

PI3K/Akt 及其靶蛋白 FOXO1 与非酒精性脂肪性肝病

邱秀英 韩继武[△] 李姣姣

(哈尔滨医科大学第四附属医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 FOXO 转录因子是 Forkhead 蛋白大家族的一个亚群, 在人类的 4 个同源基因中包括 FoxO1、FoxO2、FoxO3a 和 FoxO4。FoxO 蛋白质通过丝氨酸或苏氨酸以及赖氨酸残基的磷酸化和乙酰化等后转录修饰后而发挥作用。其中 Foxo1 是含有高度保守 DNA 结合位点的核转录蛋白, 其主要功能是磷脂酰肌醇 3- 激酶(PI3K)/ 蛋白激酶 B(Akt)的底物, 在胰岛素信号转导中起负性调节作用, Foxo1 通过介导胰岛素依赖性微粒体甘油三酯转运蛋白(MTP)的表达, 影响肝脏装配和分泌极低密度脂蛋白(VLDL), 维持脂代谢稳定。在胰岛素抵抗和脂肪肝状态下, 肝细胞核内 Foxo1 表达明显升高, 引起高甘油三酯血症和脂肪肝。有针对性的干预 PI3K/Akt 及 Foxo1 的表达, 可能从分子机制上为非酒精性脂肪肝的防治提供广阔前景。

关键词 非酒精性脂肪肝; PI3K; Akt; Foxo1

中图分类号: R575.5 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2012)23-4584-04

The Relationship between PI3K/Akt and its Target Protein FOXO1 and the Nonalcoholic Fatty Liver Disease

QIU Xiu-ying, HAN Ji-wu[△], LI Jiao-jiao

(Endocrinology and Metabolism Department, the Fourth affiliated Hospital of Medical College of Harbin University, Harbin, 150001, China)

ABSTRACT: FOXO transcription factors are a subgroup of the Forkhead protein family, and it contains four homologous genes, namely FOXO1, FOXO2, FOXO3 and FOXO4 in the human genome. FOXO protein were activated by post translational modification such as the phosphorylation of serine or threonine and acetylation of lysine residues. Among them FOXO1 is the nuclear transcription protein which contains highly conserved DNA binding sequence. It acts as a substrate of phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K) / protein kinase B (Akt), and plays a negative regulatory role in insulin Signal transduction pathway. Foxo1 maintains the lipid metabolism stable through mediating the expression of insulin-dependent microsomal and then influencing the assembling and secretion of VLDL. In the condition of insulin resistance and fatty liver, the expression of liver cell nuclear Foxo1 increased significantly, therefore resulted in high triglycerides and fatty liver. Targeting interference on PI3K/Akt and Foxo1 expression may provide a broad prospect for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in the aspect of molecular mechanism.

Key words: Nonalcoholic fatty liver; PI3K; Akt; Foxo1

Chinese Library Classification(CLC): R575.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)23-4584-04

非酒精性脂肪性肝病 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种多病因引起的肝细胞内脂质蓄积过多的临床病理综合征, 经历非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎和非酒精性脂肪性肝纤维化及肝硬化的演变过程。近年来, 我国的 NAFLD 发病率明显上升, 已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病, 且患病年龄趋于低龄化, 已经成为严重危害人民健康的常见病、多发病。而目前 NAFLD 被认为是代谢综合征的成分之一, 且与糖脂代谢异常关系密切。研究显示 FOXO1 位于很多信号途径的交叉点, 在调节细胞的代谢、转化、存活和增殖中有重要作用^[1, 2]。本文就信号通路中 PI3K/Akt 及其靶蛋白 FOXO1 与非酒精性脂肪性肝病肝脏相关研究作一综述。

1 NAFLD 与胰岛素抵抗 (Insulin Resistance, IR)

作者简介 邱秀英(1983-), 硕士研究生, 医师, 研究方向: 非酒精性脂肪肝的发病机制, E-mail: 894371999@qq.com, 电话: 15004519550

△通讯作者 韩继武, 电话: 0451-85939126,

E-mail: hanjiwu@126.com.cn

(收稿日期: 2011-11-26 接受日期: 2011-12-21)

Ludwig 最初发现患者无明确的饮酒史, 而出现与酒精性脂肪肝相似的病理表现, 故称非酒精性脂肪肝。NAFLD 常与代谢综合征 (Metabolic syndrome, MS) 的各种组分相伴发生, 美国肝脏病学 NAFLD 专题研讨会甚至将 NAFLD 定义为 MS 的一个组成部分。研究发现, NAFLD 患病率的升高与肥胖、2 型糖尿病、胰岛素抵抗和代谢综合征的患病率的升高平行。有研究者^[3]探讨了 NAFLD 发病中基因的作用, 阐明了瘦素基因、细胞色素 P450 基因、脂联素基因、肿瘤坏死因子基因、脂肪酸转运蛋白基因和解偶联蛋白基因在 NAFLD 发病中的分子机制。除此之外, 血流动力学改变、铁超载等可能也参与 NAFLD 的形成。已有动物实验证实高脂血症常伴发肝损伤, 肝脏损伤也伴有血流异常^[4]。两者互为因果, 相互作用。而铁超载在 NAFLD 的发病机制中的作用尚存在争议。目前, 胰岛素抵抗所致的糖、脂代谢紊乱是代谢综合征的主要组分, 胰岛素抵抗可引起脂代谢紊乱, 空腹胰岛素水平升高与甘油三酯浓度升高和血浆高密度脂蛋白浓度下降密切相关, 在正常情况下, 脂肪酸能被储存而不释放入血是由于受到胰岛素敏感脂酶的抑制, 在 NAFLD 患者中, 由于肝脏发生胰岛素抵抗, 血浆游离脂肪酸 (FFA) 水平

升高, TG 增高, HDL 水平降低, 引起脂代谢紊乱, 大量脂肪进入肝细胞, 在肝内蓄积, 形成脂肪沉着及肝细胞变性、肿大形成脂肪肝, 故肝源性胰岛素抵抗成为 NAFLD 的发病关键因素。现有研究证实^[5]脂代谢紊乱、IR 及 NAFLD 之间存在着一个复杂因果关系, 当胰岛素抵抗时, 胰岛素抑制甘油三酯(triglyceride, TG)水解, 而脂肪组织过度分解释放大游离脂肪酸被肝细胞摄取, 加速 TG 及极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)合成^[6], 同时减弱胰岛素刺激脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)的作用, 使 LPL 酶活性下降, TG 分解减慢, 导致 VLDL 降解减少, 加重高 TG 血症, TG 水平增加会加重 IR, 产生恶性循环。IR 发生时肝细胞内出现氧化应激反应, 由于 TG 在肝细胞内蓄积, 大量的游离脂肪酸在线粒体内氧化, 肝细胞对脂肪酸的高摄入导致肝细胞线粒体氧化超载, 反过来影响游离脂肪酸代谢, 进一步加重肝脏的脂质蓄积, 造成肝细胞内脂肪堆积及肝细胞变性、肿大, 形成脂肪肝。因此, 我们认为 IR 可能是 NAFLD 的原发病理改变而非继发性改变, 其在 NAFLD 发病过程中起着重要的作用。

2 PI3K/Akt 及靶蛋白 FOXO1

2.1 PI3K/Akt

在细胞内众多信号传导途径中, PI3K/Akt 途径在细胞生长调节和肿瘤发生的过程中起重要作用^[6]。PI3K 作为酪氨酸激酶和 G 蛋白偶联受体的主要下游分子, 通过催化产生第二信使 3, 4, 5-三磷酸磷脂酰肌醇并激活 Akt、糖原合酶激酶-3(GSK-3)、转录因子 FoxO1 等下游分子, 将多种生长因子及细胞因子的信号传递到细胞内, 从而对细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种生物过程起重要的调节作用。PI3K/Akt 信号通路是胰岛素的主要下游分子通路, 经胰岛素诱导后, 该途径上游信号逐渐激活, 磷酸化 Akt 的 Thr308 和 Ser473 位点使之活化, 转膜脱落至细胞质, 启动其下游相关底物蛋白质级联反应, 参与糖原合成、葡萄糖转运、糖酵解蛋白合成、糖异生抑制及抗凋亡等作用, 在维持血糖内环境稳定中起重要作用^[7]。此外, PI3K 的 p85 亚基能与胰岛素受体底物结合, 从而接近胰岛素受体并被锚定在细胞膜上, 进而激活 p110 亚基, 通过一系列信号传导调节脂肪细胞和肝细胞对葡萄糖的摄取, 目前已证实 PI3K 的表达和活性降低, 则胰岛素信号无法通过 PI-3K 通路向葡萄糖摄取的方向传递而出现 IR。Yuan J^[8]等研究结果发现长期的胰岛素刺激 HepG2 细胞(人肝癌细胞)可以通过 PI3K 信号通路下调胰岛素信号转导, 使胰岛素信号传导受到抑制, 导致胰岛素抵抗。

2.2 PI3K/Akt 靶蛋白 FOXO1

1989 年, Weigel 等在果蝇中克隆了第一个叉头基因(Fork-head Gene), 随后, Lai 等发现了另一个肝细胞富含的转录因子肝细胞核因子(HNF)-3A。Weigel 等将 HNF-3A 与叉头样基因进行对比后发现, 两者的 DNA 结合区相似性高达 92%, 并且将其归入了一个新的转录因子家族, 即“叉头蛋白(Fork-head Protein)”家族^[9]。人的 FOXO 蛋白以 CK1、DYRK、SGK、CDK2、IKKB、JNK、CGK1 和 MST1 为底物, 接受甲基化、乙酰化和泛素化作用, 但是, 通过 MST1 磷酸化的 FOXO 蛋白可以降低 14-3-3 蛋白的活性, 使 FOXO 滞留在核内持续表达。在人类的

4 个同源基因中包括 FoxO1、FoxO2、FoxO3a 和 FoxO4, 其中人 FOXO1 基因定位于 13 号染色体, 编码 655 个氨基酸, 其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 T24、S256 和 S319。已有研究证明, FOXO1 转录因子广泛表达于成人的各组织器官中, 包括心、脑、肺、肝、骨骼肌、肾、胰腺、脾、卵巢、小肠等组织器官中。不同组织中, FOXO1 的功能各异, 如在肝脏中, FOXO1 参与糖异生及极低密度脂蛋白的合成, 在肌肉组织中, FOXO1 参与蛋白质的分解作用。此外, FOXO1 与脂肪、肌肉组织的分化有关^[10]。Foxo1 是含有高度保守 DNA 结合位点的核转录蛋白, 其主要功能是磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)的底物, 在胰岛素信号转导中起负性调节作用, 其主要机制是磷酸化的 FOXO1 蛋白被排出细胞核进入细胞质, 转录活性受到抑制^[11]。参与其磷酸化修饰的蛋白激酶主要有 AKT、SGK、CKI、DYRK1A 和 Ral。如果 FOXO1 不能被有效的磷酸化, 该蛋白就会在细胞核内持续表达并发挥作用, 其中 PI3K/Akt 通路磷酸化调节最为重要, 在各种刺激作用下激活 PI3K/Akt 磷酸化通路后, 活化的 Akt 使 FoxO1 的 3 个保守的磷酸化位点发生磷酸化, 从而促使 FoxO1 发生核转位, 由核内排入胞浆, 同时 Thr24 和 Ser256 可抑制 FoxO1 与 DNA 的结合。在大多数细胞种类中, FOXO 穿梭于胞核和胞浆之间。相反, 在 B 细胞中, FOXO1 因为内源性胰岛素持续的刺激作用而定位于胞浆, 当暴露于氧化应激或高葡萄糖浓度时可导致 B 细胞的 FOXO1 核内重新分布。FOXO1 的核转运同时伴随着 NeumD 和 MafA 的表达增加, NeumD 和 MafA 编码是 B 细胞功能十分重要的转录蛋白, Kitamura 等证实这两个基因是 FOXO1 的直接靶向基因, 能显著上调 INS 编码基因 Ins2 的表达。许多学者提出 FOXO1 的核转运是对抗高血糖所致的 B 细胞机能障碍的保护反应的一对高血糖所致的 B 细胞机能障碍的保护反应的一部分^[12]。关于氧化应激条件下 FOXO1 发生的核转运的分子机制特征已被阐明。总之, 磷酸化去磷酸化修饰在调节 FOXO1 蛋白分子的亚细胞定位及其转录活性中起核心作用。目前, 关于 FoxO1 的过度表达可引起脂代谢紊乱已有许多报道^[13]。研究亦表明^[14] FoxO1 通过调节各种靶基因的转录发挥作用, 尤其是某些肝脏基因表达的调节。

3 NAFLD 与 PI3K/Akt 及其靶蛋白 FOXO1

3.1 NAFLD 与靶蛋白 FOXO1

正常肝脏是机体能量平衡, 尤其是糖脂代谢的主要器官。肝糖脂代谢异常是糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝等代谢综合征的主要病理要素, 肝脏胰岛素抵抗则是这类疾病发病机制的主要环节。肝脏胰岛素抵抗时最明显的病理生理特点为糖原分解和糖异生增加, 肝合成输出富含甘油三酯颗粒的 VLDL 增加, 导致高血糖症和高甘油三酯血症。PI3K/Akt 信号通路是胰岛素的主要下游分子通路。Akt 对转录因子 PGC-1 α 的磷酸化会抑制脂肪酸氧化和肝细胞糖异生(glucose-neogenesis)^[15]。Akt2(蛋白激酶 B)可与转录因子 PGC-1 α (过氧化物酶刺激因子受体协作子, peroxisome proliferators activated receptor coactivator)和 FoxO1 相互作用, 后两者共同刺激糖异生基因表达, 另外 Akt 可以直接抑制脂肪酸氧化相关基因的表达, 从而调节肝脏糖脂代谢过程^[16]。近年来研究发现, 翼状螺旋转录因子 FoxO1

在肝脏胰岛素抵抗中有重要意义。FOXO1 作为胰岛素通路的一个重要靶分子,被 Akt 磷酸化后出核失活,从而解除其对糖异生基因 G6P 及 PEPCK 的转录调控作用,抑制肝脏的葡萄糖异生^[17]。此外,FOXO1 也可通过与代谢性核受体 PPAR 家族的共激活蛋白 PGC-1 以及胆固醇代谢通路中重要的调节分子 SIRT 相互作用,在肝脏的脂质合成过程中发挥重要的作用^[18]。在肝脏中过表达 FoxO1 能在肝细胞内诱导脂质沉积,而敲减肝脏 FoxO1 的表达对脂肪肝及 VLDL-TG 分泌具有明显的缓解作用^[19]。Foxo1 通过介导胰岛素依赖性 MTP 的表达,影响肝脏装配和分泌 VLDL,维持了脂代谢的稳定。研究显示,与胰岛素抑制 MTP 基因表达的作用相反,Foxo1 能够直接刺激肝脏 MTP 的产生。此外,Foxo1 还能结合到 MTP 启动子区的 Foxo1 结合位点,反式激活 MTP 的活性。通过转基因或者腺病毒介导增加 Foxo1 水平将使肝脏 MTP 的表达增加,并且促进 ApoB 的产生,结果使 VLDL 的数量和体积明显增加。相反,去除肝脏的 Foxo1,或者使 Foxo1 去功能,将抑制肝脏 MTP 的表达,减少 VLDL 的分泌。生理状态下,进食后,伴随胰岛素的释放,Foxo1 被磷酸化,并转移至核外,使肝脏 MTP 的表达受到抑制,VLDL 合成和释放减少,从而降低血甘油三酯水平。胰岛素抵抗时,由于 FOXO1 未被胰岛素磷酸化,而定位在细胞核内,导致高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症及脂肪肝。已有实验证实^[20],在胰岛素抵抗小鼠模型中,肝脏组织中 FOXO1 表达明显增高,可使肝内与糖代谢相关的酶基因表达及活性发生改变。Altomonte 等^[21]也报道,FoxO1 载体处理小鼠和 FoxO3s253A 转基因小鼠显示肝脏脂肪含量和 TG 水平增加。相反, RNAi 介导的肝脏 FoxO1 失功能抑制了小鼠肝脏 MTP 的表达并减少了 VLDL-TG 输出^[22]。

3.2 干预 PI3K/Akt 信号传导及 FOXO1 蛋白的研究

动物实验表明^[23],通过 siRNA 干预技术降低 FOXO1 的表达,可以促进 β 细胞的增殖,降低其凋亡从而增加 β 细胞的数量,减轻胰岛素抵抗。Eduardo R. Ropelle^[24]对高脂诱导的脂肪肝大鼠进行 2h 的急性运动干预,实验结果证明,运动可以改善胰岛素抵抗,促进 Akt 和 FOXO1 磷酸化,同时可以降低过氧化物酶增值体激活受体 α (PGC-1 α) 的表达,从而改善肝脏的胰岛素抵抗,降低肝脏甘油三酯沉积,为非酒精性脂肪肝的分子防治提供了新的途径。Avid c.Bouck^[25]的研究中,发现了抑制 FOXO1 核转出的抑制剂,但是这种抑制剂是否会影响 FOXO1 转录活性目前尚未有报道。Paola Dongiovanni^[26]等研究中发现铁超载可诱导细胞器膜的脂质过氧化,一部分 NASH 患者具有血色病基因 Cys282Y 或 H63D 的纯合子或杂合子变异,具有铁蛋白和转铁蛋白饱和度的异常和肝铁含量的升高,通过去铁胺导致大鼠体内的铁耗竭,可以改善肝脏胰岛素抵抗,降低 NAFLD 和代谢综合征患者肝细胞的凋亡,同时加强 FOXO1 磷酸化抑制因肝脏胰岛素抵抗引起的肝细胞凋亡。Huang CW^[27]等人进一步证实了铁负荷可诱导细胞器膜的脂质过氧化。

4 小结

FoxO1 作为 PI3K/Akt 信号通路途径的下游效应因子,在肝脏中高表达并且在 β 细胞的功能成长调节中发挥了重要的作用。PI3K/Akt 途径被胰岛素、IGF-1、葡萄糖、胰高血糖素样肽

-1 (GLP-1) 或葡萄糖相关的促胰岛素多肽 (GIP) 等活化后能够磷酸化 FoxO1 以调控胰岛在 β 细胞的增殖和凋亡。FOXO1 与肝细胞核因子 (HNF-4 α) 之间也存在着多种相互影响^[28],两者在调控肝脏的葡萄糖合成信号途径中起重要作用也是相互联系的。胰岛素抵抗或胰岛素缺乏可导致 FOXO1 活性的异常而引起高血糖、高甘油三酯血症和脂肪肝。总之,FoxO1 介导的胰岛素信号通路的网络调控相当复杂,不断深入研究 FoxO1 基因在胰岛素活性损伤和 VLDL 增多之间的关系以及 PI3K/Akt 与其他信号通路的关系,将有助于阐明与之相关的某些疾病如肿瘤性疾病及 NAFLD 的发病机制,为这些疾病的治疗提供新的视角。

参考文献 (References)

- [1] Gross DN, Wan M, Birnbaum MJ. The role of FOXO in the regulation of metabolism[J]. J. Curr Diab Rep, 2009, 9 (3): 208-214
- [2] Accili D, Arden KC. Foxos at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation[J]. Cell, 2004, 117(4): 421-426
- [3] 钱林, 胡小宣. 非酒精性脂肪肝分子发病机制的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(25): 2848-2852
Qian Lin, Hu Xiao-xuan, The research progress of molecular pathogenesis of the Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2008, 16(25) 2848-2852
- [4] 席连英, 谭华炳, 李儒贵, 等. 脂肪肝的成因与血流变的关系探讨[J]. 中国微循环, 2004, 8(4): 251-252
Xi Lian-ying, Tan Hua-bing, Li Ru-gui, et al. Discussion about the relationship between the cause of Fatty Liver Disease and Blood rheology[J]. Journal of Chinese Microcirculation, 2004, 8(4): 251-252
- [5] D shyangdan, C Clar, et al. Insulin sensitizers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. Health Technol Assess, 2011, 15(38): 1-116
- [6] Wang Feng-ze, Fei Hong-rong, Li Hui. Hepatitis B x-interaction protein induces HepG2 cell proliferation through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway [J]. Experimental Biology and Medicine, 2011, 236(1): 62-69
- [7] Tazzari PL, Cappellini A, Ricci F, et al. Multidrug resistance associated protein 1 expression is under the control of the phosphoinositide 3 kinase /Akt signal transduction network in human acute myelogenous leukemia blasts[J]. Leukemia, 2007, 21(3): 427-438
- [8] Yuan J, Gao H, Sun J, et al. Cytotoxicity evaluation of oxidized single-walled carbon nanotubes and graphene oxide on human hepatoma HepG2 cells: An Itraq-coupled 2D LC-MS/MS proteome analysis[J]. Toxicol. Sci, 2012, 126(1): 149-161
- [9] Farmer SR. The forkhead transcription factor FOXO1: a possible link between obesity and insulin resistance[J]. Mol Cell, 2003, 11(1): 6-8
- [10] Jing E, Gesta S, Kahn C R. SIRT2 regulates adipocyte differentiation through FoxO1 acetylation/Pdeacetylation [J]. Cell Metab, 2007, 6(2): 105-114
- [11] Carsson P, Mahlapuu M. Forkhead transcription factors: key players in development and metabolism[J]. Dev Biol, 2002, 250(1): 1-23
- [12] Buteau J, Accili D. Regulation of pancreatic beta-cell function by the forkhead protein FOXO1 [J]. Diabetes Obesity and Metabolism, 2007, 9(Suppl 2): 140-146
- [13] 曲伸, 刘青. 核转录因子 FOXO1 与糖脂代谢[J]. 国际内分泌代谢

杂志 2010,7(30) 264-266

Qu Shen, Liu Qing. Nuclear transcription factor FOXO1 and glucose, lipid metabolism [J]. International Journal of Endocrinology and Metabolism,2010,7(30):264-266

[14] Kamagate A, Qu S, Perdomo G, et al. Foxo1 mediates insulin-dependent regulation of hepatic VLDL production in mice[J]. J Clin Invest, 2008,118(6):2347-2364

[15] Wende AR, Huss JM, Schaefer PJ, et al. PGC-1 α coactivates PDK4 gene expression via the orphan nuclear receptor ERR α : a mechanism for transcriptional control of muscle glucose metabolism[J]. Mol Cell Biol,2005,25(24):10684-10694

[16] Li X, Monks B, Ge Q, et al. Akt/PKB regulates hepatic metabolism by directly inhibiting PGC-1 α transcription Coactivator[J]. Nature,2007,21,447(7147):1012-1016

[17] Barthel A. FOXO proteins in insulin action and metabolism.Trends Endocrinol Matab,2005,16:183-189

[18] Gross DN, Wan M, Birnbaum MJ. The role of FOXO in the regulation of metabolism[J]. Curr Diab Rep,2009,9 (3):208-214

[19] Kamagate A, Qu S, Perdomo G, et al. FoxO1 mediates insulin-dependent regulation of hepatic VLDL production in mice[J]. J Clin Invest, 2008,118(6):2347- 2364

[20] Galbo T, Olsen GS, Quistorff B, Nishimura E. Free Fatty Acid-Induced PP2A Hyperactivity Selectively Impairs Hepatic Insulin Action on Glucose Metabolism[J]. PLoS One,2011,6(11):e27424

[21] Altomonte J, Cong L, Harbaran S, et al. Foxo1 mediates insulin action on ApoC- and triglyceride metabolism [J]. J Invest,2004,114 (10):1493-1503

[22] Kamagate A, Qu S, Perdomo G, et al. Foxo1 mediates insulin-dependent regulation of hepatic VLDL production in mice[J]. J Clin Invest,2008,118(6):2347-2364

[23] 卢忠燕,甘立霞,缪洪明,等. FOXO1 在胰岛 β 细胞中的表达及对增殖凋亡功能的影响[J]. 中国生物化学与分子生物学报 2009, 25 (1) :50-56

Lu Zhong-Yan, Gan Li-Xia, Miu Hong-Ming, et al. The influence of Foxo1 in the expression and proliferation of islet β cell [J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology,2009,25(1):50-56

[24] Eduardo R. Roparll, Jose R. Pauli, Dennys E. Cintral, et al. Acute exercise modulates the FOXO1/PGC-1 α pathway in the liver of diet-induced obesity rates [J]. The Journal of Physiology,2009,587 (9): 2069-2076

[25] Avid c. Bouck, PetEr SHu, Jimmy cuI, AnAng SHELAt, and tAOS-HEng cHEn. A High-content Screen identifies inhibitors of nuclear Export of Forkhead transcription Factors[J]. J Biomol Screen,2011,16 (391):394-404

[26] Paola Dongiovanni, Luca Valenti, Anna Ludovica Fracanzani. Iron Depletion by Deferoxamine Up-Regulates Glucose Uptake and Insulin Signaling in Hepatoma Cells and in Rat Liver[J]. The American Journal of Pathology,2008,172(3):738-746

[27] Bai L. Iron overload and liver disease[J]. Journal of Southern Medical University,2002,22(4):370-371

[28] Claudio T. De Souza, Marisa J.S. Frederico, Gabrielle da Luz, et al. Acute exercise reduces hepatic glucose production through inhibition of the Foxo1/HNF-4 α pathway in insulin resistant mice [J]. J Physiol 2010,588(12),2239-2253

(上接第 4554 页)

[8] Alan Boyden. Homology and analogy: a century after the definitions of "homologue" and "analogue" of Richard Owen [J]. The Quarterly Review of Biology,1943,18(3):228-230

[9] Eugene V. Koonin. Orthologs, Paralogs, and Evolutionary Genomics[J]. Genetics,2005,39:309-338

[10] Walter M. Fitch. Homology: a personal view on some of the problems[J]. Trends in Genetics,2000,16(5):227-231

[11] Mario G. de Pinna. Concepts and Tests of homology in the cladistic paradigm[J]. Cladistics,1991,7:67-94

[12] Peter Gibling. Graps, surfaces and homology[M]. Cambridge,2010:42-45

[13] Eugene V. Koonin. An apology for orthologs-or brave new memes[J]. Genome Biology,2001,2(4):51-54

[14] Kriston L. McGary, Tae Joo Park, John O. Woods, et al. Systematic discovery of nonobvious human disease models through orthologous phenotypes[J]. PNAS,2011,108(43):6544-6549

[15] J. Muller. P. Julien. S. Powell, et al. Extending the evolutionary genealogy of genes with enhanced non-supervised orthologous groups, species and functional annotations [J]. Nucleic Acids Research.2011,38 (1):190-195

[16] Gogarten JP, Olendzenski L. Orthologs, paralogs and genome comparisons [J]. Current Opinion in Genetics & Development,1999,9(6):

630-636

[17] Li Li, Christian J, Stoeckert Jr, David S Roos. OrthoMCL: Identification of Ortholog Groups For Eukaryotic Genomes [J]. Genome Research,2003,13:2178-2189

[18] Arcady R Mushegian, et al. Large-scale Taxonomic Profiling of Eukaryotic Model organisms: A Comparison of Orthologous Proteins Encoded by the Human, Fly, Nematode, and Yeast Genomes [J]. Genome Research,1998,8:590-598

[19] Erik L. L. Sonnhammer. Orthology, paralogy and proposed classification for paralog subtypes[J]. Trends in Genetics, 2002,12,18(12):619-620

[20] S Yokoyama. W T Starmer and R Yokoyama. Paralogous origin of the red and green-sensitive visual pigment genes in vertebrates [J]. Molecular Biology and Evolution,2010,10(3):527-538

[21] Eugene V. Koonin. Orthologs, Paralogs, and Evolutionary genomics [J]. Annual Review of Genetics,2005,39:309-338

[22] Andrey Alexeyenko. Overview and comparison of ortholog databases [J]. Drug Discovery Today: Technologies,2006,(2):137-143

[23] Romain A. How confident can we be that orthologs are similar, but paralogs differ[J]. Trends in Genetics,2009,25(5):210-216

[24] Mado Remm. Automatic clustering of orthologs and in-paralogs from pairwise species comparisons [J]. Journal of Molecular Biology,2001,14(5):1041-1052