

FoxO1 在高糖诱导小鼠胰岛 β 细胞去分化中的作用机制研究

高倩 章文俊 杨国军 潘晔 陈乃君 朱巍 金华伟

【摘要】目的 探讨 FoxO1 在高糖培养诱导小鼠胰岛 β 细胞去分化中的作用机制。**方法** 将小鼠胰岛 β 细胞 MIN-6 细胞分为 4 组:常规糖浓度组(葡萄糖浓度 25 mmol/L)、高张浓度组(葡萄糖浓度 25mmol/L + 甘露醇 35mmol/L)、高糖浓度组(葡萄糖浓度 60mmol/L)、高糖浓度 +FoxO1 磷酸化酶抑制剂渥曼青霉素干预组(葡萄糖浓度 60mmol/L + 渥曼青霉素 50nmol/L)。采用 Western blot 法检测磷酸化 FoxO1(p -FoxO1)(位点:256、319)、FoxO1、前 β 细胞标志物八聚体转录因子 4(Oct4)、 β 细胞标志物胰腺十二指肠同源盒-1(PDX1)蛋白表达水平;qRT-PCR 法检测 FoxO1 mRNA 表达水平。**结果** 在一定时间范围内,高糖能刺激 MIN-6 细胞 FoxO1 256 及 319 位点磷酸化;高糖培养后,MIN-6 细胞内 FoxO1 mRNA 和蛋白水平无明显变化;高糖培养后,MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平升高,PDX1 蛋白表达水平降低,表明 MIN-6 细胞去分化;用渥曼青霉素干预后,MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平降低,PDX1 蛋白表达水平升高。**结论** 高糖可能通过 FoxO1 256 和 319 位点磷酸化而参与诱导体外培养小鼠胰岛 β 细胞发生去分化。

【关键词】 糖尿病 胰岛 β 细胞 FoxO1 去分化

Effect of FoxO1 on dedifferentiation of mouse pancreatic β cells induced by high concentration of glucose GAO Qian, ZHANG Wenjun, YANG Guojun, et al. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, China

【Abstract】Objective To investigate the effect of FoxO1 on the dedifferentiation of mouse pancreatic β cells induced by high concentration of glucose. **Methods** Mouse pancreatic β cells MIN-6 were divided into four groups: (1) routine glucose group (D-glucose 25 mmol/L), (2) high tension group (D-glucose 25 mmol/L + mannitol 35 mmol/L), (3) high glucose group (D-glucose 60mmol/L), (4) high glucose + Wortmannin treatment group (D-glucose 60 mmol/L+Wortmannin 50nmol/L). The expressions of p -FoxO1 (site 256, 319), FoxO1, pre- β cell marker Oct4 and β cell marker PDX1 protein were detected with Western blot. FoxO1 mRNA was detected with qRT-PCR. **Results** The phosphorylation of FoxO1 256 and 319 was activated by high glucose. There were no significant changes in FoxO1 mRNA and protein levels in MIN-6 cells incubated with high glucose. High glucose stimulated the dedifferentiation of MIN-6 cells with a high synthesis of Oct4 protein and a lower synthesis of PDX1 protein and the changes were reversed after intervention with FoxO1 phosphorylase inhibitor Wortmannin. **Conclusion** High glucose can induce the dedifferentiation of mouse islet β cells and it may be associated with the phosphorylation of FoxO1 at 256 and 319 sites.

【Key words】 Diabetic Pancreatic β cells FoxO1 Dedifferentiation

糖尿病的病因和发病机制极为复杂,至今未完全阐明。胰岛素作为人体内最主要的降糖激素,由胰岛 β 细胞合成和分泌。目前研究认为,胰岛 β 细胞去分化在糖尿病的发生、发展中起重要作用,然而其去分化的机制尚不明确。Talchai 等^[1]研究发现,敲除 FoxO1 基因的小鼠在代谢压力(多产、高龄)下分化成熟的胰岛 β 细

胞会转化成一种表达神经元素 3、八聚体转录因子 4 (Oct4)的前体细胞,小鼠最终患上糖尿病。刘婵等^[2]则发现体外培养的小鼠胰岛 β 细胞在高糖培养诱导下会发生去分化,并发现磷酸化的 FoxO1 表达改变。本研究通过观察高糖培养诱导的小鼠胰岛 β 细胞磷酸化 FoxO1(p -FoxO1)、FoxO1 蛋白和 mRNA、前 β 细胞标志物 Oct4 蛋白以及 β 细胞标志物胰腺十二指肠同源盒-1(PDX1)蛋白表达水平变化,并于 FoxO1 磷酸化酶抑制剂渥曼青霉素干预后观察其对 β 细胞去分化的影响,探讨 FoxO1 在高糖培养诱导小鼠胰岛 β 细胞去分化中的作用机制,现报道如下。

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.15.2019-1416

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY838)

作者单位:312000 绍兴文理学院附属医院内分泌科

通信作者:金华伟,Email:1315702821@qq.com

1 材料和方法

1.1 材料 小鼠胰岛 β 细胞 MIN-6 细胞由中南大学细胞室提供, HTCC 编号: 9 号。渥曼青霉素为中国 solarbio 公司产品(批号: 200706)。DMEM 培养液为美国 HyClone 公司产品, FBS 为澳大利亚 BOVOGEN 公司产品。 p -FoxO1(位点: 256, 319)一抗、FoxO1、Oct4 和 PDX1 一抗为美国 bioworld 公司产品, HRP 标记二抗为美国 jackson 公司产品。逆转录试剂盒(RR037A)和 SYBR Premix Ex Tap™(RR420)购于日本 TaKaRa 公司。Molecular Imager ChemiDoc™ XRS+ 成像系统为美国 Bio-Rad 公司产品。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和分组 MIN-6 细胞常规培养在含 10% FBS、葡萄糖浓度 25mmol/L 的 DMEM 培养液中, 置于 37℃、5%CO₂ 的孵箱中培养, 2~3d 换液 1 次。细胞分组如下: 常规糖浓度组(葡萄糖浓度 25mmol/L, RG 组)、高张浓度组(葡萄糖浓度 25mmol/L+甘露醇 35mmol/L, RG+M 组)、高糖浓度组(葡萄糖浓度 60mmol/L, HG 组)、高糖浓度+渥曼青霉素干预组(葡萄糖浓度 60mmol/L+渥曼青霉素 50nmol/L, HG+W 组)。

1.2.2 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)、FoxO1、Oct4、PDX1 蛋白表达水平检测 采用 Western blot 法。MIN-6 细胞分组培养后用 BCA 法测定蛋白浓度, 操作按说明书进行。变性后取 40 μ g 总蛋白上样, SDS-PAGE 胶进行电泳, 转膜、封闭后分别加入 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)、FoxO1、Oct4、PDX1、 β -actin 一抗孵育过夜; 洗膜后分别加入相应的 HRP 标记的二抗, 再次洗膜后予 ECL 化学发光显色, Molecular Imager ChemiDoc™ XRS+ 成像系统自动曝光扫描并用 Imagelab 软件分析结果, 以所测得的各条带的吸光度与内参照 β -actin 吸光度的比值作为蛋白表达的半定量值。实验重复 3 次。

1.2.3 FoxO1 mRNA 表达水平检测 采用 qRT-PCR 法。用 Trizol 法提取细胞总 RNA, 分光光度计检测 RNA 浓度及纯度, 并逆转录为 cDNA。用 SYBR Green 荧光染料定量 PCR 扩增。引物设计采用 Primer Premier 5.0 软件包。引物的特异性比对采用 NCBI 的 Primer BLAST。引物由上海桑尼生物科技有限公司合成。实时荧光定量 PCR 采用 20 μ l 体系, SYBR 荧光染料 10 μ l、上下游 Primer 各 0.5 μ l、DEPC 水 8 μ l、cDNA 1 μ l。以 β -actin 为内参, 各引物序列如下: (1) FoxO1 上游引物 5'-GAGCGTGCCTACTTCAA-3', 下游引物 5'-CCATCTC-CCAGGTCATCC-3'; (2) β -actin 上游引物 5'-CTGTCC-

CTGTATGCCTCTG-3', 下游引物 5'-ATGTCACGCA-GATTTCC-3'。用 SYBR Green 染料荧光定量 PCR 分析, 扩增条件为 95℃ 预变性 30s; 随后 95℃ 5s, 60℃ 20s, 40 个循环。采用相对定量 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 法计算 mRNA 表达水平。实验重复 3 次。

1.3 观察指标 观察并比较: (1) 不同培养时间(培养 0、12、24、48h) HG 组 MIN-6 细胞 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达水平; (2) 不同培养时间(培养 0、12、24、48、72h) HG 组 MIN-6 细胞 FoxO1 mRNA 表达水平; (3) 培养 12h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达水平, 及培养 72h 时 4 组 MIN-6 细胞 Oct4、PDX1 蛋白表达水平。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同培养时间 HG 组 MIN-6 细胞 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达水平比较 见图 1、2。

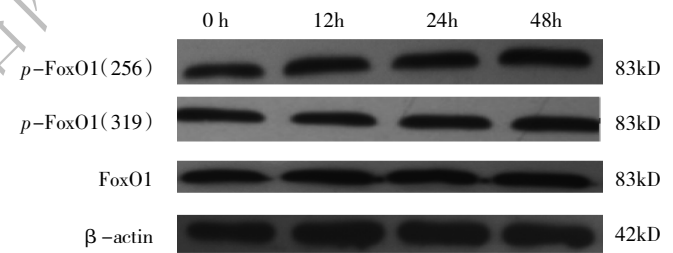


图 1 不同培养时间 HG 组 MIN-6 细胞 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达电泳图

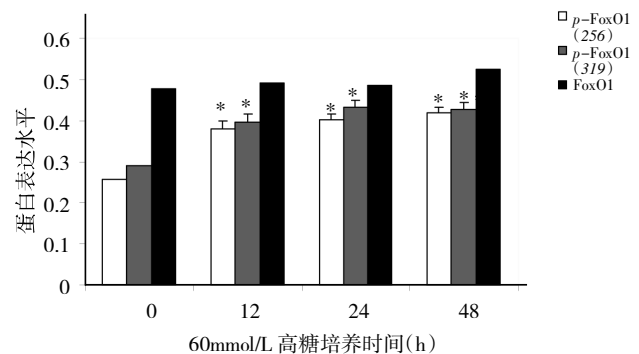


图 2 不同培养时间 HG 组 MIN-6 细胞 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达水平比较(与 0h 比较, *P<0.05)

由图 1、2 可见, HG 组 MIN-6 细胞高糖培养 0、12、24、48h 时 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319) 表达水平比较

差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),而 FoxO1 蛋白表达水平比较无统计学差异($P > 0.05$)。高糖培养 12、24、48h 时 MIN-6 细胞 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)表达水平均明显高于 0h(均 $P < 0.05$),提示在一定时间范围内,高糖可以刺激 MIN-6 细胞 FoxO1 信号分子 256 及 319 位点发生磷酸化。

2.2 不同培养时间 HG 组 MIN-6 细胞 FoxO1 mRNA 表达水平比较 见图 3。

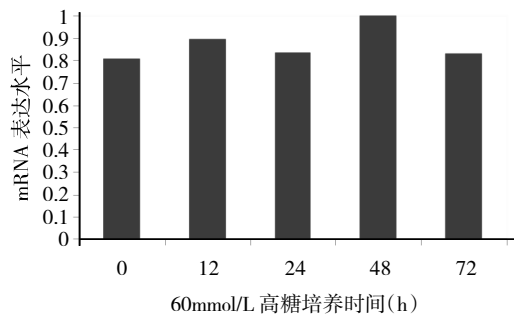


图 3 不同培养时间 HG 组 MIN-6 细胞 FoxO1 mRNA 表达水平比较

由图 3 可见,HG 组 MIN-6 细胞高糖培养 0、12、24、48、72h 时 FoxO1 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 培养 12h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达水平比较 见图 4、5。

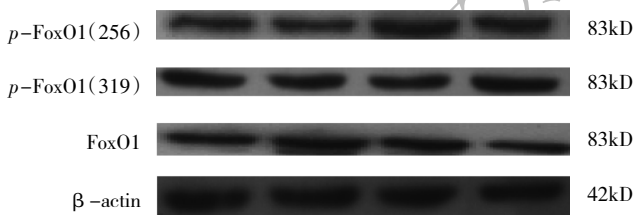


图 4 培养 12h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达电泳图

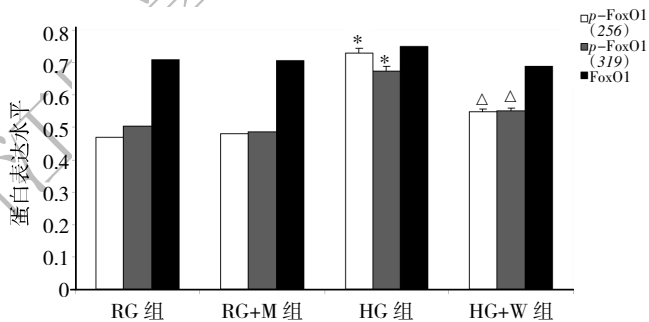


图 5 培养 12h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达水平比较(与 RG 组比较, $^*P < 0.05$;与 HG 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$)

由图 4、5 可见,培养 12h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)表达水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),而 FoxO1 蛋白表达水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 RG 组比较,HG 组 MIN-6 细胞 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)蛋白表达水平升高($P < 0.01$),而 RG+M 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 HG 组比较, RG+M 组 MIN-6 细胞 p -FoxO1(256)、 p -FoxO1(319)蛋白表达水平均明显降低(均 $P < 0.05$)。

2.4 培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平比较 见图 6、7。

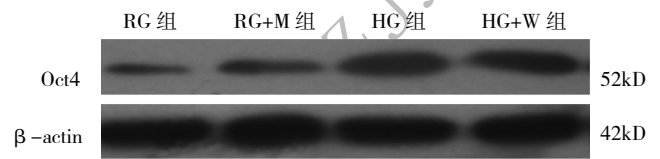


图 6 培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达电泳图

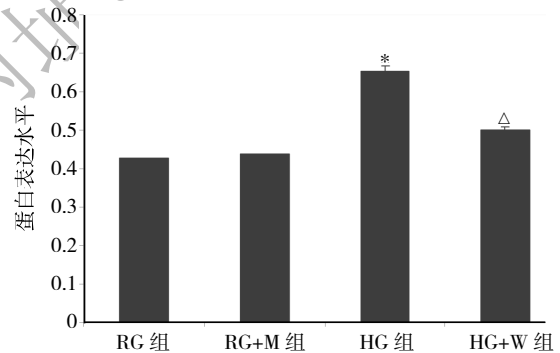


图 7 培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平比较(与 RG 组比较, $^*P < 0.05$;与 HG 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$)

由图 6、7 可见,培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 RG 组比较,HG 组 MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平升高($P < 0.05$),RG+M 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 HG 组比较, RG+M 组 MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平明显降低($P < 0.05$)。

2.5 培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 PDX1 蛋白表达水平比较 见图 8、9。

由图 8、9 可见,培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 PDX1 蛋白表达水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 RG 组比较,HG+W 组 MIN-6 细胞 PDX1 蛋白表达水平明显降低($P < 0.05$),RG+M 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 HG 组比较,HG+W 组 MIN-6 细胞 PDX1 蛋白表达水平明显升高($P < 0.05$)。

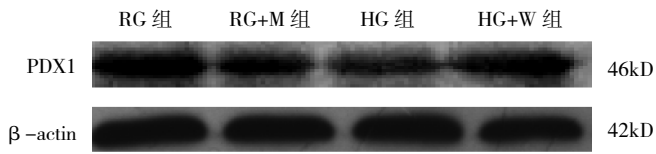


图 8 培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 PDX1 蛋白表达电泳图

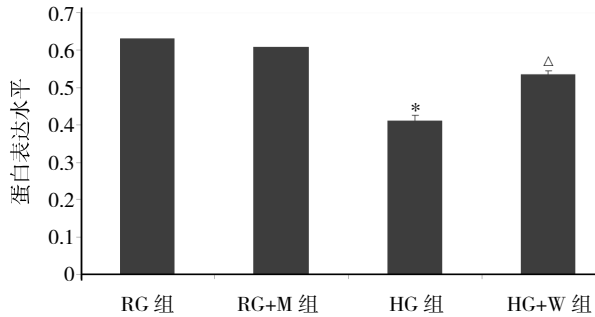


图 9 培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 PDX1 蛋白表达水平比较(与 RG 组比较,* $P<0.05$;与 HG 组比较,^Δ $P<0.05$)

3 讨论

近 30 年来,我国糖尿病的发病率逐年上升,已成为继心血管疾病和肿瘤之后的第三大疾病,2007 年流行病学调查资料显示,我国 20 岁以上成年人糖尿病患病率为 9.7%,中国成人糖尿病总数达 9 240 万。2010 年中国国家疾病预防控制中心调查显示我国糖尿病患病率为 9.7%,再次证实我国可能已成为世界上糖尿病患病人数最多的国家^[3]。糖尿病是一组以高血糖为主要特征的临床综合征。高血糖的产生主要是由胰岛 β 细胞功能缺陷,引起胰岛素相对或绝对不足,以及周围胰岛素敏感组织对胰岛素抵抗引起。过去一直认为胰岛 β 细胞凋亡是 β 细胞缺陷的主要形式,但现有研究发现 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞去分化比例高达 31.9% (非糖尿病患者为 8.7%)^[4],在 2 型糖尿病动物模型的胰岛中观察到大量胰岛素表达阴性的细胞,该类细胞能表达嗜铬粒蛋白-A、neurogenin3、Oct4 等前 β 细胞标志物,并观察到了 FoxO1 的进行性丢失^[5]。本研究发现,在高糖培养诱导下,MIN6 细胞去分化为表达 Oct4 的前 β 细胞, β 细胞标志物 PDX1 表达水平降低。

FoxO1 是 Forkhead 蛋白大家族的一个亚群,主要表达在胰腺 β 细胞、肝细胞、脂肪细胞,是一种多功能蛋白,参与调节细胞增殖、凋亡、衰老、分化、应激、自噬、代谢。研究发现,FoxO1 可抑制胰岛 α 细胞向 β 细胞转化、保护 β 细胞免受氧化应激损伤、维持 β 细胞终末分化状态以及抑制胰腺祖细胞分化为 β 细胞^[6-9]。FoxO1 的活性主要受磷酸化/去磷酸化水平调节^[10]。本

研究发现,在高糖培养诱导下,MIN6 细胞中 FoxO1 mRNA、蛋白表达水平无明显变化,但其 256 及 319 位点出现磷酸化,通过 FoxO1 磷酸化酶抑制剂渥曼青霉素抑制 FoxO1 的磷酸化,去分化的细胞再次分化为表达 PDX1 的 β 细胞。这说明 FoxO1 通过磷酸化与去磷酸化的转换在 β 细胞去分化中发挥作用。

FoxO1 有多个苏氨酸和丝氨酸磷酸化位点,分别为 N 端的 1 个苏氨酸和中部的 2 个丝氨酸位点。无刺激因子时,FoxO1 以去磷酸化状态位于细胞核内。当受刺激后,FoxO1 发生磷酸化而由核内转运到细胞质中。FoxO1 在细胞质和核内穿梭,与 14-3-3 蛋白密切相关。14-3-3 蛋白主要存在细胞核内,可以识别丝氨酸和苏氨酸残基。FoxO1 磷酸化后,构象发生改变,与 14-3-3 蛋白结合,介导了 FoxO1 的核输出^[11-13]。Ser256 是核定位关键位点,它的磷酸化与 FoxO1 的核输出密切相关,Ser319 则影响 FoxO1 的核输出效率^[14]。伴随着 FoxO1 的磷酸化和去磷酸化、与 DNA 的解离和结合,可以关闭或启动某些基因的表达而产生不同的生理反应。本研究发现 FoxO1 256 和 319 位点磷酸化参与了高糖培养诱导的 MIN6 细胞去分化,但具体机制仍需要进一步探讨。

综上所述,本研究结果显示,高糖可能通过 FoxO1 256 和 319 位点磷酸化而参与诱导体外培养小鼠胰岛 β 细胞发生去分化。

4 参考文献

- [1] Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic beta cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure[J]. Cell, 2012, 150(6):1223-1234. DOI:10.1016/j.cell.2012.07.029.
- [2] 刘婵,郑晓雅,夏佳佳,等.高糖通过下调 FoxO1 磷酸化诱导 β 细胞去分化[J].中国生物化学与分子生物学报,2016,32(1):74-79. DOI:10.13865/j.cnki.cjbm.2016.01.11.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [4] Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY, et al. Evidence of beta-Cell Dedifferentiation in Human Type 2 Diabetes[J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2016, 101(3):1044-1054. DOI:10.1210/jc.2015-2860.
- [5] Weinberg N, Ouziel-Yahalom L, Knoller S, et al. Lineage tracing evidence for in vitro dedifferentiation but rare proliferation of mouse pancreatic beta-cells[J]. Diabetes, 2007, 56(5):1299-1304. DOI:10.2337/db06-1654.
- [6] Kobayashi M, Kikuchi O, Sasaki T, et al. FoxO1 as a double-edged sword in the pancreas: analysis of pancreas- and beta-

(下转第 1609 页)

其它基因以及环境因素等的相互影响有助于深入揭示 DR 发生的病理生理机制。

4 参考文献

- [1] Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (9):412–418. DOI: 10.2337/dc17-er09.
- [2] Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, et al. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6 (4):598–612. DOI: 10.4239/wjd.v6.i4.598.
- [3] Melgarejo E, Medina MA, Sanchez-Jimenez F, et al. Monocyte chemoattractant protein-1: a key mediator in inflammatory processes[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41 (5):998–1001. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.07.018.
- [4] Feng C, Wang X, Liu T, et al. Expression of CCL2 and its receptor in activation and migration of microglia and monocytes induced by photoreceptor apoptosis[J]. *Mol Vis*, 2017, 23:765–777.
- [5] Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 259(2):344–348. DOI: 10.1006/bbrc.1999.0796.
- [6] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11):851–865. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.014.
- [7] Crawford TN, Alfaro DV 3rd, Kerrison JB, et al. Diabetic retinopathy and angiogenesis[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2009, 5(1):8–13. DOI: 10.2174/157339909787314149.
- [8] Sassa Y, Yoshida S, Ishikawa K, et al. The kinetics of VEGF and MCP-1 in the second vitrectomy cases with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Eye(Lond)*, 2016, 30(5):746–753. DOI:10.1038/eye.2016.20.
- [9] Kolattukudy PE, Niu J. Inflammation, endoplasmic reticulum stress, autophagy, and the monocyte chemoattractant protein-1/ CCR2 pathway[J]. *Circ Res*, 2012, 110(1):174–189. DOI: 10.1161/CIR-CRESAHA.111.243212
- [10] Dong N, Li X, Xiao L, et al. Upregulation of retinal neuronal MCP-1 in the rodent model of diabetic retinopathy and its function in vitro[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(12):7567–7575. DOI: 10.1167/iovs.12-9446.
- [11] Nawaz MI, Van Raemdonck K, Mohammad G, et al. Autocrine CCL2, CXCL4, CXCL9 and CXCL10 signal in retinal endothelial cells and are enhanced in diabetic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 109:67–76. DOI: 10.1016/j.exer.2013.01.008.
- [12] Chernykh VV, Varvarinsky EV, Smirnov EV, et al. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2015, 63(1): 33–36. DOI: 10.4103/0301-4738.151464.
- [13] Jeon HJ, Choi HJ, Park BH, et al. Association on monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518A/G with proliferative diabetic retinopathy in Korean type 2 diabetes[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(3):621–625. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.3.621.
- [14] Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene polymorphism as a potential risk factor for diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 89(1):e9–e12. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.04.006.
- [15] Dong L, Lv XY, Wang BJ, et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) 2518A/G polymorphism with proliferative diabetic retinopathy in northern Chinese type 2 diabetes [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252 (12): 1921–1926. DOI: 10.1007/s00417-014-2651-1.
- [16] 马江波, 许鑫, 马改改, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 基因多态性与浙江局部地区汉族人群 2 型糖尿病的相关性研究[J]. *浙江医学*, 2016, 38 (20): 1646–1649.
- (收稿日期: 2018-06-27)
(本文编辑: 李媚)
-
- (上接第 1605 页)
- cell-specific FoxO1 knockout mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(5):E603–613. DOI:10.1152/ajpendo.00469.2011.
- [7] Kitamura T. The role of FOXO1 in beta-cell failure and type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(10):615–623. DOI:10.1038/nrendo.2013.157.
- [8] Miyazaki S, Minamida R, Furuyama T, et al. Analysis of FoxO1-regulated genes using Foxo1-deficient pancreatic beta cells[J]. *Genes Cells*, 2012, 17(9):758–767. DOI:10.1111/j.1365-2443.2012.01625.x.
- [9] Jiang Z, Tian J, Zhang W, et al. Forkhead Protein FoxO1 Acts as a Repressor to Inhibit Cell Differentiation in Human Fetal Pancreatic Progenitor Cells[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 2017: 6726901. DOI:10.1155/2017/6726901.
- [10] van der Horst A, Burgering BM. Stressing the role of FoxO proteins in lifespan and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8 (6):440–450. DOI:10.1038/nrm2190.
- [11] 崔旻, 赵勇. FoxO 转录因子[J]. *中国生物工程杂志*, 2004, 24(3):40–43. DOI:10.3969/j.issn.1671-8135.2004.03.009.
- [12] Wang Y, Zhou Y. FOXO Transcription Factors: Their Clinical Significance and Regulation[J]. *BioMed Research International*, 2014, 2014. DOI:10.1155/2014/925350.
- [13] Webb AE, Brunet A. FOXO transcription factors: key regulators of cellular quality control[J]. *Trends in biochemical sciences*, 2014, 39(4):159–169. DOI:10.1016/j.tibs.2014.02.003.
- [14] Rena G, Woods YL, Prescott AR, et al. Two novel phosphorylation sites on FKHR that are critical for its nuclear exclusion[J]. *The EMBO Journal*, 2002, 21(9):2263–2271. DOI:10.1093/emboj/21.9.2263.
- (收稿日期: 2019-05-09)
(本文编辑: 李媚)