

文章编号: 1004-0374(2012)04-0334-06

FoxO1的功能及其与人类疾病的关系

黄 宁, 李文佳, 安利国, 杨桂文*

(山东师范大学生命科学学院, 山东省动物抗性生物学重点实验室, 济南 250014)

摘 要: FoxO1 是 FoxO 亚家族中发现最早的转录因子。PI3K/PKB 信号通路主要通过调控 FoxO1 中的苏氨酸、丝氨酸以及赖氨酸残基的磷酸化修饰而使其穿梭于细胞核内外, 最终导致 FoxO1 转录活性的改变。这种改变在机体细胞的增殖、凋亡、分化和抵抗氧化应激等方面发挥重要作用。对转录因子 FoxO1 在糖尿病、肿瘤及代谢疾病中的作用机制进行综述。

关键词: FoxO1; 糖尿病; 肿瘤; 糖脂类代谢

中图分类号: Q51; R587.1

文献标志码: A

The function of FoxO1 and its relationship with human disease

HUANG Ning, LI Wen-Jia, AN Li-Guo, YANG Gui-Wen*

(Shandong Provincial Key Laboratory of Animal Resistance Biology, College of Life Sciences,
Shandong Normal University, Ji'nan 250014, China)

Abstract: FoxO1 is a member of the FoxO subfamily of transcription factors found in the earliest. PI3K/AKT signal pathway mainly mediates threonine/serine/lysine phosphorylation of FoxO1 at three sites, which results in its nuclear exclusion and cytoplasmic sequestration and the changes in the transcription activity of FoxO1. This change plays an important role in cell proliferation, apoptosis, differentiation and resistance to oxidative stress. Consequently, our goal focuses on the transcription factor FoxO1 in diabetes, tumor and metabolic disease.

Key words: FoxO1; diabetes; tumor; glycolipid metabolism

FoxO (forkhead transcription factors of the O class) 是 Forkhead 蛋白家族的一个亚群, 从蠕虫到人类均有表达。它在哺乳动物细胞中分别由四个截然不同的基因编码组成 FoxO1、FoxO3、FoxO4 和 FoxO6^[1-2]。

其中, FoxO1 是 FoxO 家族中发现最早的成员之一, 它能促进脂肪细胞的分化^[3-4], 负调控骨骼肌的生成和 I 型肌纤维基因的表达^[5], 且对脂肪细胞、肝细胞及胰岛 β 细胞中胰岛素作用的发挥起重要作用^[6]。PI3K 和 AKT (serine-threonine kinase)/PKB (AKT 也称蛋白激酶 B, PKB) 信号通路能够使 FoxO1 发生磷酸化, 使其由细胞核转运至细胞质, 导致其转录活性下调, 从而抑制 FoxO1 所调控的下游基因的表达。同时, FoxO1 的乙酰化可削弱 FoxO1 结合同源 DNA 序列的能力, 进而又加强 FoxO1 的磷酸化, 进一步降低其转录活性。而 FoxO1 转录因子能

够调节 PI3K/AKT 或 PI3K/PKB 信号通路中的下游基因。研究也表明, PI3K 信号途径与一些细胞生理过程, 如新陈代谢、衰老和抗癌等过程有紧密联系。这就可以间接地证实 FoxO1 在一些诸如细胞凋亡、DNA 损伤/修复、应激、血管生成、糖代谢和肿瘤发生等过程中发挥着关键性的作用。这种 FoxO1 本身的转录后修饰调节 FoxO1 的功能, 使得其在免疫疾病、肿瘤发生、细胞周期、代谢、应激和凋亡中都起着重要的作用。

收稿日期: 2011-12-27; 修回日期: 2012-01-16

基金项目: 山东省自然科学基金重大项目(ZR2011-HZ004); 山东省高等学校科技计划项目(J10LC21)

*通信作者: E-mail: yanggw@sdu.edu.cn; Tel: 0531-86180143

1 FoxO1与1型糖尿病

糖尿病是一种常见的免疫疾病, 患病几率在中国非常高, 已经达到 9.7%^[7]。1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是在遗传易感基因的基础上, 在环境因素作用下, 引发由 T 细胞介导的特异性自身免疫反应, 导致胰岛 β 细胞大量损伤和破坏, 引起胰岛素的绝对缺乏, 也就是说它是由免疫失调而诱发胰岛产生炎症的过程^[8]。在 T1DM 的病理过程中, 许多免疫效应细胞和炎症因子都参与了胰岛 β 细胞凋亡的过程。插入转录调节因子 FoxO1 在机体的各类组织细胞中广泛表达, 但它在胰岛 β 细胞中则呈专一性表达且表达量较高^[9]。转录调节因子 FoxO1 通过激活 AKT/PKB, 调控核转录因子 NF-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 等炎症信号通路调控的炎症因子的转录活性^[10], 进而导致 β 细胞凋亡并加速 T1DM 的发展。

研究证实, 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和磷酸缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 分别处理大鼠胰岛 β 细胞株 NIT-1 24 h 后, LPS 处理的细胞产生了炎症因子白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β) 和肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α), 而 PBS 处理组没有表达; 同时, LPS 处理的细胞中 FoxO1 表达明显高于 PBS 处理组, 但是磷酸化的 FoxO1 显著低于 PBS 处理组^[11]。根据结果可以推测, 过表达的 FoxO1 能够促使胰岛 β 细胞产生大量的炎症因子 IL-1β 和 TNF-α, 同时伴随炎症反应中 FoxO1 的磷酸化水平降低的现象。这种情况主要由以下两种原因造成: 一是与炎症状态下的 FoxO1 过表达有关, 二是由于非磷酸化的 FoxO1 相对增多。在 T1DM 模型中, 巨噬细胞浸润胰岛 β 细胞并释放炎症因子, 在这种炎症状态下, 非磷酸化 FoxO1 的数量增多, 而上调诸如 IL-1β、IFN-γ 和 TNF-α 等炎症因子的表达, 同时也诱导 iNOS 的合成并产生大量 NO, 它们共同激活胰岛 β 细胞中的凋亡基因, 如 Fas、caspase 和 p53 的表达, 导致 β 细胞凋亡^[12], 促使 T1DM 进一步恶化。

虽然 T1DM 是一种自身免疫性疾病, 它的致病机制与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是不同的, 但是越来越多的研究证明 T2DM 也存在一个慢性炎症状态, 即胰岛 β 细胞的凋亡是 T1DM 和 T2DM 发病机制中的共同环节。炎症因子、免疫效应细胞 (如巨噬细胞浸润胰岛 β 细胞) 等通过 NF-κB 信号通路都与 FoxO1 磷酸化状态存在相关的

联系。各种体内体外实验也证实, 由于巨噬细胞中 FoxO1 受到炎症因子刺激后, 其蛋白的核外转移及磷酸化状态障碍导致与炎症因子 IL-1β 启动子结合增强, 提高了 IL-1β 的表达^[10]。FoxO1 在 T1DM 发病中的具体机制还不是特别清楚, 但是它为进一步揭示和阐明 FoxO1 在 T1DM 治疗方面的作用提供了良好的方向和平台。

2 FoxO1与2型糖尿病

T2DM 的主要病理生理改变为靶组织 (主要为肝脏、肌肉) 的胰岛素抵抗伴胰岛素分泌不足。T2DM 患者体内产生胰岛素的能力并非完全丧失, 有的患者体内胰岛素甚至产生过多, 但胰岛素的作用效果却大打折扣, 因此患者体内的胰岛素是一种相对缺乏。

其中, 胰岛素是控制糖脂代谢的重要激素, FoxO1 蛋白在胰岛素信号转导中控制糖类代谢基因表达的机制中起重要作用 (图 1)。FoxO1 主要以磷酸化和乙酰化两种状态在 T2DM 发病机制中发挥重要作用。

2.1 磷酸化FoxO1在T2DM中的作用机制

研究发现, 在肥胖症和 T2DM 中 PI3K/PKB 信号通路被胰岛素、葡萄糖、胰高血糖素样肽 1(GLP1) 或葡萄糖相关的促胰岛素多肽 (GIP) 等活化后能够使 FoxO1 第 24、256 和 319 位苏/丝氨酸发生磷酸化, 其活性就会增加, 从而促进肝葡萄糖合成^[10]。有研

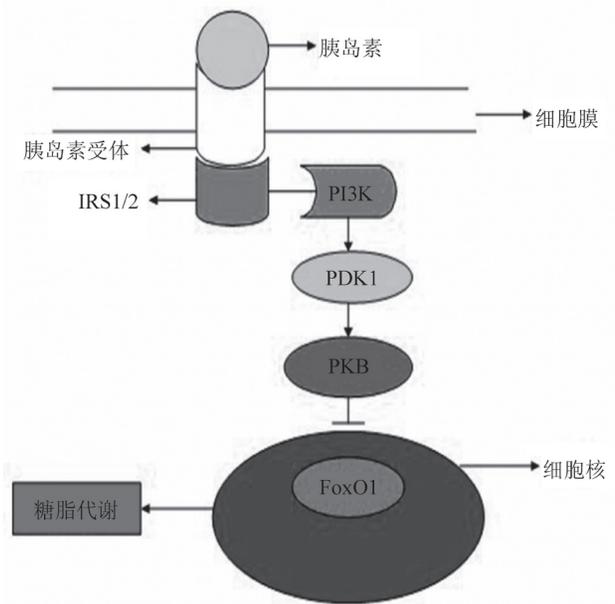


图1 FoxO1在胰岛素信号转导中的作用示意图

究揭示,对肝脏和肾脏细胞系进行培养后,FoxO1能够刺激糖异生途径的两种比较重要的酶的表达,分别是葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-Pase)和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)^[13]。在FoxO1转基因小鼠的肝脏中,G-6-Pase、PEPCK的表达增强,在出生后的6个月中,其葡萄糖耐量测试(GTr)和胰岛素耐量测试(ITr)值均显著高于正常对照组,出现糖尿病症状^[14]。同样,T2DM也是一个慢性炎症疾病。当靶细胞上胰岛素受体对胰岛素等相关配体发生耐受时,失活的PI3K/PKB信号通路又会使FoxO1发生去磷酸化而定位于细胞核,并协同NF- κ B上调炎症因子IL-1 β 的表达,进而损坏胰岛 β 细胞功能,引发糖尿病。

2.2 乙酰化FoxO1在T2DM中的作用机制

Sirt1是一种脱乙酰(基)酶,可通过FoxO1调节糖原异生。在生长因子刺激下,Sirt1主要分布在核内,并直接与FoxO1结合,使其去乙酰化,增加FoxO1的转录活性。但是随着时间的延长,这种去乙酰化发生泛素化降解,降低其转录活性,从而会伴随G-6-Pase基因的表达降低,肝糖原含量增加。因此,Sirt1通过对FoxO1的去乙酰化而调控糖代谢通路^[15]。另一方面在氧化应激下^[16],FoxO1被核共激活剂Cbp/p300乙酰化,而后FoxO1被Sirt1(它也定位于Pml核小体)去乙酰化,去乙酰化作用使FoxO1转录子活性增加,从而提高MafA(v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma)和NeuroD(neurogenic differentiation)(对胰岛 β 细胞功能有重要作用)的表达,进一步显著地上调INS编码基因 $Ins2$ 的表达。同时转录因子FoxO1是能与IRE(一个胰岛素应激DNA顺式作用元件IRE)结合的反式作用因子,从而激活胰岛素基因的表达。然而,FoxO1的去乙酰化形式能被泛素化和降解,导致胰岛素分泌不足。

通过在 β 细胞中的研究证实,胰岛 β 细胞中的FoxO1能够对生理性和环境的刺激,如炎症因子、胰岛素、葡萄糖或氧化应激作出反应,同时FoxO1能够调控 β 细胞功能、生长和生理行为。这些都要依靠FoxO1的磷酸化和乙酰化而发挥作用。作为胰岛 β 细胞调控网络的一个关键因子,虽然FoxO1在糖代谢中的具体机制尚未完全阐明,但有研究发现,FoxO1和PPAR γ 都是参与糖代谢和胰岛素信号通路的重要转录因子,它们都能调节葡萄糖转运子4(GluT-4)的转录。噻唑烷二酮类药物(TZDs)是PPAR γ 选择性激活剂,促使PPAR- γ 2与GluT-4启动子区域的分离,上调GluT-4的表达,从而提高

胰岛素敏感性,改善肝脏和外周组织的胰岛素抵抗,并不刺激胰岛素分泌^[17]。研究发现,FoxO1可以剂量依赖性的抑制脂肪细胞中PPAR- γ 1和PPAR- γ 2的转录,解除PPAR- γ 2对GluT-4基因的阻遏或上调作用,促进GluT-4的表达^[18]。这些发现为糖尿病的治疗提供了新的发展平台。

3 FoxO1与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫性疾病,它是通过自身多种抗体的产生及免疫复合物的形成,最终由于针对自身的免疫反应而造成几乎全身各个系统的损害。其免疫学特征是B细胞多克隆活化,T细胞活化增加,产生许多自身抗体,但是其发病机制尚不清楚。

SLE患者的B细胞活化要依赖于T细胞,而在B细胞多克隆化中,T细胞调节功能紊乱是一个重要因素,FoxO参与维持T、B细胞的免疫耐受。有研究发现,SLE患者的PBMC中FoxO1 mRNA和蛋白的表达水平显著低于健康人;随着SLE患者病情逐渐好转,FoxO1 mRNA和蛋白的表达水平逐渐增高,因此FoxO1与SLE疾病的活动性呈负相关^[19]。

可见,在SLE患者病情好转的情况下,FoxO1的表达量上调,从而维持T、B细胞的免疫耐受。相反,在SLE患者体内,表达量下调的FoxO1则不能维持T、B细胞的免疫耐受,即T、B细胞活化增加,产生自身抗体,它们和抗原会形成免疫复合物沉积在小血管、关节或肾小球,引起炎症和坏死。在免疫系统发育的过程中,FoxO1在皮质和髓质的胸腺细胞中都表达。在外周血淋巴细胞中,CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞中FoxO1的表达量相似;在淋巴结和脾脏中,B细胞和T细胞均表达FoxO1。这表明,FoxO1在调控免疫细胞的细胞周期、增殖以及免疫应答过程中起一定的作用,即对机体的免疫功能有重要的调节作用。

4 FoxO1与肿瘤

FoxO1蛋白具有调节细胞周期、代谢及抗肿瘤的作用。传统意义上认为作为转录因子的FoxO1通过结合下游基因的启动子而开启下游分子来调节细胞的生命活动。有研究证实,AKT与许多恶性肿瘤相关^[20]。AKT通过磷酸化FoxO1,促进肿瘤细胞的生长、增殖,抑制细胞凋亡,促进细胞侵袭和转移,促进血管生成,抵抗化疗和放疗中细胞的凋亡。

FoxO1可能通过以下几个方面在肿瘤发生过程

中发挥重要作用: 第一, 如果 DNA 损伤修复能力由于 FoxO1 的活性降低而受损, 可能会导致基因组不稳定; 第二, 细胞凋亡伴随 FoxO1 蛋白的缺乏而减弱, 可能会导致肿瘤发展; 第三, FoxO1 活性降低, 细胞周期停止减慢, 可能会有助于肿瘤的发展; 第四, 在人类染色体移位突变的肿瘤中发现有 FoxO1 蛋白分子^[21]。其实 FoxO1 在肿瘤发展或者抑制中都发挥着相应的作用, FoxO1 能够与 SMAD (sekelsky mothers against dpp) 转录因子相互作用, 从而上调生长阻滞和 DNA 损伤基因 (growth arrest and DNA damage, GADD45α) (其他相似靶基因如 P21、WIP1、PA26) 的表达, 导致细胞周期停止, 抑制卵巢癌的发生^[22]。

与上述研究结果相反, Sykes 等^[23]发现急性髓系白血病 (AML) 患者总 FoxOs 都被激活, 这种疾病与其他癌症不同的是它需要低表达量的 AKT 和高表达量的 FoxO, 而且活化状态的 FoxO 还与 JNK/c-Jun 信号途径有关, 这种 AKT/FoxO 和 JNK/c-Jun 信号途径在维持分化壁垒方面发挥重要作用, 这种壁垒能用于靶向抑制白血病。这个新发现将会为不同基因型的白血病治疗提出新的思路 (图 2)。

另外, Ying 等^[24]发现 FoxO1 在细胞质内起更大作用, 即启动另一个重要的生命过程: 细胞自噬。研究发现, 细胞质内的 FoxO1 与组蛋白去乙酰化酶 SIRT2 结合而处于非活性状态, 但在应激环境下 FoxO1 会脱离 SIRT2, 从而以活化态结合一个关键的自噬蛋白 ATG7, 引发细胞自噬。在模型小鼠和临床肿瘤患者样本中证实了胞浆内 FoxO1 引发的细胞自噬是 FoxO1 抗肿瘤的主要原因之一。

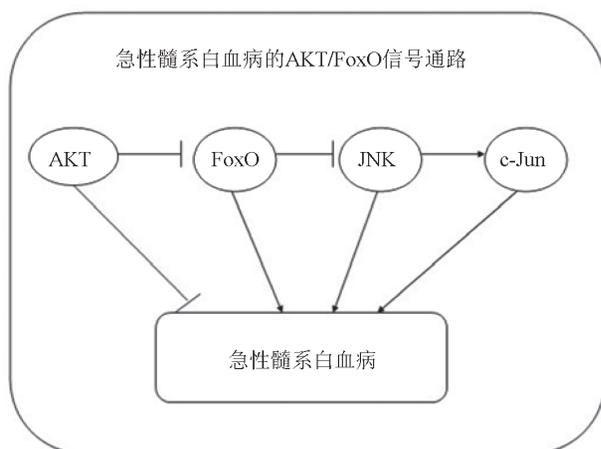


图2 AKT/FoxO在急性髓系白血病中的信号途径^[23]

上述这些新的发现与研究在传统意义上的大有不同, PI3K/AKT 信号途径的过度活化是人类多种肿瘤疾病的共同特征, 而转录因子 FoxO1 又能被 AKT 抑制, 因此重新激活 FoxO1, 将 FoxO1/AKT 信号途径作为抗肿瘤的靶向位点, 为以后肿瘤疾病的治疗提出了新的思路和策略。

5 FoxO1与脂肪代谢疾病

肝脏是机体能量平衡, 尤其是糖脂代谢的主要器官。在胰岛素抵抗的肝脏中, 转录因子 FoxO1 的活性增加, 一方面促进糖异生相关基因的表达, 这主要体现在 2 型糖尿病中; 另一方面导致脂肪代谢紊乱, 如肝合成输出富含甘油三酯 (TG) 颗粒的肝脏极低密度脂蛋白 (VLDL) 增加, 游离脂肪酸氧化下调, 表现为高血糖症和高甘油三酯血症^[25]。脂肪代谢异常是由胰岛素绝对或相对不足时, 体内脂肪合成减慢, 分解加速, 血浆脂质增多造成的。脂肪代谢失调的一个重要结果是血中甘油三酯增多, 成为引起非酒精性脂肪肝和高甘氨酸血症等并发症的重要因素。

Matsumoto 等^[26]研究发现 FoxO1 也参与到脂肪代谢疾病的发生过程中。通过基因转染在小鼠肝脏引入 FoxO1 结构变异体 (FoxO1ADA), 转染 FoxO1ADA 的小鼠在喂食和空腹状态下, 肝脏的 TG 含量分别增加 4 倍和 2 倍。对其肝脏基因表达分析提示, 肝脏中的 FoxO1 过表达能够上调甘油三酯的合成, 同时降低游离脂肪酸的氧化, 导致肝脏的脂肪变性。

另有研究表明, 胰腺衍生因子 (PANDER, 是 2002 年新发现的一个细胞因子家族的成员之一, 在胰岛 β 细胞高水平表达) 在肝脏中的表达水平增加, 这一过程通过 AKT 介导的信号通路或者蛋白质的直接相互作用激活 FoxO1, 最终在非酒精性脂肪肝和高甘氨酸血症的发生和发展过程中发挥重要作用 (图 3)^[27]。

胰岛素抵抗时, 肝脏糖脂代谢发生紊乱, 其病理生理特点是糖异生增加和糖原分解, 促进 VLDL 和脂肪合成基因的表达。FoxO1 作为胰岛素信号通路的重要转录因子在脂代谢疾病中发挥关键的调控作用。在胰岛素抵抗的环境下, PI3K/AKT 信号通路失活, 发生去磷酸化作用的 FoxO1 定位于胞核并激活其下游与脂代谢相关的基因, 引起靶基因表达增加, 导致脂肪代谢紊乱。因此, 屏蔽或阻止 FoxO1 的表达可能会成为治疗脂代谢疾病的新靶点。

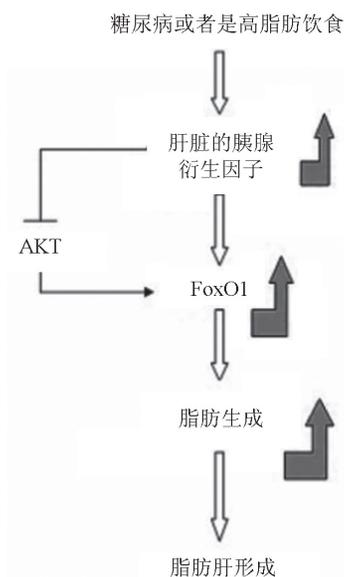


图3 FoxO1促进非酒精性脂肪肝发生的示意图^[27]

6 小结

综上所述, 转录因子 FoxO1 通过 PI3K/AKT (PKB) 信号通路能够聚集细胞内外的多重下游信号分子, 调节细胞内外应激信号之间的平衡, 例如糖尿病中的炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 及对 β 细胞功能有重要作用的 MafA 和 NeuroD, 肿瘤疾病中的凋亡因子 p21、GADD45, 脂代谢疾病中的 PANDER, 从而引起它们活性的改变, 使得机体细胞进行各自的生命过程, 诸如细胞凋亡、细胞周期的变化、细胞分化等, 最终导致机体发生与之相关的疾病。通过研究 FoxO1 与这些导致疾病发生的下游分子之间的关系, 可以帮助我们利用 FoxO1 作为靶基因因为临床治疗提供理论依据和相关策略; 但由于信号通路网络极其复杂, FoxO1 在这些疾病中的作用机制只是其中一个分支, 近年来这一信号通路的研究相比其他是最为广泛的, 但是具体机制还有待进一步研究。

【参 考 文 献】

- [1] Brikenkamp KU, Cofer PJ. FOXO transcription factors as regulators of immune homeostasis: molecules to die for? *J Immunol*, 2003, 171(4): 1623-9
- [2] Junger MA, Rintelen F, Stocker H, et al. The Drosophila Forkhead transcription factor FOXO mediates the reduction in cell number associated with reduced insulin signaling. *J Biol*, 2003, 2(3): 20
- [3] Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y, et al. The forkhead transcription factor Foxo1 regulates adipocyte differentiation. *Dev Cell*, 2003, 4(1): 119-29
- [4] Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*, 2004, 303(5666): 2011-5
- [5] 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 Biol Chem*, 2004, 279(39): 41114 - 23
- [6] Farmer SR. The forkhead transcription factor FoxO1: a possible link between obesity and insulin resistance. *Mol Cell*, 2003, 11(1): 6-8
- [7] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-101
- [8] 马铮, 王文如. Foxp3基因与自身免疫性疾病. *免疫学杂志*, 2008, 24(1): 111-5
- [9] 卢忠燕, 甘丽霞, 邹全明, 等. FOXO1在胰岛 β 细胞中的表达及对增殖凋亡功能的影响. *中国生物化学与分子生物学报*, 2009, 25(1): 50-6
- [10] Su D, Coudriet GM, Hyun Kim D, et al. FoxO1 links insulin resistance to proinflammatory cytokine IL-1 β production in macrophages. *Diabetes*, 2009, 58(11): 2624-33
- [11] 沈小波, 任汉强, 万欢, 等. 转录因子FOXO1对胰岛 β 细胞致炎因子产生的影响. *免疫学杂志*, 2011, 27(5): 386-9
- [12] Siqueiraa MF, Chehab L, Desta T, et al. Impaired wound healing in mouse models of diabetes is mediated by TNF- α dysregulation and associated with enhanced activation of forkhead box O1 (FOXO1). *Diabetologia*, 2010, 58(2): 378-88
- [13] Barthel A, Schmoll D, Unterman TG, et al. FoxO proteins in insulin action and metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2005, 16(4): 183-9
- [14] Nakae J, Biqq WH 3rd, Kiamura T, et al. Regulation of insulin action and pancreatic β -cell function by mutated alleles of the gene encoding forkhead transcription factor FOXO1. *Nat Genet*, 2002, 32(2): 245-53
- [15] Nakae J, Cao Y, Daitoku H, et al. The LXXLL motif of murine forkhead transcription factor FoxO1 mediates Sirt1-dependent transcriptional activity. *J Clin Invest*, 2006, 116(9): 2473-83
- [16] Buteau J, Accili D. Regulation of pancreatic β -cell function by the forkhead protein FoxO1. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(Suppl 2): 140-6
- [17] 陈丹燕, 邓华聪. FoxO1与2型糖尿病关系的研究进展. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17(3): 237-8
- [18] Armoni M, Harel C, Karni S, et al. FoxO1 represses peroxisome proliferator-activated receptor- γ 1 and - γ 2 gene promoters in primary adipocytes. A novel paradigm to increase insulin sensitivity. *J Biol Chem*, 2006, 281(29): 19881-91
- [19] 陈东育, 宋兆峰, 李芳, 等. FOXO1和FOXO3a在系统性红斑狼疮患者外周血单个核细胞中的表达及其与疾病活动性的关系. *中华风湿病学杂志*, 2008, 12(9): 629-31

- [20] 苗丽君, 王静. Akt与肿瘤的研究进展. 国外医学: 生理病理科学与临床分册, 2004, 24(5): 406-9
- [21] Greer EL, Brunet A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene*, 2005, 24(50): 7410-25
- [22] Seoane J, Le HV, Shen L, et al. Integration of Smad and fork head pathways in the control of neuroepithelial and glioblastoma cell proliferation. *Cell*, 2004, 117(2): 211-23
- [23] Sykes SM, Lane SW, Bullinger L, et al. AKT/FOXO Signaling enforces reversible differentiation blockade in myeloid leukemias. *Cell*, 2011, 146(5): 697-708
- [24] Ying Z, Yang J, Liao Wo, et al. Cytosolic FoxO1 is essential for the induction of autophagy and tumour suppressor activity. *Nature cell boil*, 2010, 12(7): 665-75
- [25] 祝红梅, 陈秋. 转录因子FoxO1在肝糖脂代谢中的作用. 实用医学杂志, 2010, 26(24): 4609-11
- [26] Matsumoto M, Han S, Kitamura T, et al. Dual role of transcription factor FoxO1 in controlling hepatic insulin sensitivity and lipid metabolism. *J Clin Invest*, 2006, 116(9): 2464-72
- [27] Meur G, Qian Q, da Silva Xavier G, et al. Nucleo-cytosolic shuttling of FoxO1 directly regulates mouse *Ins2* but not *Ins1* gene expression in pancreatic β cells (MIN6). *J Biol Chem*, 2011, 286(15): 13647-56

• 简讯 •

Life Technologies在中国推出台式基因测序仪， 实现1 000美元解码人类基因组

2012年3月28日，总部位于美国加利福尼亚州的生命科学厂商Life Technologies公司(NASDAQ: LIFE)今日宣布在中国推出新的台式基因测序仪Ion Proton™。借助该技术产品，只需1000美元即可在一天时间内完成个人全基因组测序。

Life Technologies公司研发的Ion Proton™基因测序仪采用了新一代半导体测序技术。此前推出的同样基于这一技术的个人化操作基因组测序仪(PGM™)已成为全球销售最快的测序仪。Ion技术拥有快速、简单及可扩展等特征，能有效推进临床研究在癌症及遗传性疾病等诊断中的发展。

“在我们推出第一款半导体测序芯片仅仅6个月之后，中德两国的科学家就使用该测序仪成功控制德国大肠杆菌疫情，并在几个小时内就确定了疫情元凶。”Life Technologies大中华区总裁Siddhartha Kadia博士说：“借助这一强大的技术，中国的研究人员能有效解决21世纪在农业、食品安全、能源、医疗保健和流行病等领域所面临的挑战。”

目前，使用传统的光学测序技术对人类基因组进行测序需要5000到10000美元，且需等待数周乃至数月才能得到结果。过长的测序周期以及50万到75万美元高昂的仪器成本，使得中国只有少数经费充足的研究院所才能开展人类基因组测序工作。Ion Proton™测序仪大大降低了基因组测序门槛，使得更多研究人员和企业家能够使用该技术开发多种应用。

个人化操作基因组测序仪Ion PGM™和Ion Proton™测序仪为客户提供不同的通量和成本选择，以满足任何一种应用的需要。Ion PGM™测序仪是完成基因、小型基因组、基因面板测序的理想之选，也可用于基因表达，而芯片的价格更可低至99美元。而Ion Proton™则非常适用于外显子(构成蛋白质的基因片段)测序以及人类或植物基因组图谱绘制这样的大型测序工程。

(本文所引述的所有产品仅适用于研究，非供动物或人体治疗及诊断之用)