

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00569

瘦素调节下丘脑神经肽 Agouti 相关蛋白表达的研究进展

王 斌, 章卫平*

第二军医大学基础部病理生理学教研室, 上海 200433

[摘要] 下丘脑是机体能量代谢的调节中枢,其神经内分泌调节网络的中心环节是感受外周脂肪细胞分泌的瘦素所提供的能量贮存信号,调控下丘脑弓状核内 Agouti 相关蛋白(AgRP)和阿黑皮素原(POMC)的表达水平,从而调节能量的摄入和消耗,维持机体能量代谢的稳态。转录因子叉头框蛋白1(FoxO1)和信号转导及转录激活因子3(STAT3)是介导瘦素对 AgRP 转录调控作用的重要分子,直接参与了机体能量代谢的稳态调节。FoxO1 可以增强 AgRP 的转录活性,而 STAT3 活化后则抑制 AgRP 的转录水平。瘦素可通过抑制 FoxO1 和激活 STAT3 实现对 AgRP 和能量代谢的调控。本文就瘦素对 AgRP 基因的转录调控机制的最新进展作一综述。

[关键词] 能量代谢;Agouti 相关蛋白;瘦素;叉头框蛋白1;信号转导及转录激活因子3

[中图分类号] R 339.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)05-0569-04

Leptin regulates expression of Agouti-related protein in hypothalamus: recent progress

WANG Bin, ZHANG Wei-ping*

Department of Pathophysiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] Hypothalamus is the center of energy homeostasis in the organism. The central step of its endocrinology regulation network is that it can receive the leptin signal provided by peripheral adipose tissues, and subsequently modulate the expression of Agouti-related protein (AgRP) and proopiomelanocortin (POMC), maintaining energy homeostasis by regulating energy intake and consumption. Transcription factors FoxO1 and STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) are key molecules in leptin-mediated transcriptional regulation of AgRP; they directly participate in the regulation of energy homeostasis. FoxO1 can enhance AgRP expression and activated STAT3 can inhibit AgRP expression. Leptin can modulate AgRP and energy homeostasis through inhibiting FoxO1 activity and activating STAT3. The article reviews the regulatory mechanism of leptin upon AgRP.

[KEY WORDS] energy metabolism; Agouti-related protein; leptin; FoxO1; STAT3

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(5): 569-572]

哺乳动物能量代谢的正常稳态受到神经内分泌系统的严格调控,机体的热卡摄入超出机体的能耗所需可导致肥胖^[1-2]。瘦素(leptin)在能量代谢的神经内分泌调节网络中发挥了至关重要的作用。目前认为, Agouti 相关蛋白(Agouti-related protein, AgRP)是介导瘦素能量代谢调节作用的主要神经肽之一,本文就瘦素对 AgRP 基因的转录调控机制的最新进展作一综述。

1 瘦素及瘦素受体概述

瘦素是由肥胖基因(ob)编码、相对分子质量为 16 000 的多肽激素^[3],由脂肪细胞产生和分泌,参与机体能量摄入与消耗的调节,在维持能量代谢稳态中发挥重要作用。瘦素或瘦素受体缺失的小鼠表现为自发肥胖和糖尿病。20 世纪 90

年代发现瘦素后,人们对瘦素治疗肥胖的前景曾寄予很大希望,但随后发现肥胖患者多表现为瘦素抗性。因此有关瘦素受体的信号转导及其调节一直是人们关注的研究热点,希望能揭示瘦素抵抗的产生机制,为肥胖的治疗寻找新的对策。

瘦素受体(LR)属于 I 型细胞因子受体超家族成员^[4],由于 mRNA 剪接方式的差异可产生至少 5 种不同的蛋白异构体,其中长异构体(LRb)具有信号转导所需的完整胞内段,主要高表达于下丘脑;而其他不同形式的短异构体在肾脏、肺和脉络膜等组织中高表达。db/db 小鼠由于基因突变导致瘦素受体胞内段缺失,表现为瘦素抵抗和自发肥胖。

目前认为,瘦素的能量代谢调节作用主要由 Jak2/STAT3 信号通路介导。瘦素受体活化后,可激活与其结合的酪氨酸激酶 Jak2,然后由活化的 Jak2 进一步激活信号转

[收稿日期] 2008-11-02 **[接受日期]** 2009-01-14

[基金项目] 国家自然科学基金(30770456). Supported by National Natural Science Foundation of China(30770456).

[作者简介] 王 斌,第二军医大学临床医学八年制 2004 级学员, E-mail: wangbin12048@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81871020, E-mail: wzhang@smmu.edu.cn

导和转录激活因子 STAT3(signal transducer and activator of transcription 3),使 STAT3 发生酪氨酸磷酸化(tyrosine phosphorylated STAT3, pSTAT3),pSTAT3 进入细胞核调控其靶基因的表达。瘦素受体的 1 138 位 Tyr 为活化 STAT3 所必需,该酪氨酸突变的 LRb 基因敲入(knock-in)小鼠表现为暴饮暴食和肥胖^[5];此外,在神经元中特异性剔除 STAT3 基因,可出现类似 ob/ob 小鼠的肥胖表型^[6]。瘦素受体信号转导通路存在多途径的负向调节机制,近年来发现细胞因子信号转导抑制分子 SOCS3(suppressor of cytokine signaling 3)和酪氨酸磷酸酶 PTP1B 可促进瘦素活化的 Jak2 发生去磷酸化,从而抑制瘦素受体的信号转导^[7-8]。神经元中特异性剔除 PTP1B 或 SOCS3 基因,可使小鼠的瘦素敏感性升高,对饮食诱发的肥胖具有抵抗作用,因此推测 PTP1B 和 SOCS3 可能与瘦素抗性的形成有关^[8-9]。

2 AgRP 概述

Agouti 相关蛋白(AgRP)是 Barsh 和 Stark 实验室在寻找 Agouti 同源基因时发现的^[10-11]。Agouti 一词源于南美土著的印第安部落,是指一种具有特征性被毛的刺豚鼠,其被毛底色为黑色、近尖端呈黄色,最初将与此被毛特征相关的基因座命名为 Agouti。1992 年首先从小鼠中分离到带有致死黄突变(lethal yellow mutation)的 Agouti 基因(A^y),其编码蛋白由 131 个氨基酸组成,羧基端含有特征性的 Cys 结构域^[12]。正常情况下,Agouti 基因仅在皮肤中表达,通过旁分泌的方式拮抗黑皮素(melanocortin)受体 1(MC1R),调节毛囊色素颗粒的产生。突变的 Agouti 基因 A^y可在脑等其他组织中异位表达,致使小鼠肥胖、罹患糖尿病^[12]。脑组织中的 Agouti 蛋白可竞争结合 MC3R 和 MC4R,拮抗 α 黑素细胞刺激素(α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH)的能量代谢调节作用^[13]。

AgRP 与 Agouti 蛋白具有 25% 一致性,人和啮齿动物 AgRP 分别由 132 和 131 个氨基酸组成,C 端含有特征性的 Cys 结构域^[10]。人类 AgRP 基因位于染色体 16q22,包含 4 个外显子,其中第 1 外显子不编码蛋白,在外周组织具有启动子活性,因此可以产生两种大小不同的转录产物。人类和鼠的 AgRP 基因主要在下丘脑和肾上腺中高表达。与 Agouti 蛋白相似,AgRP 可竞争结合 MC3R/MC4R,拮抗 α -MSH 介导的 G 蛋白活化,降低细胞内 cAMP 含量,从而起到增强食欲的作用^[10]。在鼠和人的血清中,AgRP 水平与进食状态有关,可能属于进食信号。研究发现,脑室内注射 AgRP 可有效刺激进食,AgRP 转基因小鼠表现为多食和肥胖^[10]。此外,最近的研究^[14]表明,AgRP 不仅可增强食欲,而且对食物的选择性摄取也有显著影响,可以选择性增加高脂、高热量食物的摄入,这也可能是 AgRP 导致肥胖的一个重要原因。

3 瘦素对能量代谢中枢的调节作用

目前认为,机体能量代谢调节的中枢在下丘脑,其通过一个复杂的神经内分泌调节网络感受外周的能量贮备状态和进食信号,从而调节机体的能量摄入和能量消耗,维持能量代谢的相对稳态^[2]。瘦素受体在不同部位的下丘脑神经

元中广泛表达,其中位于第三脑室底部的弓状核在瘦素的能量代谢调节过程中发挥主要作用^[1-2]。弓状核含有两类不同的瘦素反应性一级神经元,即分泌神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)和 AgRP 的 NPY/AgRP 神经元和分泌阿黑皮素原(proopiomelanocortin, POMC)的 POMC 神经元,前者能增强食欲、抑制能量消耗;后者所分泌的 POMC 的降解产物 α -MSH 可起到抑制食欲和促进能量消耗的作用。瘦素可抑制 NPY/AgRP 神经元产生和释放 NPY、AgRP,另一方面则可促进 POMC 神经元产生和释放 POMC,从而调节机体的能量代谢^[7]。瘦素对这两类神经元神经肽释放的调节可能是通过对电压依赖性钙离子通道的作用来实现的^[15]。 α -MSH 作为厌食信号,可作用于下丘脑的黑皮素受体 MC3R 或 MC4R。NPY 和 AgRP 虽然同为喜食信号,它们的作用机制却不相同。NPY 通过 NPY 受体直接发挥作用,而 AgRP 主要通过竞争性结合 MC3R 和 MC4R,从而拮抗 α -MSH 的作用。由瘦素、下丘脑弓状核神经元及其释放的神经肽 NPY、AgRP 和 POMC,构成了下丘脑能量代谢调节网络的主要框架,以此为基础的诸多输入和输出信号的复杂投射和关键节点的调节,形成了下丘脑能量代谢调节的复杂的神经内分泌网络。例如,胃肠道来源的 ghrelin 可刺激 NPY 神经元释放 AgRP,增强食欲^[16]。

瘦素作用缺陷导致的肥胖与下丘脑能量代谢调节网络的异常有关。例如,ob/ob 或 db/db 肥胖小鼠的下丘脑弓状核 NPY 和 AgRP 的表达水平明显升高,而 POMC 的表达水平则显著降低;在 ob/ob 肥胖小鼠中,剔除 NPY 基因,可减轻 ob/ob 小鼠的肥胖程度,表明 NPY 与 ob/ob 小鼠的肥胖有关;脑室内长期给予 NPY 或 AgRP 可导致小鼠肥胖^[17];POMC 基因敲除小鼠由于缺乏 α -MSH,表现为暴食和肥胖。瘦素不仅是下丘脑能量代谢调节网络中的重要功能调节者,而且还参与这一网络的可塑性调节。在瘦素缺陷的 ob/ob 小鼠中,NPY 神经元和 POMC 神经元的兴奋性和抑制性突触的数目以及突触后的电流发生明显改变,补充外源性瘦素,则能快速改变上述神经元的突触数目^[18]。

最近,对 NPY/AgRP 神经元及其分泌的神经肽在能量代谢调节中的作用有新的认识。尽管 NPY 和 AgRP 在能量代谢调节网络中可能发挥重要作用,但是剔除 NPY 和(或) AgRP 基因,对小鼠能量代谢的影响非常轻微^[19-20],人们以往认为这是遗传冗余造成的^[20]。最近的研究^[21]发现,通过在神经元选择性表达人类白喉毒素受体和给予白喉毒素,选择性破坏成年小鼠的 NPY/AgRP 神经元可引发致死性厌食,但选择性破坏新生小鼠的 NPY/AgRP 神经元并不会导致明显的能量代谢障碍,推测可能与发生在幼年时的某种未知的神经代偿机制有关。破坏 AgRP 神经元后引起的消瘦并非仅由食欲减退造成的,而是与能量消耗过多有关。其原因可能与 AgRP 对促甲状腺激素释放激素(thyroid releasing hormone, TRH)的抑制有关。AgRP 减少,TRH 水平增高,从而激活了甲状腺轴,甲状腺素释放过多,能量消耗增多,导致消瘦^[22]。

4 瘦素参与 AgRP 转录的机制

很早以前人们就知道瘦素对 AgRP 的表达起着调控作

用,但一直对其调控的分子机制不甚清楚,近年来发现瘦素可以通过两个重要的转录因子来调控 AgRP 的表达。这两种转录因子分别是叉头框蛋白 1(FoxO1)和 STAT3。这两种转录因子对 AgRP 的调控起着截然不同的作用。

4.1 STAT3 STAT3 是目前研究最清楚的瘦素受体下游信号分子。STAT3 属于胞内的信号分子 STAT 家族成员,可与细胞膜的细胞因子受体直接结合,发生酪氨酸磷酸化(pSTAT3),形成二聚体时,转移进入细胞核^[23]。STAT3 参与能量代谢中枢调节的主要证据来自于基因打靶的研究。STAT3 基因的神经元特异性敲除小鼠可出现肥胖等特征性表型^[6]。有证据显示,瘦素可能通过 STAT3 调节 AgRP 的表达。如瘦素可刺激 AgRP 神经元内 pSTAT3 的快速积聚,而瘦素受体第 1 138 位 Tyr 突变的小鼠由于 STAT3 活化障碍,表现为肥胖,并伴有下丘脑 AgRP 水平的上调^[5]。在 AgRP 启动子区发现两个潜在的 STAT 结合位点,可能介导 STAT3 的调节作用^[24]。此外,STAT3 还可调节磷酸肌醇 3 激酶和 MAPK 信号通路^[25-27],但其在 AgRP 表达调节中的作用尚不清楚。

最新的研究^[2]提示,STAT3 对 AgRP 基因的转录调节作用可能是通过间接途径实现的。在 AgRP 神经元中选择性敲除 STAT3 基因,并未发现其 AgRP 水平的明显异常,提示对 AgRP 起抑制作用的不是 STAT3。STAT3 抵抗高脂饮食导致的肥胖也并非抑制 AgRP 表达和控制饮食的结果,而是通过增加能量消耗和减少脂肪堆积来实现的^[28]。值得注意的是,AgRP 和 POMC 基因的启动子区含有与 STAT3 位点相邻的 FoxO1 结合位点,因此,STAT3 和 FoxO1 可能以相互竞争的方式结合到相应的位点,从而发挥对 AgRP 基因的转录调节作用。FoxO1 对 AgRP 的基因转录具有显著的促进作用,STAT3 本身对 AgRP 的转录可能并没有直接的抑制作用,而是通过阻断转录因子 FoxO1 与 AgRP 启动子的结合来间接抑制 AgRP 基因的转录^[29]。目前倾向于 FoxO1 对于 AgRP 基因的转录调控作用可能比 STAT3 更为重要。

4.2 FoxO1 FoxO1 属于叉头框蛋白(forkhead box, Fox)家族中 O 亚家族的成员。Fox 家族蛋白在调节细胞周期、脂质代谢和衰老等生命过程中发挥重要作用,是当今生命科学研究领域的热点^[30]。已知的 Fox 家族至少包括 17 个亚家族和 100 多个成员,其结合的 DNA 保守序列为 TTGTT-TAC^[9]。其中, O 亚族由 FoxO1(即 FKHR)、FoxO3(即 FKHR-L1)和 FoxO4(即 AFX)组成。FoxO1 是 FoxO 亚家族中最早发现的成员,对肝脏代谢、胰岛 β 细胞功能以及胰岛素敏感性等具有重要的调节作用^[31],还可抑制脂肪细胞的分化^[32]、调控下丘脑 AgRP 和 POMC 的转录水平,在机体能量代谢的调节网络中具有重要作用。

最新研究^[33]表明,FoxO1 直接介导了瘦素对 AgRP 的抑制作用。FoxO1 本身可以增强 AgRP 的转录,抵抗瘦素的作用。给正常小鼠脑室注射瘦素,可明显下调下丘脑的 AgRP 水平、抑制动物的进食;而预先脑室注射持续活化形式的 FoxO1 的重组腺病毒,可使其失去对瘦素的反应性,表现为瘦素注射后的 AgRP 下调和饮食抑制作用的消失。FoxO1

增强 AgRP 的转录的机制,可能与其招募共激活因子(如组蛋白乙酰转移酶 CBP/p300)、改变染色质的空间构型有关。当 FoxO1 的表达或活性受抑时,CBP/p300 的结合就会被阻止,而共抑制因子(如 NcoR)和组蛋白去乙酰酶(Hdac1)的结合则会增多,使 AgRP 基因的组蛋白发生去乙酰化,从而使 AgRP 基因失去转录活性^[33]。

瘦素可抑制 FoxO1 的活性,从而解除 FoxO1 对 AgRP 的激活作用,下调 AgRP 的转录水平。在某些细胞系上,瘦素可以通过 PI3K-PKB 途径来抑制 FoxO1 的活性。瘦素首先激活磷酸肌醇 3 激酶(PI3K),然后由 PI3K 激活蛋白激酶 B(PKB),PKB 可以使 FoxO1 的几个关键的苏氨酸和丝氨酸发生磷酸化,进而使 FoxO1 从细胞核中中位至胞质,失去对 AgRP 基因的转录激活作用^[29]。此外,瘦素也可通过激活 STAT3,竞争性抑制 FoxO1 与 AgRP 启动子中的 FoxO1 位点的结合抑制 FoxO1 的作用,这可能也是 STAT3 抑制 AgRP 表达的一种机制^[33]。

5 展望

瘦素对下丘脑弓状核神经元能量代谢调节的平衡起着重要的作用。目前认为瘦素对促食肽 AgRP 的抑制作用和对厌食肽 POMC 的促进作用可能与 STAT3 和 FoxO1 有关^[34]。FoxO1 对 AgRP 的基因转录具有直接的促进作用,而瘦素可通过 PI3K 和 STAT3 两种不同的途径抑制 FoxO1 对 AgRP 的转录激活作用。有关瘦素激活 PI3K 的机制还不明确。STAT3 对能量代谢的调节作用,主要通过增加能量消耗来实现的,可以不依赖于 AgRP。深入研究 FoxO1 和 STAT3 参与能量代谢调节的机制可能为肥胖和糖尿病等相关代谢性疾病的防治提供新的策略。

[参考文献]

- [1] Spiegelman B M, Flier J S. Obesity and the regulation of energy balance[J]. *Cell*, 2001, 104: 531-543.
- [2] Kaelin C B, Gong L, Xu A W, Yao F, Hockman K, Morton G J, et al. Signal transducer and activator of transcription (stat) binding sites but not stat3 are required for fasting-induced transcription of agouti-related protein messenger ribonucleic acid [J]. *Mol Endocrinol*, 2006, 20: 2591-2602.
- [3] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. *Nature*, 1994, 372: 425-432.
- [4] Tartaglia L A, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R[J]. *Cell*, 1995, 83: 1263-1271.
- [5] Bates S H, Stearns W H, Dundon T A, Schubert M, Tso A W, Wang Y, et al. STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction[J]. *Nature*, 2003, 421: 856-859.
- [6] Gao Q, Wolfgang M J, Neschen S, Morino K, Horvath T L, Shulman G I, et al. Disruption of neural signal transducer and activator of transcription 3 causes obesity, diabetes, infertility, and thermal dysregulation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004,

- 101:4661-4666.
- [7] Elias C F, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima R S, Bjorbaek C, et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area[J]. *Neuron*, 1999, 23:775-786.
- [8] Bence K K, Delibegovic M, Xue B, Gorgun C Z, Hotamisligil G S, Neel B G, et al. Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action[J]. *Nat Med*, 2006, 12:917-924.
- [9] Furuyama T, Nakazawa T, Nakano I, Mori N. Identification of the differential distribution patterns of mRNAs and consensus binding sequences for mouse DAF-16 homologues[J]. *Biochem J*, 2000, 349:629-634.
- [10] Ollmann M M, Wilson B D, Yang Y K, Kerns J A, Chen Y, Gantz I, et al. Antagonism of central melanocortin receptors *in vitro* and *in vivo* by agouti-related protein[J]. *Science*, 1997, 278:135-138.
- [11] Shutter J R, Graham M, Kinsey A C, Scully S, Lüthy R, Stark K L. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice[J]. *Genes Dev*, 1997, 11:593-602.
- [12] Bultman S J, Michaud E J, Woychik R P. Molecular characterization of the mouse agouti locus[J]. *Cell*, 1992, 71:1195-1204.
- [13] Lu D, Willard D, Patel I R, Kadwell S, Overton L, Kost T, et al. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor[J]. *Nature*, 1994, 371:799-802.
- [14] Tracy A L, Clegg D J, Johnson J D, Davidson T L, Benoit S C. The melanocortin antagonist AgRP (83-132) increases appetitive responding for a fat, but not a carbohydrate, reinforcer[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, 89:263-271.
- [15] Wang J H, Wang F, Yang M J, Yu D F, Wu W N, Liu J, et al. Leptin regulated calcium channels of neuropeptide Y and proopiomelanocortin neurons by activation of different signal pathways[J]. *Neuroscience*, 2008, 156:89-98.
- [16] Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding[J]. *Nature*, 2001, 409:194-198.
- [17] Marsh D J, Hollopeter G, Kafer K E, Palmiter R D. Role of the Y5 neuropeptide Y receptor in feeding and obesity[J]. *Nat Med*, 1998, 4:718-721.
- [18] Pinto S, Roseberry A G, Liu H, Diano S, Shanabrough M, Cai X, et al. Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin[J]. *Science*, 2004, 304:110-115.
- [19] Erickson J C, Clegg K E, Palmiter R D. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y[J]. *Nature*, 1996, 381:415-421.
- [20] Zhang X, Zhu J, Yang G Y, Wang Q J, Qian L, Chen Y M, et al. Dishevelled promotes axon differentiation by regulating atypical protein kinase C[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9:743-754.
- [21] Luquet S, Perez F A, Hnasko T S, Palmiter R D. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates[J]. *Science*, 2005, 310:683-685.
- [22] Flier J S. AgRP in energy balance: Will the real AgRP please stand up[J]? *Cell Metab*, 2006, 3:83-85.
- [23] Levy D E, Darnell J E Jr. Stats: transcriptional control and biological impact[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3:651-662.
- [24] Brown A M, Mayfield D K, Volafova J, Argypoulos G. The gene structure and minimal promoter of the human agouti related protein[J]. *Gene*, 2001, 277:231-238.
- [25] Niswender K D, Morton G J, Stearns W H, Rhodes C J, Myers M G Jr, Schwartz M W. Intracellular signalling. Key enzyme in leptin-induced anorexia[J]. *Nature*, 2001, 413:794-795.
- [26] Zhao A Z, Huan J N, Gupta S, Pal R, Sahu A. A phosphatidylinositol 3-kinase phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding[J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5:727-728.
- [27] Carvalheira J B, Torsoni M A, Ueno M, Amaral M E, Araújo E P, Velloso L A, et al. Cross-talk between the insulin and leptin signaling systems in rat hypothalamus[J]. *Obes Res*, 2005, 13:48-57.
- [28] Mesaros A, Koralov S B, Rother E, Wunderlich F T, Ernst M B, Barsh G S, et al. Activation of Stat3 signaling in AgRP neurons promotes locomotor activity[J]. *Cell Metab*, 2008, 7:236-248.
- [29] Stitt T N, Drujan D, Clarke B A, Panaro F, Timofeyeva Y, Kline W O, et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors[J]. *Mol Cell*, 2004, 14:395-403.
- [30] Kaestner K H, Knochel W, Martinez D E. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors[J]. *Genes Dev*, 2000, 14:142-146.
- [31] Farmer S R. The forkhead transcription factor Foxo1: a possible link between obesity and insulin resistance[J]. *Mol Cell*, 2003, 11:6-8.
- [32] Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y, Biggs W H 3rd, Arden K C, Accili D. The forkhead transcription factor Foxo1 regulates adipocyte differentiation[J]. *Dev Cell*, 2003, 4:119-129.
- [33] Kitamura T, Feng Y, Kitamura Y I, Chua S C Jr, Xu A W, Barsh G S, et al. Forkhead protein FoxO1 mediates Agrp-dependent effects of leptin on food intake[J]. *Nat Med*, 2006, 12:534-540.
- [34] Yang G, Lim C Y, Li C, Xiao X, Radda G K, Li C, et al. FoxO1 inhibits leptin regulation of pro-opiomelanocortin promoter activity by blocking STAT3 interaction with specificity protein 1[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284:3719-3727.