酸化、乙酰化、泛素化等。这些翻译后调控通过改变 FOXOs 的蛋白水平、细胞定位、DNA 结合活性和转录活性从而调控 FOXOs 的作用的发挥。FOXOs 转录因子作用复杂多样,涉及许多重要的细胞过程,包括氧化应激、细胞代谢、DNA 修复、细胞周期阻滞、参与细胞凋亡和自噬等。在许多年龄相关疾病如癌症、心血管疾病、骨质丢失、神经组织退化等疾病的发展过程中也发挥着重要的调控作用^[4]。因此,进一步研究 FOXOs 的功能对于基础医学以及临床医学都有着重要的意义。目前对于 FOXO 家族

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31570939;81471815;31170889)

作者简介:周骅(1989-),女,硕士研究生,主要研究方向:航空航天医学,电话:13659249312, E-mail: krinazhou@163.com

[△] 通讯作者:张舒(1972-),男,博士,教授、博士生导师,主要研究方向:航空航天医学,电话:029-84774811, E-mail: shuzhang@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2016-04-25 接受日期:2016-05-09)

的功能及作用机制的认识尚处于初步阶段, 本文将就近年来 FOXOs 家族的研究进展及其在细胞的周期, 凋亡以及氧化应激过程中发挥的作用进行综述。

1 FOXOs 的活性调节

FOXOs 的活性受到多方面的调控, 包括基因表达水平、翻译后修饰、蛋白质-蛋白质相互作用等方面。转录后修饰是调控 FOXOs 活性的最主要的方式, 主要包括三类: 磷酸化、乙酰化和泛素化。修饰位点主要位于 FOXOs 与 FOXO-DBD 的 C-端。这些转录后修饰改变 FOXOs 与 DNA 结合的稳定性、入核及出核状态, 同时也改变其对特定靶基因的转录活性^[9]。

1.1 FOXOs 磷酸化后活性降低

FOXOs 能被 AKT、SGK、生长因子激活蛋白激酶酪蛋白激酶等多种蛋白激酶磷酸化, 这些蛋白激酶的共同特点是都能在有些磷酸化位点将 FOXOs 磷酸化, 使磷酸化 FOXOs 蛋白转移出核, 失去转录活性。AKT 和 SGK 是 PI3K 通路下游的重要因子。Zhang 等研究发现, AKT/SGK 蛋白激酶在 Thr32、Ser253 以及 Ser315 位点可将 FOXO3 磷酸化, 在 Ser256 位点可将 FOXO1 磷酸化^[6,7]。这些位点的磷酸化使 FOXOs 与 DNA 亲和力下降, 与 14-3-3 蛋白的结合力增强, 从而介导 FOXOs 蛋白从细胞核转移到细胞质, 并导致其转录活性降低从而影响 FOXOs 依赖基因的表达^[8]。Yuan 等研究发现, 生长因子激活蛋白激酶酪蛋白激酶 1 以及其他细胞外信号调节激酶, 同样能使 FOXOs 蛋白磷酸化并使其转移至细胞质失去转录活性^[9,10]。

1.2 FOXOs 磷酸化后活性增强

JNK、MST、p38、AMPK、CDK2 等蛋白激酶则具有相反的作用, 这些激酶可磷酸化胞浆中的 FOXOs, 导致 FOXOs 发生核转位, 并进而激活 FOXOs 下游靶基因的表达^[11]。Yuan 等研究发现, JNK 可在 Thr447 与 Thr451 位点将 FOXO4 磷酸化, 使其从细胞浆转移到细胞核; 同时还可以磷酸化 14-3-3 蛋白, 使 FOXO4 与 14-3-3 蛋白分离, 从而进一步促进 FOXO4 的核转位。MTS1 也可以分别磷酸化 FOXO1 Ser 112 和 FOXO3 Ser207, 阻止 14-3-3 蛋白与 FOXOs 结合, 增加 FOXOs 转录活性^[8]。

1.3 FOXOs 乙酰化后活性降低

FOXOs 的乙酰化是通过组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶调控的。CBP/p300 是 FOXOs 乙酰化的关键酶。氧化应激能引起 CBP 对 FOXO1 的 Lys242、Lys245 及 Lys262 位点, FOXO3 的 K242、K259 等位点以及 FOXO4 的 K186、K189 乙酰化修饰, 影响 FOXOs 与 DNA 的亲合性, 使 FOXOs 在细胞质聚集。通常乙酰化会影响 FOXOs 与 DNA 的亲合性, 而去乙酰化则会提高这种亲合性^[5,12]。Kim 等研究发现 FOXOs 蛋白的乙酰化是可逆的, Sirt1 可分别与 FOXO1、FOXO3a、FOXO4 蛋白结合, 特异性脱去 FOXOs 的乙酰基, 从而上调 FOXOs 蛋白与特定靶基因的 DNA 结合能力并增加其转录活性^[13]。

1.4 FOXOs 单泛素化活性增强, 多泛素化活性降低

FOXOs 蛋白还可以发生单泛素化或者多泛素化修饰。FOXOs 的单链泛素化使 FOXOs 入核, 增加其转录活性。Brenkman 等研究发现, 在 FOXO4 的 K199 和 K211 赖氨酸位

点的单链泛素化, 可促进 FOXO4 的入核及其转录活性^[14]。多泛素化修饰则导致 FOXOs 的活性降低。在生长因子或胰岛素作用下, E3 泛素连接酶 Skp2 过表达, Akt 介导 FOXO1 Ser256 位点发生磷酸化, 为 Skp2 提供结合位点, Skp2 引起 FOXO1 蛋白质发生多泛素化修饰从而使 FOXO1 降解^[15]。

近年来的大量研究已发现, 不同的 FOXOs 蛋白翻译后的修饰各有特点, 而且不同形式的修饰之间也存在交叉作用。然而翻译后修饰调控 FOXOs 功能变化的具体作用机制仍存在诸多未知因素, 有待进一步研究。

2 FOXOs 与氧化应激

氧化应激是指细胞氧化系统与抗氧化系统作用失衡, 在细胞“解毒”作用降低时大量 ROS 堆积在细胞内无法被清除导致机体发生氧化应激反应而造成组织细胞损伤。在生理情况下 FOXOs 蛋白在细胞内最重要的一个作用就是诱导抗氧化基因的表达, 对抗细胞氧化应激反应。然而细胞内 ROS 水平的改变也会通过影响 FOXOs 蛋白的转录后修饰影响其核定位, 反馈性调控 FOXOs 蛋白的活性。

2.1 FOXOs 抗氧化应激作用

在保护机体抵抗氧化应激方面, FOXOs 蛋白发挥着重要的作用。过高或者过低水平的 ROS 均会导致细胞功能受损, 维持细胞内 ROS 的动态平衡有助于预防年龄相关疾病的发生。研究证实 FOXOs 因子可通过提高细胞的抗氧化能力从而减缓癌症, 心血管疾病, 骨质疏松等年龄相关疾病的发展^[16-18]。过表达 FOXO3a 能够通过激活 MnSOD、过氧化氢酶等抗氧化酶调节氧化应激水平, 防止氧化应激损伤细胞^[4]。抑制 FOXOs 因子将会引起细胞内 ROS 累积^[17,19,20], 在缺乏 FOXO3a 的造血干细胞, ROS 水平也出现升高现象^[21]。在白癜风患者体内, 由于 FOXO3a 缺乏导致抗氧化酶减少, 使 ROS 在细胞内累积导致皮肤色素脱失^[19]。

2.2 氧化应激水平对 FOXOs 的调节

细胞内氧化应激水平的改变, 也会反馈影响 FOXOs 的活性变化。Yamaguchi 等研究发现, 在小鼠皮肤成纤维细胞, 碘导致细胞内 ROS 水平升高使 FOXO1、FOXO3a 停留在细胞核中, 增加 FOXOs 的转录活性^[22]。ROS 还能促进 FOXOs 的翻译后修饰包括磷酸化、泛素化、乙酰化/脱乙酰。Brenkman 等研究发现, 在氧化应激状态下, MDM2 会使 FOXO4 发生单泛素化, 并增强其转录活性^[14]。此外, ROS 可提高组蛋白乙酰转移酶即 p300/CBP 与 FOXOs 的相互作用, 增加 FOXOs 的乙酰化。肿瘤学研究表明, 氧化应激作用能促进 FOXO1 乙酰化, 并通过转录方式影响下游靶基因的表达, 从而抑制肿瘤生长^[23]。

3 FOXOs 与细胞周期

细胞周期的调控是通过有序激活丝氨酸-苏氨酸激酶家族也称为细胞周期依赖性激酶(CDKs)实现的。CDK 在细胞周期不同阶段的活化状态则主要受到 CDK 抑制剂(CIKs)的调控。CIKs 由 CIP/KIP 家族和 INK4 家族组成, 通过阻断 cyclin-CDK 复合物的活性介导细胞周期阻滞。FOXOs 通过调控 CIKs 的多种重要组成因子从而发挥细胞周期调节作用。

3.1 FOXOs 上调 CIP/KIP 家族调控细胞周期

FOXOs 的主要作用之一是通过上调多种细胞周期抑制基因使细胞周期阻滞在 G1/S 期。近期研究表明,CDKI P21WAF1/CIP1 和 p27Kip1 是参与 FOXOs 介导细胞周期停滞的重要中介。FOXO1、FOXO3a 可激活 P21WAF1/CIP1 和 p27Kip1 启动子,诱导细胞周期阻滞^[24-26],肿瘤是严重威胁人类健康的疾病,肿瘤的发生于细胞周期有着极为密切的联系。在肝癌细胞,沉默内源性 SAM68 可以通过激活 FOXOs 上调 P21WAF1/CIP1 和 p27Kip1 阻断 G1 至 S 期转换使肝癌细胞周期停滞,从而抑制肝癌细胞的细胞增殖^[27]。对抗癌药物 Butein 的作用机制的研究中发现其是通过激活 FOXO3a,上调细胞周期抑制基因 p27Kip1,从而使急性淋巴细胞周期停滞,抑制急性淋巴细胞癌的发展^[25]。

3.2 FOXOs 上调 INK4 家族调控细胞周期

FOXOs 还能通过上调 INK4 家族蛋白如 p15 和 p19 调控细胞周期^[28]。INK4 家族的蛋白(p16,p15,p18,p19)可特异性结合并抑制 CDK4/6,从而调控细胞周期^[29]。研究表明在 293T 以及 HepG2 细胞,FOXOs 通过调控 p15 和 p19 的转录从而阻滞细胞周期,使细胞周期停留在 G1 期^[30]。FOXOs 可通过上调细胞周期抑制基因 p21WAF1/CIP1、p27Kip1 以及 INK4 家族蛋白使细胞周期停滞,抑制细胞增殖。FOXOs 对多种细胞周期抑制基因的调控作用为临床治愈肿瘤等增生性疾病提供了新的治疗思路,未来可以通过靶向药物在肿瘤细胞中提高 FOXOs 的水平从而达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。

4 FOXOs 与细胞凋亡

凋亡是指细胞在发育过程中或某些因素作用下,由基因或其产物调控而发生的一种程序性细胞死亡。一般为单个细胞的死亡。细胞凋亡普遍存在,在生理及病理状态下均可发生。细胞凋亡过多或者过少均可引起疾病发生。研究表明,FOXOs 在机体不同状态下的细胞凋亡过程中发挥了重要的调控作用。FOXOs 既可能发挥促进细胞凋亡的作用,又可能抑制细胞凋亡的发生,这种看似矛盾的调控作用与机体功能状态,细胞种类和 FOXOs 的激活方式等都密切相关。

4.1 FOXOs 促进的细胞凋亡

Bcl-2 家族成员能调控细胞凋亡,其包含促凋亡和抑凋亡两种成员。其中 Bim 能引起细胞的凋亡^[31]。在造血细胞生长因子缺乏时,FOXOs 能介导 Bim 表达引起细胞凋亡。FOXO3a 可直接诱导前凋亡基因 Bim 的表达和转录,调节细胞凋亡^[32,33]。

FOXOs 还可以通过提高促凋亡因子如 FasL 和 TRAIL 基因的转录调控细胞凋亡^[34]。FOXO3a 能与 FasL 基因启动子结合,诱导由 FasL 启动子引起的基因表达,FasL 与 Fas 结合后会产生一系列凋亡的级联效应。在 HepG2 及 MCF-7 细胞,沉默 FOXO3a 可抑制 gAcrp 介导的 caspase-3/7 及 FasL 的表达使细胞凋亡减少^[35]。此外,FOXO1 和 FOXO3 在前列腺癌细胞中过度表达,导致 TRAIL 表达增高引起癌细胞凋亡增加。在肝星状细胞中 FOXO1、FOXO3a 去磷酸化增高,引起 FOXO1、FOXO3a 在细胞核中积累,从而促进了 TRAIL 诱导的细胞凋亡^[36]。

4.2 FOXOs 抑制的细胞凋亡

Ambrogini 等研究发现,过表达 FOXO3 可导致小鼠的骨

形成率和成骨细胞的数量增加,成骨细胞凋亡减少。实验发现 FOXO3 通过降低氧化应激,可促进成骨细胞的生存。当缺乏 FOXO3 时,成骨细胞凋亡增加,成骨细胞的数量减少,骨形成率降低,骨量降低。在同一模型中,FOXOs 在减少小鼠造血干细胞凋亡的同时,胸腺细胞及内皮细胞凋亡减少,肝细胞凋亡也减少^[37]。Tothova 等研究发现,条件性删除成年小鼠造血系统中的 FOXO1、FOXO3 以及 FOXO4 可增加小鼠造血干细胞的凋亡^[38]。

在不同因素刺激下 FOXOs 对凋亡产生不同的影响,而这种动态变化是机体维持正常生理功能,发挥对抗疾病保护机制的重要途径。这种平衡机制一旦被破坏将会导致疾病的发生,深入研究 FOXOs 影响细胞凋亡的生物学机制对临床疾病的治疗具有重要意义。

5 小结与展望

FOXO 家族成员广泛表达于各个组织器官中,参与机体细胞的众多生理过程,在多种年龄相关疾病的发生及发展过程中也发挥着重要的作用,对 FOXOs 的功能及其分子机制的研究对于肿瘤治疗,年龄相关性疾病如老年性骨质疏松、神经组织退化性疾病和心血管疾病的防治等都有着潜在的临床应用价值。目前对于 FOXO 家族的功能及作用机制的认识尚不够全面,本文结合国内外最新研究成果对 FOXOs 家族的基础和临床应用研究进展做了全面的总结,今后应该进一步探究其在癌症,心血管疾病,骨质疏松等方面活性调控的精确机制,特别是弄清楚 FOXO 家族在氧化应激状态下的作用特点,深入研究 FOXO 家族通过影响细胞周期抑制肿瘤细胞增殖的作用途径,揭示 FOXO 家族对细胞凋亡的影响作用机制,为最终促进人类的健康提供新的方法和手段。

参考文献(References)

- [1] Weigel D, Jurgens G, Kuttner 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
- [2] Genin EC, Caron N, Vandenbosch R, et al. Concise review: forkhead pathway in the control of adult neurogenesis[J]. Stem Cells, 2014, 32(6): 1398-1407
- [3] Eelen G, Verlinden L, Maes C, et al. Forkhead box O transcription factors in chondrocytes regulate endochondral bone formation [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, [Epub ahead of print]
- [4] Martins R, Lithgow GJ, Link W. Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity[J]. Aging Cell, 2016, 15(2): 196-207
- [5] Tsai KL, Sun YJ, Huang CY, et al. Crystal structure of the human FOXO3a-DBD/DNA complex suggests the effects of post-translational modification[J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35(20): 6984-6994
- [6] Bumke-Vogt C, Osterhoff MA, Borchert A, et al. The flavones apigenin and luteolin induce FOXO1 translocation but inhibit gluconeogenic and lipogenic gene expression in human cells [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104321
- [7] 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 bind-

- ing[J]. J Biol Chem, 2002, 277(47): 45276-45284
- [8] Xie Q, Chen J, Yuan Z. Post-translational regulation of FOXO[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2012, 44(11): 897-901
- [9] Yuan Z, Lehtinen MK, Merlo P, et al. Regulation of neuronal cell death by MST1-FOXO1 signaling. J Biol Chem [J]. 2009, 284(17): 11285-11292
- [10] Lehtinen MK, Yuan Z, Boag PR, et al. A conserved MST-FOXO signaling pathway mediates oxidative-stress responses and extends life span[J]. Cell, 2006, 125(5): 987-1001
- [11] Tikhonovich I, Cox J, Weinman SA. Forkhead box class O transcription factors in liver function and disease [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(Suppl 1): 125-131
- [12] Lalmansingh AS, Karmakar S, Jin Y, et al. Multiple modes of chromatin remodeling by Forkhead box proteins[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1819(7): 707-715
- [13] Kim HN, Han L, Iyer S, et al. Sirtuin1 Suppresses Osteoclastogenesis by Deacetylating FoxOs[J]. Mol Endocrinol, 2015, 29(10): 1498-1509
- [14] Brenkman AB, de Keizer PL, van den Broek NJ, et al. Mdm2 induces mono-ubiquitination of FOXO4[J]. PLoS One, 2008, 3(7): e2819
- [15] Huang H, Regan KM, Wang F, et al. Skp2 inhibits FOXO1 in tumor suppression through ubiquitin-mediated degradation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(5): 1649-1654
- [16] Kim J, Ishihara N, Lee TR. A DAF-16/FoxO3a-dependent longevity signal is initiated by antioxidants[J]. Biofactors, 2014, 40(2): 247-257
- [17] Hou YQ, Yao Y, Bao YL, et al. Juglanthraquinone C Induces Intracellular ROS Increase and Apoptosis by Activating the Akt/Foxo Signal Pathway in HCC Cells[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016(1): 4941623
- [18] Hou L, Chen J, Zheng Y, et al. Critical role of miR-155/FoxO1/ROS axis in the regulation of non-small cell lung carcinomas [J]. Tumour Biol, 2015[Epub ahead of print]
- [19] Ozel TU, Tekin NS, Edgunlu TG, et al. The association of Foxo3a gene polymorphisms with serum Foxo3a levels and oxidative stress markers in vitiligo patients[J]. Gene, 2014, 536(1): 129-134
- [20] Zhang S, Zhao Y, Xu M, et al. FoxO3a modulates hypoxia stress induced oxidative stress and apoptosis in cardiac microvascular endothelial cells[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80342
- [21] Ahn JS, Li J, Chen E, et al. JAK2V617F mediates resistance to DNA damage-induced apoptosis by modulating FOXO3A localization and Bcl-xL deamidation[J]. Oncogene, 2015[Epub ahead of print]
- [22] Yamaguchi Y, Madhyastha H, Madhyastha R, et al. Arsenic acid inhibits proliferation of skin fibroblasts, and increases cellular senescence through ROS mediated MST1-FOXO signaling pathway [J]. J Toxicol Sci, 2016, 41(1): 105-113
- [23] Zhao Y, Yang J, Liao W, et al. Cytosolic FoxO1 is essential for the induction of autophagy and tumour suppressor activity [J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(7): 665-675
- [24] Sengupta A, Kalinichenko VV, Yutzey KE. FoxO1 and FoxM1 transcription factors have antagonistic functions in neonatal cardiomyocyte cell-cycle withdrawal and IGF1 gene regulation [J]. Circ Res, 2013, 112(2): 267-277
- [25] Tang YL, Huang LB, Lin WH, et al. Butein inhibits cell proliferation and induces cell cycle arrest in acute lymphoblastic leukemia via FOXO3a/p27kip1 pathway[J]. Oncotarget, 2016[Epub ahead of print]
- [26] Kops GJ, Medema RH, 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
- [27] Zhang T, Wan C, Shi W, et al. The RNA-binding protein Sam68 regulates tumor cell viability and hepatic carcinogenesis by inhibiting the transcriptional activity of FOXOs [J]. J Mol Histol, 2015, 46 (6): 485-497
- [28] Ho WC, Pikor L, Gao Y, et al. Calpain 2 regulates Akt-FoxO-p27 (Kip1) protein signaling pathway in mammary carcinoma [J]. J Biol Chem, 2012, 287(19): 15458-15465
- [29] Wesierska-Gadek J, Maurer M, Zulehner N, et al. Whether to target single or multiple CDKs for therapy? That is the question [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(2): 341-349
- [30] Nakayama M, Inoue T, Naito M, et al. Attenuation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway by Porphyromonas gingivalis gingipains RgpA, RgpB, and Kgp [J]. J Biol Chem, 2015, 290(8): 5190-5202
- [31] Zhong SR, Li CY, Sung TC, et al. Evidence for an Induced-fit Process Underlying the Activation of Apoptotic BAX by an Intrinsically Disordered Bim BH3 Peptide [J]. J Phys Chem B, 2016, 120 (10): 2751-2760
- [32] Wang J, Liu S, Yin Y, et al. FOXO3-mediated up-regulation of Bim contributes to rhin-induced cancer cell apoptosis [J]. Apoptosis, 2015, 20(3): 399-409
- [33] Shukla S, Sharma A, Pandey VK, et al. Concurrent acetylation of FoxO1/3a and p53 due to sirtuins inhibition elicit Bim/PUMA mediated mitochondrial dysfunction and apoptosis in berberine-treated HepG2 cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 291(1): 70-83
- [34] Marfe G, Tafani M, Fiorito F, et al. Involvement of FOXO transcription factors, TRAIL-FasL/Fas, and sirtuin proteins family in canine coronavirus type II-induced apoptosis [J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27313
- [35] Shrestha A, Nepal S, Kim MJ, et al. Critical Role of AMPK/FoxO3A Axis in Globular Adiponectin-Induced Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Cancer Cells[J]. J Cell Physiol, 2016, 231(2): 357-369
- [36] Park SJ, Sohn HY, Yoon J, et al. Down-regulation of FoxO-dependent c-FLIP expression mediates TRAIL-induced apoptosis in activated hepatic stellate cells[J]. Cell Signal, 2009, 21(10): 1495-1503
- [37] Almeida M. Unraveling the role of FoxOs in bone--insights from mouse models[J]. Bone, 2011, 49(3): 319-327
- [38] Tothova Z, Kollipara R, Huntly BJ, et al. FoxOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress [J]. Cell, 2007, 128(2): 325-339