ЦИТОЛОГИЯ, 2020, том 62, № 10, с. 687–698

УДК 576.32/.36

ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ FoxO КАК МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ

© 2020 г. А. В. Моршнева*

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

**E-mail: 1195alisa@gmail.com*

Поступила в редакцию 10.07.2020 г.
После доработки 17.07.2020 г.
Принята к публикации 18.07.2020 г.

Транскрипционные факторы FoxO семейства Fox (Forkhead box), действующие как опухолевые супрессоры, вовлечены еще в регуляцию пролиферации, дифференцировки клеток, апоптоза, клеточного ответа на стресс, а также старения и продолжительности жизни на уровне организма. В настоящее время белки FoxO являются объектом интенсивных исследований, отчасти потому, что риск развития рака, как и многих других заболеваний, повышается с возрастом, однако четкий молекулярный механизм, связывающий рак и старение, еще не выявлен. Транскрипция генов *FoxO* не происходит конститутивно и активируется преимущественно в ответ на стрессовые стимулы или отсутствие нутриентов. Для транскрипционных факторов FoxO характерна ядерная локализация, однако под действием регуляторных механизмов FoxO постоянно перемещаются между ядром, где они активируют транскрипцию генов-мишеней, и цитоплазмой, куда транспортируются инактивированные формы FoxO. FoxO работают на пересечении систем, контролирующих продолжительность жизни и канцерогенез, а потому изучение особенностей сигналинга FoxO и путей его регуляции может дать ответы на многие вопросы биологии старения, онкологии и клеточной биологии в целом. Настоящий обзор дает общее представление о структуре, функциях и многообразии механизмов регуляции транскрипционных факторов FoxO.

Ключевые слова: FoxO, рак, супрессия опухолей, старение

DOI: 10.31857/S0041377120100041

Белки FoxO принадлежат древнему семейству транскрипционных факторов Fox (“Forkhead box”) названному в честь гена *fkh* (fork head), впервые описанному у *Drosophila melanogaster* (Weigel et al., 1989). Исходно появившись у одноклеточных эукариот, гены *Fox* в результате многочисленных дупликаций дивергировали и образовали крупное семейство генов транскрипционных факторов эукариот, которое по сходству последовательности подразделяют на субсемейства *FoxA–FoxS*. Гены субсемейства *FoxO*, получившие свое название от английского others – другие (Greer, Brunet, 2005), были впервые обнаружены в хромосомных транслокациях опухолей человека (Galili et al., 1993; Davis et al., 1994; Anderson et al., 2001), что задало вектор последующим исследованиям онкосупрессорных свойств FoxO. В настоящее время FoxO активно исследуются не только в области онкологии, но и в геронтологии, иммунологии, эмбриологии, нейробиологии и некоторых других областях биологии.

Транскрипционные факторы FoxO оказывают влияние на все значимые процессы в клетке, являясь ключевым элементом множества сигнальных путей и участвуя в регуляции пролиферации, дифференцировки, выживания и старения клеток, а также клеточной смерти. Функции FoxO могут быть антагонистичными, так как функциональная активность FoxO различным образом контролируется в зависимости от ткани и типа стимула. Отвечая на внеклеточные и внутриклеточные стимулы, FoxO трансформируют сигнал и активируют специфические сигнальные каскады. В роли таких стимулов для белков FoxO могут быть факторы роста, нутриенты, активные формы кислорода (АФК), инсулин и др. (Calnan, Brunet, 2008).

Являясь транскрипционными факторами, свои функции FoxO осуществляют через регуляцию транскрипции соответствующих генов, поэтому функции FoxO в клетке открывались именно через выявление их генов-мишеней. FoxO имеют большой и разнообразный набор генов-мишеней, который функционально можно разделить на три крупные группы: гены антиоксидантной защиты и ответа на стресс, гены клеточной смерти и пролиферации, гены метаболизма (Klotz et al., 2015). Широкий набор генов-мишеней позволяет FoxO участвовать в регуляции баланса между канцерогенезом и супрессией опухолей, апоптозом и выживанием, старением и увеличением продолжительности жизни, а также участво-

Таблица 1. Представители субсемейства FoxO млекопитающих

FoxO	Хромосомная локализация гена[a]	Мол. масса, кДа[a]	Локализация белка
FoxO1	13q14.1	70	Повсеместно с преобладанием в адипоцитах
FoxO3	6q21	72	Повсеместно с преобладанием в мозге
FoxO4	Xq13.1	54	Повсеместно с преобладанием в сердце
FoxO6	1p34.1	65	В развивающемся мозге

[a]Данные для человека (Tia et al., 2018).

вать в регуляции метаболизма, дифференцировки клеток и других ключевых клеточных процессов.

Основной задачей настоящего обзора является общая характеристика субсемейства FoxO, анализ структурных и функциональных особенностей его представителей и системы регуляции FoxO. Транскрипционные факторы FoxO довольно хорошо изучены, однако многофункциональность белков FoxO и наличие функциональных различий между представителями субсемейства часто являются причиной противоречий данных, опубликованных в литературе. Представленный обзор призван объединить имеющиеся данные и сформировать у читателя общее представление о функциях FoxO и путях их реализации.

ДОМЕННАЯ СТРУКТУРА БЕЛКОВ FoxO И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ПРЕДСТАВИТЕЛЯМИ СУБСЕМЕЙСТВА

Всех представителей семейства Fox объединяет наличие высоко консервативного ДНК-связывающего домена Forkhead (FKH). Домен включает около ста аминокислотных остатков и своей трехмерной структурой (крыловидная спираль) напоминает крылья бабочки (winged-helix). В состав домена FKH входят три α-спирали (H1, H2 и H3), три β-структуры (S1, S2 и S3) и два крыловидных участка, окружающих третью β-структуру (W1 и W2) (Clark et al., 1993). Белки Fox специфически связывают консенсусную последовательность ДНК 5'-(G/C/A)(T/C/A) AAA(T/C) A-3' – Forkhead response element (FRE) (Wang et al., 2015) за счет третьей α-спирали и крыловидных участков (Hannenhalli, Kaestner, 2009), связывание происходит в мономерной форме.

В отличие от других субсемейств, FoxO несут уникальную вставку из пяти аминокислотных остатков (GDSNS) в ДНК-связывающем домене Forkhead, что делает их наиболее дивергентной группой семейства Fox (Obsil, Obsilova, 2008). Различные представители субсемейства FoxO отличаются конформацией ДНК-связывающего домена Forkhead, что также предполагает наличие у них различий в наборе генов-мишеней (Psenakova et al., 2019). Помимо домена Forkhead (CR2), FoxO несут еще два консервативных домена (CR1 и CR3), расположенных по обе стороны от ДНК-связывающего домена – на N'- и C'-конце белка соответственно. CR1-домен содержит сайт фосфорилирования киназой Akt и сайт связывания шаперона 14-3-3. Последовательность CR3 представляет собой трансактивирующий домен (So, Cleary, 2002). Со стороны C'-конца домен Forkhead фланкирован последовательностью сигнала ядерной локализации (NLS), также содержащей сайт фосфорилирования киназой Akt и связывания шаперона 14-3-3, в связи с чем локализация белков FoxO после синтеза зависит от активности сигнального пути PKB/Akt в клетке (Psenakova et al., 2019). Сигнал ядерного экспорта (NES) локализован в пределах трансактивирующего CR3-домена (Psenakova et al., 2019).

Субсемейство *FoxO* включает четыре гена с частично перекрывающимися профилями экспрессии – *FoxO1*, *FoxO3a*, *FoxO4* и *FoxO6* (Kaestner et al., 2000; Sanchez et al., 2014). Транскрипция *FoxO1*, *FoxO3a* и *FoxO4* идет повсеместно, с преобладанием того или иного транскрипта в различных тканях и органах (табл. 1). Так, уровень белка FoxO1 наиболее высокий в жировой ткани (Munekata, Sakamoto, 2009), FoxO3 преобладает в мозге (Renault et al., 2009), а FoxO4 – в сердце (Zhu Min et al., 2015). Ген *FoxO6* имеет наименее широкий профиль экспрессии и преимущественно экспрессируется в развивающемся мозге (Jacobs et al., 2003). Белок FoxO6 участвует в формировании нервной системы, а также, регулирует процесс консолидации памяти во взрослом мозге (Salih et al., 2012).

Функциональные различия между представителями субсемейства FoxO выявляли с помощью мутагенеза. Удалось показать, что мутанты по гену *FoxO1* умирают в эмбриональный период от нарушений ангиогенеза. Мутанты по генам *FoxO3*, *FoxO4* и *FoxO6* жизнеспособны, однако мутации гена *FoxO3* проявляются фенотипически, тогда как мутации генов *FoxO4* и *FoxO6* не имеют значительных фенотипических проявлений (Greer, Brunet, 2005; Salih et al., 2012). Тем не менее, имеющуюся информацию сложно интерпретировать однозначно, так как функции различных представителей FoxO перекрываются и позволяют компенсировать отдельные мутации. При этом из-за перекрывания функций белков FoxO, некоторые результаты, показанные на одном из представителей FoxO, могут быть экстраполированы на все семейство. Другие же свойства белков FoxO являются уникальными для отдельных членов семейства, что также осложняет интерпретацию существующих данных. В связи с этим функции FoxO будут рассмотрены в общем виде далее и по возможности

подкреплены результатами, полученными для различных представителей субсемейства FoxO.

ФУНКЦИИ БЕЛКОВ FoxO

Канцерогенез и супрессия опухолей. Участвуя в реализации блока клеточного цикла и в регуляции апоптоза, FoxO работают как опухолевые супрессоры (Yadav et al., 2018). Используя мышиные модели, несколько исследовательских групп показали, что нокаут генов, кодирующих FoxO, многократно повышает риск возникновения опухолей (Hu et al., 2004; Paik et al., 2007). При этом, несмотря на онкосупрессорные свойства FoxO (Zhang et al., 2011), в определенных условиях активность FoxO способствует прогрессии опухолей (Gehling, Ergün, 2008; Goto et al., 2008). Тем не менее, все больше работ свидетельствуют о роли FoxO в повышении чувствительности опухолевых клеток к терапевтическим агентам. Показано, что снижение уровней белков FoxO1 и FoxO3 приводит к развитию устойчивости опухоли к классической терапии и снижению эффективности комбинированной терапии рака яичников и рака груди (Lu, Huang, 2011; Chakrabarty et al., 2013; Beretta et al., 2019). Функции белков FoxO во многом напоминают функции опухолевого супрессора p53. Кроме того, у них много общих генов-мишеней (*GADD45, WIP1, p21, PA26*), что говорит о возможной кооперации между этими белками (Greer, Brunet, 2005).

Блок клеточного цикла является критически важным механизмом, сдерживающим деление поврежденных клеток, поэтому нарушения этого механизма тесно связаны с процессом опухолевой трансформации. Блок клеточного цикла G_1/S осуществляется белками FoxO через активацию экспрессии ингибиторов циклин-зависимых киназ $p21^{Waf1}$ и $p27^{Kip1}$ (Medema et al., 2000), а также белка p130, принадлежащего семейству белков ретинобластомы Rb, который ингибирует транскрипционный фактор E2F, необходимый для смены стадий клеточного цикла (Kops et al., 2002). Также в ответ на стимуляцию ростовым фактором TGF-β FoxO формирует комплекс с транскрипционными факторами SMAD на промотере гена $p21^{Waf1}$, что приводит к ингибированию $p21^{Waf1}$ и последующему блоку клеточного цикла на границе фаз G_1/S (Seoane et al., 2004). В реализацию блока G_2/M вовлечены продукты генов-мишеней FoxO GADD45 и циклин G2 (Furukawa-Hibi et al., 2002).

Способность к запуску программ клеточной смерти также является важным свойством опухолевых супрессоров. Вызываемый белками FoxO апоптоз реализуется благодаря индукции экспрессии генов таких цитокинов, как Fas-лиганд и TRAIL, которые усиливают собственные проапоптотические сигналы белков FoxO посредством запуска путей клеточной смерти в соседних клетках (Brunet et al., 1999; Modur et al., 2002). Работая через активацию гена белка Bcl-6 – ингибитора антиапоптотического белка Bcl-XL, а также генов проапоптотических белков семейства Bcl-2 (Bim-1 и bNIP3) и лиганда Fas, белки FoxO индуцируют апоптоз в трансформированных и опухолевых клетках (Tang et al., 2002). Устойчивость к апоптозу опухолевых клеток с активирующими мутациями PI3/Akt-пути чаще всего связана с супрессией FoxO, так как киназа Akt подавляет активность FoxO (Brunet et al., 1999), препятствуя реализации его основных функций, в том числе блока клеточного цикла и апоптоза и способствуя выживанию клеток.

Наряду с регуляцией клеточного цикла и апоптоза, важную роль в реализации онкосупрессороной функции транскрипционных факторов FoxO играет их вклад в иммунные процессы (Deng et al., 2018). В частности, FoxO контролируют развитие и активность регуляторных Т-клеток (Treg), сдерживающих противоопухолевый иммунный ответ (Ohue, Nishikawa, 2019). Показано, что конститутивная активность FoxO1 в клетках Treg приводит к снижению опухолевого роста (Luo et al., 2016). Кроме того, белки FoxO участвуют в процессе подавления ангиогенеза и ответе на гипоксию (Angelis et al., 2011; Shankar et al., 2008).

Повышенная активность пути PI3/Akt, приводящая к снижению уровня белков FoxO, является отличительным признаком многих опухолевых клеток (Greer, Brunet, 2005). Установлено, что конститутивная экспрессия гена *FoxO1* приводит к уменьшению размера опухолей у мышей с нарушениями экспрессии гена *PTEN* – опухолевого супрессора, в норме сдерживающего активацию пути PI3/Akt (Ramaswamy et al., 2002). Кроме того, конститутивная экспрессия гена *FoxO3* подавляет процесс канцерогенеза, вызванный активацией киназы IKKβ, что говорит о вкладе IKKβ-зависимой деградации FoxO3 в процесс канцерогенеза (Hu et al., 2004). В связи с этим, реактивация белков FoxO в опухолях с избыточной активностью пути PI3/Akt является потенциальной терапевтической стратегией.

Старение и увеличение продолжительности жизни. Старение является ключевым фактором риска для развития рака, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и других заболеваний, ассоциированных с возрастом. С возрастом на передний план (с точки зрения продолжительности жизни) выходит генетический фактор, что позволяет говорить о так называемых протективных генах. FoxO являются важными транскрипционными факторами, определяющими скорость старения и долголетие всего организма (Martins et al., 2016). Вклад FoxO в увеличение продолжительности жизни был установлен еще в экспериментах с *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster*. Активация белка DAF-16, являющегося гомологом FoxO у *C. elegans*, сопровождается трехкратным увеличением продолжительности жизни (Lin et al., 1997; Ogg et al., 1997). Транскрипционные факторы FoxO у *D. melanogaster* (dFoxO) также замедляют старение и

увеличивают продолжительность жизни (Hwangbo et al., 2004).

Участие белков FoxO в регуляции продолжительности жизни связано с их антиоксидантной и протеостатической функцией, так как старение клеток неразрывно связано с процессами окисления и нарушениями протеостаза (Akasaki et al., 2014; Martins et al., 2016; Murtaza et al., 2017).

Транскрипционные факторы FoxO способны осуществлять адаптивный ответ на стрессовые стимулы. Белки FoxO контролируют оба варианта клеточного ответа на стресс – экспрессию генов антиоксидантных белков, осуществляющих детоксикацию АФК, и репарацию ДНК, поврежденной действием АФК (Greer, Brunet, 2005). Реализация антиоксидантной функции белков FoxO неразрывно связана с их участием в контроле за прохождением фаз клеточного цикла, так как блоки на границе фаз G_1/S и в фазах G_2/M предоставляют клетке время для детоксикации АФК и репарации и потому являются критически важными этапами клеточного ответа на стресс. Детоксикацию АФК в клетке осуществляют антиоксидантные белки. Факторы FoxO регулируют экспрессию генов таких белков антиоксидантной защиты как каталаза, супероксиддисмутаза MnSOD, белок PA26, проксиредоксины Prx3, Prx5, тиоредоксин Trx2 и др. (Olmos et al., 2013). Активация репарации ДНК осуществляется белками FoxO посредством запуска экспрессии генов ДНК-связывающего белка GADD45 и адаптерного белка DDB1 (Tran et al., 2002). Показано, что в ответ на повреждения ДНК белки FoxO могут активироваться опухолевым супрессором p53 (Klotz et al., 2015).

При нарушениях протеостаза в результате агрегации или неправильного фолдинга белки приобретают токсичность, что происходит при старении, стрессе или тепловом шоке и может приводить к системным заболеваниям на уровне целого организма (Martins et al., 2016). Протеостатическая функция FoxO обеспечивается активацией экспрессии белков теплового шока (HSP), контролирующих фолдинг и стабильность белков, что делает белки FoxO функциональными аналогами транскрипционных факторов теплового шока HSF (Donovan, Marr, 2016). В ответ на стрессовые стимулы и FoxO, и факторы HSF способны активировать экспрессию генов белков теплового шока, однако HSF являются более универсальными регуляторами, отвечая на все типы стресса, тогда как белки FoxO предположительно реагируют на митохондриальный стресс (Donovan, Marr, 2016). Участие в регуляции протеостаза делает транскрипционные факторы FoxO интересными мишенями для терапии нейродегенеративных заболеваний (Santo, Paik, 2018).

Регуляция продолжительности жизни осуществляется белками FoxO в паре с p53. Стоит отметить, что FoxO и p53 синергичны как опухолевые супрессоры, однако антагонистичны в отношении их действия на продолжительность жизни (Greer, Brunet, 2005). Ключевым регулятором здесь является деацетилаза Sirt1. Подавление экспрессии гена *Sirt1*, вызванное активацией белка p53, снижает продолжительность жизни, тогда как активирующее действие белков FoxO способно переломить p53-индуцированную супрессию Sirt1. Кроме того, p53 может косвенно ингибировать белки FoxO, активируя серин-треонинпротеинкиназу SGK (You et al., 2004). В свою очередь, белок FoxO3 может ингибировать p53 прямым связыванием (Nemoto et al., 2004).

Показана роль белков FoxO в аутофагии. По разным данным, FoxO способны оказывать как стимулирующее, так и супрессирующее действие на процесс аутофагии. Так, деацетилирование FoxO1 индуцирует аутофагию в кардиомиоцитах (Hariharan et al., 2010), тогда как в клетках рака простаты белок FoxO3 негативно регулирует аутофагию, ингибируя белок FoxO1 (Zhu et al., 2014). Участие белков FoxO в регулировании процесса аутофагии также определяется регуляцией генов-мишеней FoxO, например гена, кодирующего центральный белок в сигнальном пути аутофагии LC3 (Sengupta et al., 2009). Кроме того, FoxO1 стимулирует экспрессию сестринов, регулирующих активность индуктора аутофагии АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) и ингибитора аутофагии протеинкиназы mTOR (Sánchez-Álvarez et al., 2019). В частности, показана роль белка FoxO1 в активации экспрессии гена, кодирующего сестрин-3 (SESN3) (Rafia, Saran, 2019).

Другие функции FoxO. Помимо супрессии опухолей, реализуемой белками FoxO через блок клеточного цикла, запуск апоптоза и подавление ангиогенеза, и помимо контроля продолжительности жизни, в основе которого лежат антиоксидантная и протеостатическая функции FoxO, транскрипционные факторы этого субсемейства принимают участие в реализации целого ряда других функций.

Так, белки семейства Fox, в особенности представитель субсемейства FoxO белок FoxO1, задействованы в регуляции энергетического обмена всего организма. Помимо прямого участия в регуляции метаболизма, белок FoxO1 также необходим для формирования жировой и мышечной ткани, критически важных для поддержания энергетического гомеостаза (Gross et al., 2008). Повышенный уровень белков FoxO в дифференцированной поперечно-полосатой или сердечной мышечной ткани приводит к мышечной атрофии, однако причиной атрофии является не индуцируемый FoxO апоптоз, а уменьшение размера клеток (Sandri et al., 2004), сопряженное с уменьшением общего уровня белков в клетках, что может быть связано с экспрессией такого гена-мишени FoxO с дифференциальной экспрессией в мышечной ткани как *atrogin-1,* кодирующего убиквитин-лигазу (Sandri et al., 2004; Stitt et al., 2004).

Кроме того, белки FoxO вовлечены в процессы клеточной дифференцировки, при этом разные

Таблица 2. Основные гены-мишени белков FoxO и их продукты

Клеточные процессы, в которых участвуют FoxO	Гены-мишени FoxO и их белковые продукты	
	ген	продукт
Апоптоз	*BIM-1*	Проапоптотический белок семейства Bcl-2
	bNIP3	Проапоптотический белок семейства Bcl-2
	Bcl-6	Репрессор Bcl-XL
	FasL	Проапоптотический лиганд
	TRAIL	Проапоптотический цитокин
G_1/S-блок клеточного цикла	$p21^{Waf1}$	Ингибитор циклин-киназных комплексов
	$p21^{Kip1}$	Ингибитор циклин-киназных комплексов
	p130	Ингибитор E2F
G_2/M-блок клеточного цикла	*GADD45*	Запуск репарации ДНК и G_2-блок
	Cyclin G2	Ингибитор клеточного цикла
Репарация ДНК	*GADD45*	Запуск репарации ДНК и G_2-блок
	DDB1	Белок эксцизионной репарации
Детоксикация АФК	*MnSOD*	Антиоксидант
	Catalase	Антиоксидант
	PA26	Антиоксидант из семейства сестринов
Метаболизм	*G6Pase*	Глюкозо-6-фосфатаза
	PEPCK	Фосфоенолпируваткарбоксикиназа
Мышечная атрофия	*atrogin-1*	Субъединица убиквитинлигазы SCF E3
Ангиогенез	*VEGFR1*	Рецептор к фактору роста сосудов
Протеостаз	*HSP70*	Белок теплового шока
Аутофагия	*LC3*	Активатор аутофагии
	SESN3	Белок семейства сестринов

Таблица составлена по данным из: Greer, Brunet, 2005 с дополнениями.

представители субсемейства в различных типах клеток могут оказывать как стимулирующее (Birkenkamp et al., 2007; Munekata, Sakamoto, 2009; Qi et al., 2020), так и ингибирующее (Jiang et al., 2017; Nowak et al., 2018) действие на дифференцировку клеток. Важность белков FoxO в эмбриональный период не ограничивается их участием в дифференцировке клеток и развитии плода. FoxO имеют большое значение для регуляции взаимодействия матери и плода во время беременности, принимая участие в формировании плаценты (Ferdous et al., 2011).

Белки FoxO интересны как нейрональные транскрипционные факторы. Функционирование в нервной системе наиболее характерно для белков FoxO3 и FoxO6 (Hoekman et al., 2006). Транскрипционные факторы FoxO важны для развития и функционирования как центральной, так и периферической нервной системы и, наряду со своими базовыми функциями, принимают участие в специфических для нервной ткани процессах, таких как поддержание нейрональных прогениторных клеток, биосинтез катехоламинов и др. (Santo, Paik, 2018).

Таким образом, транскрипционные факторы FoxO многофункциональны и способны реализовывать не только базовые функции, обусловленные активацией экспрессии соответствующих генов-мишеней в клетке (табл. 2), но и функции более высокого порядка, являющиеся суммой нескольких базовых функций (рис. 1).

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ FoxO

Основным механизмом регуляции активности белков FoxO, для которых характерна ядерная локализация, является ядерно-цитоплазматический транспорт. FoxO активно работают в ядре, связываясь с ДНК и запуская экспрессию генов-мишеней, тогда как удержание FoxO в цитоплазме блокирует их активность. Транспорт FoxO из цитоплазмы в ядро происходит за счет наличия в последовательности сигнала ядерной локализации NLS, а обратно – за счет двух лейцин-богатых повторов, которые работают как сигнал ядерного экспорта (Biggs et al., 1999; Brunet et al., 2002). Смена локализации FoxO в клет-

Рис. 1. Функции транскрипционных факторов субсемейства FoxO. Во *внутренних секциях* указаны базовые функции FoxO, *снаружи* – функции более высокого порядка.

ке легко обратима, что позволяет осуществлять гибкую регуляцию их работы с помощью пост-трансляционных модификаций, тогда как изменения на уровне экспрессии генов *FoxO* являются менее чувствительными инструментами регуляции (Hwangbo et al., 2004; Calnan, Brunet, 2008).

Известно, что базальный уровень транскрипции генов *FoxO1* и *FoxO3* обеспечивается присутствием транскрипционного фактора E2F-1, участвующего в регуляции клеточного цикла и запуске апоптоза через прямое связывание промоторных областей генов *FoxO* (Nowak et al., 2018). При этом, сами белки FoxO способны участвовать в регуляции экспрессии генов своего субсемейства, ингибируя их транскрипцию (Klotz et al., 2015).

Пост-трансляционные модификации белков FoxO являются инструментом тонкой настройки их активности, а их комбинацию часто называют “код FoxO” (Calnan, Brunet, 2008). Фосфорилирование, ацетилирование и убиквитинирование являются наиболее характерными путями модификаций транскрипционных факторов FoxO. Большинство модификаций локализуется в ДНК-связывающем домене и, соответственно, влияет на трансактивирующую способность белков FoxO (Calnan, Brunet, 2008; Wang et al., 2016).

Фосфорилирование FoxO. Фосфорилирование преимущественно снижает активность транскрипционных факторов FoxO. В ряду киназ, реализующих инактивирующее фосфорилирование белков FoxO, отмечены киназы Akt, SGK, ERK, CDK, IKK (Hu et al., 2004; Greer, Brunet, 2005; Chapuis et al., 2010; Singh et al., 2010).

Киназы Akt и SGK являются компонентами инсулинового сигнального каскада и активируются киназой PI3K в присутствие ростовых факторов и инсулина (Calnan, Brunet, 2008). Киназа Akt является главным негативным регулятором белков FoxO и фосфорилирует FoxO1, FoxO3 и FoxO4 по нескольким регуляторным сайтам (Alessi et al., 1997). Фосфорилирование киназой Akt высвобождает сайты связывания с шапероном 14-3-3, который меняет конформацию белков FoxO, открывая последовательность ядерного экспорта NES для связи с экспортином Exportin/Crm1 и маскируя последовательность сигнала ядерной локализации NLS, что приводит к экспорту FoxO из ядра и блокирует обратный транспорт (Brownawell et al., 2001; Silhan et al., 2009; Tzivion et al., 2011). Фосфорилирование FoxO1 по остатку Ser256 киназой Akt является праймирующим событием для последующего полиубиквитинирования (Huang et al., 2005). Наличие целого набора сайтов фосфорилирования позволяет FoxO интегрировать широкий спектр внеклеточных сигналов и тонко различать похожие, но разные по смыслу, сигналы (Greer, Brunet, 2005).

Помимо киназ сигнального пути PI3K/Akt/SGK, ингибирующее фосфорилирование FoxO осуществляет еще несколько киназ. В ответ на повреждение ДНК циклин-зависимая киназа CDK2 инактивиру-

ет FoxO (Huang et al., 2006). Киназы семейства MAPK также участвуют в негативной регуляции FoxO. Так, фосфорилирование FoxO3 киназой ERK сопровождается полиубиквитинированием и последующей деградацией (Klotz et al., 2015). К протеасомной деградации FoxO также приводит фосфорилирование киназным комплексом IKK (Karin et al., 2002; Hu et al., 2004).

Для импорта FoxO в ядро обязательным условием является его дефосфорилирование, однако в условиях окислительного стресса фосфорилированная форма FoxO транспортируется в ядро (Gómez-Crisóstomo et al., 2014). Это связано с активностью киназы c-Jun (JNK), которая активируется в ответ на стрессовые стимулы и способствует импорту FoxO из цитозоля в ядро даже в присутствии ростовых факторов, так как киназа JNK, помимо белков FoxO, способна также фосфорилировать шаперон 14-3-3, снижая его активность (Wang et al., 2005). Существуют и другие примеры активирующего фосфорилирования FoxO. Так, при голодании активируется АМФ-активируемая киназа AMPK, которая, в свою очередь, повышает трансактивирующую способность FoxO (Calnan, Brunet, 2008). Также активирующее действие имеет фосфорилирование киназой PERK (protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase), стимулирующее импорт FoxO в ядро (You et al., 2018).

Активность транскрипционных факторов FoxO довольно жестко регулируется с помощью баланса инактивирующего и активирующего фосфорилирования, однако для полной регуляции FoxO одного фосфорилирования недостаточно.

Ацетилирование FoxO. Дополнительным уровнем регуляции FoxO является их связывание с коактиваторными или корепресссорными комплексами, изменяющими уровень ацетилирования FoxO.

Ацетилирование по-разному влияет на эффективность связывания FoxO с различными промоторами генов, что делает ацетилирование промоторспецифичным модифицированием FoxO. Обычно ацетилирование транскрипционных факторов приводит к усилению их трансактивирующей способности (Chen et al., 2001), однако большинство сайтов ацетилирования в последовательности FoxO расположены в ДНК-связывающем домене, поэтому ацетилирование чаще всего ослабляет ДНК-связывающую способность этих транскрипционных факторов и снижет их активность (Greer, Brunet, 2005). Одним из стимулов, индуцирующих повышение уровня ацетилирования FoxO, является стресс. Ключевым медиатором ацетилирования FoxO является пероксид водорода (H_2O_2) (Stone, Yang, 2006). Показано, что экзогенный H_2O_2 способствует взаимодействию белков FoxO с ацетилтрансферазами, запуская процесс ацетилирования (Klotz et al., 2015).

Ферменты, регулирующие ацетилирование FoxO, вовлечены также и в регуляцию ацетилирования гистонов (Hariharan et al., 2010; Daitoku et al., 2011; Yao et al., 2019), поэтому ингибирование деацетилаз гистонов может применяться для увеличения общего уровня ацетилирования FoxO. Ацетилирование FoxO в клетке регулируется гистоновыми ацетилтрансферазами CBP/p300 и деацетилазой Sirt1, относящихся к классу HDAC II (Goodman, Smolik, 2000; Hariharan et al., 2010). Ацетилтрансферазы CBP/p300 являются также кофакторами FoxO1. Фактор FoxO1 связывается с ДНК в комплексе с CBP/p300, которые с помощью ацетилирования гистонов способствуют декомпактизации хроматина и облегчают транскрипцию генов-мишеней FoxO (Daitoku et al., 2004; van der Heide, Smidt, 2005). Однако после запуска транскрипции CBP/p300 ацетилируют FoxO1, что сопровождается отделением комплекса CBP/p300–FoxO1 от ДНК (Daitoku et al., 2004). Ацетилаза p300 снижает транскрипционную активность FoxO, ацетилируя остатки лизина в ДНК-связывающем домене FoxO, что приводит к выводу FoxO из ядра и его последующей деградации по Akt-зависимому пути (Calnan, Brunet, 2008; Senf et al., 2011). Известно, что инактивация ацетилтрансферазы p300 стабилизирует FoxO и повышает его трансактивирующую способность (Senf et al., 2011).

Поскольку инактивирующему фосфорилированию киназой Akt, сопряженному с деградацией, подвергается преимущественно ацетилированная форма FoxO, Sirt1 посредством деацетилирования предотвращает деградацию белков FoxO, регулируя тем самым баланс между активной и неактивной формой FoxO (Calnan, Brunet, 2008). Кроме того, деацетилирование FoxO приводит к подавлению апоптоза и усилению G_1-блока клеточного цикла, сдвигая тем самым баланс от проапоптотических эффектов FoxO к блоку клеточного цикла и выживанию (van der Heide, Smidt, 2005). Обратимое ацетилирование FoxO является важным регуляторным инструментом, осуществляющим контроль их транскрипционной активности (Daitoku et al., 2011).

Убиквитинирование и деградация FoxO. Поскольку убиквитинирование FoxO требует праймирования с помощью ацетилирования и фосфорилирования, это модифицирование неразрывно с ними связано. Необходимо отметить, что эффект убиквитинирования FoxO зависит от числа модифицированных сайтов. Так, моноубиквитинирование запускает импорт FoxO в ядро, а полиубиквитинирование приводит к их деградации (Calnan, Brunet, 2008).

Моноубиквитинирование FoxO осуществляется в условиях окислительного стресса убиквитин-лигазой Mdm2 (Brenkman et al., 2008), после того как клеточный пул ацетилированного FoxO активируется деацетилазой Sir2 (Huang, D'Andrea, 2006). Моноубиквитинированный FoxO транспортируется в ядро, где запускает транскрипцию генов ответа на стресс, в частности генов антиоксидантной защиты (van der Horst et al., 2006).

Накопление FoxO1 в цитоплазме сопровождается его полиубиквитинированием белком SKP2 из комплекса SCF^{SKP2} лигазы E3 (Huang, Tindall, 2011), что приводит к деградации FoxO1 в протеасомах (Hu et al., 2004; Huang et al., 2005). При этом белок SKP2 с FoxO3 и FoxO4 не взаимодействует, что подразумевает наличие отдельных лигаз для других представителей субсемейства FoxO (Huang et al., 2005). Как упомянуто выше, значительную роль в процессе деградации FoxO играет активация киназы Akt. Помимо инактивации, опосредованной фосфорилированием, в опухолевых клетках существуют альтернативные пути инактивации FoxO, такие как ингибирование негативного регулятора PI3/Akt-пути фосфатазы PTEN (Park et al., 2019), инактивация под действием микроРНК и др. (van der Heide, Smidt, 2005; Luo et al., 2013; Urbánek, Klotz, 2017).

Деградация является крайней мерой регуляции FoxO, так как большинство других механизмов контроля активности FoxO осуществляется через обратимую смену их локализации. Деградация FoxO часто наблюдается в процессе трансформации клеток, что говорит о том, что данный регуляторный механизм может быть ключевым инициатором канцерогенеза (Hu et al., 2004; Huang et al., 2005). В связи с этим, важное клиническое значение имеет возможность стабилизации FoxO. Мы показали, что экспрессия белка E1A раннего региона аденовируса 5 человека (Ad5) стабилизирует FoxO за счет наличия в последовательности E1A CBP/p300-связывающего домена (Morshneva et al., 2020). Кроме того, действуя через стимуляцию регулятора клеточного цикла фосфатазы PP2A, E1A осуществляет инактивацию киназы PKB/Akt (Liao, Hung, 2004) и киназного комплкса IKK, супрессирующих факторы FoxO (Chang et al., 2014).

Таким образом, транскрипционные факторы FoxO имеют комплексную систему регуляции, работающую на многих уровнях и включающую в себя регуляторные компоненты различных сигнальных путей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре рассмотрены основные функции транскрипционных факторов FoxO и пути их реализации через активацию транскрипции соответствующих генов-мишеней и регуляцию активности FoxO в клетке в ответ на внешние и внутренние стимулы. Важно отметить, что широкий спектр функций FoxO, представленный в работе, не является полным и окончательным, так как каждый год выявляются все новые аспекты функционирования FoxO в различных тканях и органах. Поскольку функции FoxO могут быть реализованы не только на уровне отдельных клеток, например, в случае активации антиоксидантной защиты, блока клеточного цикла или апоптоза, но и на уровне целого организма, в частности благодаря их участию в иммунном ответе и эмбриогенезе, в исследованиях белков FoxO особенно большое значение имеют эксперименты *in vivo*.

Транскрипционные факторы субсемейства FoxO играют ключевую роль в определении клеточной судьбы, а именно контролируют блок клеточного цикла, дифференцировку, устойчивость к стрессу и апоптозу. В связи с этим FoxO позиционируются как универсальные регуляторы, контролирующие как целостность отдельных клеток, так и поддержание гомеостаза на уровне организма, что объясняет столь сложную систему регуляции FoxO.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда Директора Института цитологии РАН.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В работе не проводили экспериментов на животных или людях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Akasaki Y., Alvarez-Garcia O., Saito M., Caramés B., Iwamoto Y., Lotz M.K. 2014. FOXO transcription factors support oxidative stress resistance in human chondrocytes. Arthritis Rheumatol. V. 66. P. 3349.

Alessi D.R., James S.R., Downes C.P., Holmes A.B., Gaffney P.R., Reese C.B., Cohen P. 1997. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase Balpha. Curr. Biol. V. 7. P. 261.

Anderson M.J., Shelton G.D., Cavenee W.K., Arden K.C. 2001. Embryonic expression of the tumor-associated PAX3-FKHR fusion protein interferes with the developmental functions of Pax3. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. V. 98. P. 1589.

Angelis E., Zhao P., Zhang R., Goldhaber J.I., Maclellan W.R. 2011. The role of E2F-1 and downstream target genes in mediating ischemia/reperfusion injury in vivo. J. Mol. Cell. Cardiol. V. 51. P. 919.

Beretta G.L., Corno C., Zaffaroni N., Perego P. 2019. Role of FoxO proteins in cellular response to antitumor agents. Cancers (Basel). V. 11. P. 90.

Biggs W.H., Meisenhelder J., Hunter T., Cavenee W.K., Arden K.C. 1999. Protein kinase B/Akt-mediated phosphorylation promotes nuclear exclusion of the winged helix transcription factor FKHR1. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. V. 96. P. 7421.

Birkenkamp K.U., Essafi A., Vos K.E. van der, Costa M. da, Hui R.C.-Y., Holstege F., Koenderman L., Lam E.W.-F., Coffer P.J. 2007. FOXO3a induces differentiation of Bcr-Abl-transformed cells through transcriptional down-regulation of Id1. J. Biol. Chem. V. 282. P. 2211.

Brenkman A.B., de Keizer P.L.J., van den Broek N.J.F., Jochemsen A.G., Burgering B.M.T. 2008. Mdm2 induces mono-

ubiquitination of FOXO4. PLoS ONE. V. 3. P. e2819. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002819

Brownawell A.M., Kops G.J., Macara I.G., Burgering B.M. 2001. Inhibition of nuclear import by protein kinase B (Akt) regulates the subcellular distribution and activity of the forkhead transcription factor AFX. Mol. Cell. Biol. V. 21. P. 3534.

Brunet A., Bonni A., Zigmond M.J., Lin M.Z., Juo P., Hu L.S., Anderson M.J., Arden K.C., Blenis J., Greenberg M.E. 1999. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a forkhead transcription factor. Cell. V. 96. P. 857.

Brunet A., Kanai F., Stehn J., Xu J., Sarbassova D., Frangioni J.V., Dalal S.N., DeCaprio J.A., Greenberg M.E., Yaffe M.B. 2002. 14-3-3 transits to the nucleus and participates in dynamic nucleocytoplasmic transport. J. Cell Biol. V. 156. P. 817.

Calnan D.R., Brunet A. 2008. The FoxO code. Oncogene. V. 27. P. 2276.

Chakrabarty A., Bhola N.E., Sutton C., Ghosh R., Kuba M.G., Dave B., Chang J.C., Arteaga C.L. 2013. Trastuzumab-resistant cells rely on a HER2-PI3K-FoxO-survivin axis and are sensitive to PI3K inhibitors. Cancer Res. V. 73. P. 1190.

Chang Y.-W., Hung M.-C., Su J.-L. 2014. The anti-tumor activity of E1A and its implications in cancer therapy. Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.). V. 62. P. 195.

Chapuis N., Park S., Leotoing L., Tamburini J., Verdier F., Bardet V., Green A.S., Willems L., Agou F., Ifrah N., Dreyfus F., Bismuth G., Baud V., Lacombe C., Mayeux P., et al. 2010. IκB kinase overcomes PI3K/Akt and ERK/MAPK to control FOXO3a activity in acute myeloid leukemia. Blood. V. 116. P. 4240.

Chen H., Tini M., Evans R.M. 2001. HATs on and beyond chromatin. Current Opinion in Cell Biology. V. 13. P. 218.

Clark K.L., Halay E.D., Lai E., Burley S.K. 1993. Co-crystal structure of the HNF-3/fork head DNA-recognition motif resembles histone H5. Nature. V. 364. P. 412.

Daitoku H., Hatta M., Matsuzaki H., Aratani S., Ohshima T., Miyagishi M., Nakajima T., Fukamizu A. 2004. Silent information regulator 2 potentiates Foxo1-mediated transcription through its deacetylase activity. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. V. 101. P. 10042.

Daitoku H., Sakamaki J., Fukamizu A. 2011. Regulation of FoxO transcription factors by acetylation and protein–protein interactions. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research. V. 1813. P. 1954.

Davis R.J., D'Cruz C.M., Lovell M.A., Biegel J.A., Barr F.G. 1994. Fusion of PAX7 to FKHR by the variant t(1;13)(p36;q14) translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. Cancer Res. V. 54. P. 2869.

Deng Y., Wang F., Hughes T., Yu J. 2018. FOXOs in cancer immunity: Knowns and unknowns. Semin. Cancer Biol. V. 50. P. 53.

Donovan M.R., Marr M.T. 2016. dFOXO activates large and small heat shock protein genes in response to oxidative stress to maintain proteostasis in Drosophila. J. Biol. Chem. V. 291. P. 19042.

Ferdous A., Morris J., Abedin M.J., Collins S., Richardson J.A., Hill J.A. 2011. Forkhead factor FoxO1 is essential for placental morphogenesis in the developing embryo. PNAS. V. 108. P. 16307.

Furukawa-Hibi Y., Yoshida-Araki K., Ohta T., Ikeda K., Motoyama N. 2002. FOXO forkhead transcription factors induce G(2)-M checkpoint in response to oxidative stress. J. Biol. Chem. V. 277. P. 26729.

Galili N., Davis R.J., Fredericks W.J., Mukhopadhyay S., Rauscher F.J., Emanuel B.S., Rovera G., Barr F.G. 1993. Fusion of a fork head domain gene to PAX3 in the solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma. Nat. Genet. V. 5. P. 230.

Gehling U.M., Ergün S. 2008. Mechanisms of tumour vascularisation. Memo. V. 1. P. 3.

Gómez-Crisóstomo N.P., Rodríguez Martínez E., Rivas-Arancibia S. 2014. Oxidative stress activates the transcription factors FoxO 1a and FoxO 3a in the hippocampus of rats exposed to low doses of ozone. Oxid. Med. Cell Longev. https://doi.org/10.1155/2014/805764

Goodman R.H., Smolik S. 2000. CBP/p300 in cell growth, transformation, and development. Genes Dev. V. 14. P. 1553.

Goto T., Takano M., Hirata J., Tsuda H. 2008. The involvement of FOXO1 in cytotoxic stress and drug-resistance induced by paclitaxel in ovarian cancers. Br. J. Cancer. V. 98. P. 1068.

Greer E.L., Brunet A. 2005. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. Oncogene. V. 24. P. 7410.

Gross D.N., van den Heuvel A.P.J., Birnbaum M.J. 2008. The role of FoxO in the regulation of metabolism. Oncogene. V. 27. P. 2320.

Hannenhalli S., Kaestner K.H. 2009. The evolution of Fox genes and their role in development and disease. Nat. Rev. Genet. V. 10. P. 233.

Hariharan N., Maejima Y., Nakae J., Paik J., Depinho R.A., Sadoshima J. 2010. Deacetylation of FoxO by Sirt1 plays an essential role in mediating starvation-induced autophagy in cardiac myocytes. Circ. Res. V. 107. P. 1470.

Hoekman M.F.M., Jacobs F.M.J., Smidt M.P., Burbach J.P.H. 2006. Spatial and temporal expression of FoxO transcription factors in the developing and adult murine brain. Gene Expr. Patterns. V. 6. P. 134.

Hu M.C.-T., Lee D.-F., Xia W., Golfman L.S., Ou-Yang F., Yang J.-Y., Zou Y., Bao S., Hanada N., Saso H., Kobayashi R., Hung M.-C. 2004. IkappaB kinase promotes tumorigenesis through inhibition of forkhead FOXO3a. Cell. V. 117. P. 225.

Huang H., Tindall D.J. 2011. Regulation of FoxO protein stability via ubiquitination and proteasome degradation. Biochim. Biophys. Acta. V. 1813. P. 1961.

Huang T.T., D'Andrea A.D. 2006. HAUSP hunting the FOX(O). Nature Cell Biology. V. 8. P. 1043.

Huang H., Regan K.M., Wang F., Wang D., Smith D.I., van Deursen J.M.A., Tindall D.J. 2005. Skp2 inhibits FOXO1 in tumor suppression through ubiquitin-mediated degradation. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. V. 102. P. 1649.

Huang H., Regan K.M., Lou Z., Chen J., Tindall D.J. 2006. CDK2-dependent phosphorylation of FOXO1 as an apoptotic response to DNA damage. Science. V. 314. P. 294.

Hwangbo D.S., Gershman B., Gersham B., Tu M.-P., Palmer M., Tatar M. 2004. Drosophila dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body. Nature. V. 429. P. 562.

Jacobs F.M.J., van der Heide L.P., Wijchers P.J.E.C., Burbach J.P.H., Hoekman M.F.M., Smidt M.P. 2003. FoxO6, a novel member of the FoxO class of transcription

factors with distinct shuttling dynamics. J. Biol. Chem. V. 278. P. 35959.

Jiang Z., Tian J., Zhang W., Yan H., Liu L., Huang Z., Lou J., Ma X. 2017. Forkhead protein FoxO1 acts as a repressor to inhibit cell differentiation in human fetal pancreatic progenitor cells (Hindawi) https://doi.org/10.1155/2017/6726901

Kaestner K.H., Knochel W., Martinez D.E. 2000. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors. Genes Dev. V. 14. P. 142.

Karin M., Cao Y., Greten F.R., Li Z.-W. 2002. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. Nat. Rev. Cancer. V. 2. P. 301.

Klotz L.-O., Sánchez-Ramos C., Prieto-Arroyo I., Urbánek P., Steinbrenner H., Monsalve M. 2015. Redox regulation of FoxO transcription factors. Redox Biol. V. 6. P. 51.

Kops G.J.P.L., Dansen T.B., Polderman P.E., Saarloos I., Wirtz K.W.A., Coffer P.J., Huang T.-T., Bos J.L., Medema R.H., Burgering B.M.T. 2002. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress. Nature. V. 419. P. 316.

Liao Y., Hung M.-C. 2004. A new role of protein phosphatase 2A in adenoviral E1A protein-mediated sensitization to anticancer drug-induced apoptosis in human breast cancer cells. Cancer Research. V. 64. P. 5938.

Lin K., Dorman J.B., Rodan A., Kenyon C. 1997. daf-16: An HNF-3/forkhead family member that can function to double the life-span of *Caenorhabditis elegans*. Science. V. 278. P. 1319.

Lu H., Huang H. 2011. FOXO1: a potential target for human diseases. Curr. Drug Targets. V. 12. P. 1235.

Luo C.T., Liao W., Dadi S., Toure A., Li M.O. 2016. Graded Foxo1 activity in T reg cells differentiates tumour immunity from spontaneous autoimmunity. Nature. V. 529. P. 532.

Luo H., Yang Y., Duan J., Wu P., Jiang Q., Xu C. 2013. PTEN-regulated AKT/FoxO3a/Bim signaling contributes to reactive oxygen species-mediated apoptosis in selenite-treated colorectal cancer cells. Cell Death Dis. V. 4. P. 481.

Martins R., Lithgow G.J., Link W. 2016. Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity. Aging Cell. V. 15. P. 196.

Medema R.H., Kops G.J., Bos J.L., Burgering B.M. 2000. AFX-like Forkhead transcription factors mediate cell-cycle regulation by Ras and PKB through p27kip1. Nature. V. 404. P. 782.

Modur V., Nagarajan R., Evers B.M., Milbrandt J. 2002. FOXO proteins regulate tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand expression. Implications for PTEN mutation in prostate cancer. J. Biol. Chem. V. 277. P. 47928.

Morshneva A., Gnedina O., Marusova T., Igotti M. 2020. Expression of adenoviral E1A in transformed cells as an additional factor of HDACi-dependent FoxO regulation. Cells. V. 9. P. 97. https://doi.org/10.3390/cells9010097

Munekata K., Sakamoto K. 2009. Forkhead transcription factor Foxo1 is essential for adipocyte differentiation. In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim. V. 45. P. 642.

Murtaza G., Khan A.K., Rashid R., muneer s., hasan s.m.f., chen j. 2017. foxo transcriptional factors and long-term living (Hindawi) https://doi.org/10.1155/2017/3494289

Nemoto S., Fergusson M.M., Finkel T. 2004. Nutrient availability regulates SIRT1 through a forkhead-dependent pathway. Science. V. 306. P. 2105.

Nowak K., Gupta A., Stocker H. 2018. FoxO restricts growth and differentiation of cells with elevated TORC1 activity under nutrient restriction. PLoS Genet. V. 14. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007347

Obsil T., Obsilova V. 2008. Structure/function relationships underlying regulation of FOXO transcription factors. Oncogene. V. 27. P. 2263.

Ogg S., Paradis S., Gottlieb S., Patterson G.I., Lee L., Tissenbaum H.A., Ruvkun G. 1997. The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*. Nature. V. 389. P. 994.

Ohue Y., Nishikawa H. 2019. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? Cancer Sci. V. 110. P. 2080.

Olmos Y., Sánchez-Gómez F.J., Wild B., García-Quintans N., Cabezudo S., Lamas S., Monsalve M. 2013. SirT1 regulation of antioxidant genes is dependent on the formation of a FoxO3a/PGC-1α complex. Antioxid. Redox Signal. V. 19. P. 1507.

Paik J.-H., Kollipara R., Chu G., Ji H., Xiao Y., Ding Z., Miao L., Tothova Z., Horner J.W., Carrasco D.R., Jiang S., Gilliland D.G., Chin L., Wong W.H., Castrillon D.H., et al. 2007. FoxOs are lineage-restricted redundant tumor suppressors and regulate endothelial cell homeostasis. Cell. V. 128. P. 309.

Park M.K., Yao Y., Xia W., Setijono S.R., Kim J.H., Vila I.K., Chiu H.-H., Wu Y., Billalabeitia E.G., Lee M.G., Kalb R.G., Hung M.-C., Pandolfi P.P., Song S.J., Song M.S. 2019. PTEN self-regulates through USP11 via the PI3K-FOXO pathway to stabilize tumor suppression. Nature Communications. V. 10. P. 636.

Psenakova K., Kohoutova K., Obsilova V., Ausserlechner M.J., Veverka V., Obsil T. 2019. Forkhead domains of FOXO transcription factors differ in both overall conformation and dynamics. Cells. V. 8. P. 966. https://doi.org/10.3390/cells8090966

Qi H., Tian D., Li M., Zhang C., Jin H., Liu L., Zhao X., Ma L., Zhao W., Ge Q., Duan T., Zhang D. 2020. Foxo3 promotes the differentiation and function of follicular helper T cells. Cell Reports. V. 31. P. 107621.

Rafia S., Saran S. 2019. Sestrin-like protein from *Dictyostelium discoideum* is involved in autophagy under starvation stress. Microbiological Research. V. 220. P. 61.

Ramaswamy S., Nakamura N., Sansal I., Bergeron L., Sellers W.R. 2002. A novel mechanism of gene regulation and tumor suppression by the transcription factor FKHR. Cancer Cell. V. 2. P. 81.

Renault V.M., Rafalski V.A., Morgan A.A., Salih D.A.M., Brett J.O., Webb A.E., Villeda S.A., Thekkat P.U., Guillerey C., Denko N.C., Palmer T.D., Butte A.J., Brunet A. 2009. FoxO3 regulates neural stem cell homeostasis. Cell Stem Cell. V. 5. P. 527.

Salih D.A.M., Rashid A.J., Colas D., de la Torre-Ubieta L., Zhu R.P., Morgan A.A., Santo E.E., Ucar D., Devarajan K., Cole C.J., Madison D.V., Shamloo M., Butte A.J., Bonni A., Josselyn S.A., et al. 2012. FoxO6 regulates memory consolidation and synaptic function. Genes Dev. V. 26. P. 2780.

Sanchez A.M.J., Candau R.B., Bernardi H. 2014. FoxO transcription factors: their roles in the maintenance of skeletal muscle homeostasis. Cell. Mol. Life Sci. V. 71. P. 1657.

Sánchez-Álvarez M., Strippoli R., Donadelli M., Bazhin A.V., Cordani M. 2019. Sestrins as a therapeutic bridge between ROS and autophagy in cancer. Cancers. V. 11. P. 1415.

Sandri M., Sandri C., Gilbert A., Skurk C., Calabria E., Picard A., Walsh K., Schiaffino S., Lecker S.H., Goldberg A.L. 2004. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. Cell. V. 117. P. 399.

Santo E.E., Paik J. 2018. FOXO in neural cells and diseases of the nervous system. Curr. Top. Dev. Biol. V. 127. P. 105.

Senf S.M., Sandesara P.B., Reed S.A., Judge A.R. 2011. p300 Acetyltransferase activity differentially regulates the localization and activity of the FOXO homologues in skeletal muscle. Am. J. Physiol. Cell Physiol. V. 300. P. C1490.

Sengupta A., Molkentin J.D., Yutzey K.E. 2009. FoxO transcription factors promote autophagy in cardiomyocytes. J. Biol. Chem. V. 284. P. 28319.

Seoane J., Le H.-V., Shen L., Anderson S.A., Massagué J. 2004. Integration of Smad and forkhead pathways in the control of neuroepithelial and glioblastoma cell proliferation. Cell. V. 117. P. 211.

Shankar S., Chen Q., Srivastava R.K. 2008. Inhibition of PI3K/AKT and MEK/ERK pathways act synergistically to enhance antiangiogenic effects of EGCG through activation of FOXO transcription factor. J. Mol. Signal. V. 3. P. 7.
https://doi.org/10.1186/1750-2187-3-7

Silhan J., Vacha P., Strnadova P., Vecer J., Herman P., Sulc M., Teisinger J., Obsilova V., Obsil T. 2009. 14-3-3 Protein masks the DNA binding interface of forkhead transcription factor FOXO4. J. Biol. Chem. V. 284. P. 19349.

Singh A., Ye M., Bucur O., Zhu S., Tanya Santos M., Rabinovitz I., Wei W., Gao D., Hahn W.C., Khosravi-Far R. 2010. Protein phosphatase 2A reactivates FOXO3a through a dynamic interplay with 14-3-3 and AKT. Mol. Biol. Cell. V. 21. P. 1140.

So C.W., Cleary M.L. 2002. MLL-AFX requires the transcriptional effector domains of AFX to transform myeloid progenitors and transdominantly interfere with forkhead protein function. Mol. Cell. Biol. V. 22. P. 6542.

Stitt T.N., Drujan D., Clarke B.A., Panaro F., Timofeyva Y., Kline W.O., Gonzalez M., Yancopoulos G.D., Glass D.J. 2004. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. Mol. Cell. V. 14. P. 395.

Stone J.R., Yang S. 2006. Hydrogen peroxide: A signaling messenger. Antioxid. Redox Signal. V. 8. P. 243.

Tang T.T.-L., Dowbenko D., Jackson A., Toney L., Lewin D.A., Dent A.L., Lasky L.A. 2002. The forkhead transcription factor AFX activates apoptosis by induction of the BCL-6 transcriptional repressor. J. Biol. Chem. V. 277. P. 14255.

Tia N., Singh A.K., Pandey P., Azad C.S., Chaudhary P., Gambhir I.S. 2018. Role of Forkhead Box O (FOXO) transcription factor in aging and diseases. Gene. V. 648. P. 97.

Tran H., Brunet A., Grenier J.M., Datta S.R., Fornace A.J., DiStefano P.S., Chiang L.W., Greenberg M.E. 2002. DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein. Science. V. 296. P. 530.

Tzivion G., Dobson M., Ramakrishnan G. 2011. FoxO transcription factors; Regulation by AKT and 14-3-3 proteins. Biochim. Biophys. Acta. V. 1813. P. 1938.

Urbánek P., Klotz L. 2017. Posttranscriptional regulation of FOXO expression: MicroRNAs and beyond. Br. J. Pharmacol. V. 174. P. 1514.

Van der Heide L.P., Smidt M.P. 2005. Regulation of FoxO activity by CBP/p300-mediated acetylation. Trends Biochem. Sci. V. 30. P. 81.

Van der Horst A., de Vries-Smits A.M.M., Brenkman A.B., van Triest M.H., van den Broek N., Colland F., Maurice M.M., Burgering B.M.T. 2006. FOXO4 transcriptional activity is regulated by monoubiquitination and USP7/HAUSP. Nature Cell Biology. V. 8. P. 1064.

Wang F., Marshall C.B., Ikura M. 2015. Forkhead followed by disordered tail: The intrinsically disordered regions of FOXO3a. Intrinsically Disord Proteins. V. 3.
https://doi.org/10.1080/21690707.2015.1056906

Wang M.C., Bohmann D., Jasper H. 2005. JNK extends life span and limits growth by antagonizing cellular and organism-wide responses to insulin signaling. Cell. V. 121. P. 115.

Wang X., Hu S., Liu L. 2017. Phosphorylation and acetylation modifications of FOXO3a: Independently or synergistically? Oncol Lett. V. 13. P. 2867.

Wang Z., Yu T., Huang P. 2016. Post-translational modifications of FOXO family proteins (Review). Molecular Medicine Reports. V. 14. P. 4931.

Weigel D., Jürgens G., Küttner F., Seifert E., Jäckle H. 1989. The homeotic gene fork head encodes a nuclear protein and is expressed in the terminal regions of the Drosophila embryo. Cell. V. 57. P. 645.

Yadav R.K., Chauhan A.S., Zhuang L., Gan B. 2018. FoxO transcription factors in cancer metabolism. Semin. Cancer Biol. V. 50. P. 65.

Yao S., Mahmud Z., Sachini N., Aimjongjun S., Saavedra-García P., Lam E.W.-F. 2019. Characterization of FOXO acetylation. Methods Mol. Biol. V. 1890. P. 77.

You H., Jang Y., You-Ten A.I., Okada H., Liepa J., Wakeham A., Zaugg K., Mak T.W. 2004. p53-dependent inhibition of FKHRL1 in response to DNA damage through protein kinase SGK1. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. V. 101. P. 14057.

You S., Li H., Hu Z., Zhang W. 2018. eIF2α kinases PERK and GCN2 act on FOXO to potentiate FOXO activity. Genes Cells. V. 23. P. 786.

Zhang H., Pan Y., Zheng L., Choe C., Lindgren B., Jensen E.D., Westendorf J.J., Cheng L., Huang H. 2011. FOXO1 inhibits Runx2 transcriptional activity and prostate cancer cell migration and invasion. Cancer Res. V. 71. P. 3257.

Zhu W.L., Tong H., Teh J.T., Wang M. 2014. Forkhead box protein O3 transcription factor negatively regulates autophagy in human cancer cells by inhibiting forkhead box protein O1 expression and cytosolic accumulation. PLoS ONE. V. 9. P. e115087.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115087

Zhu Min, Goetsch Sean C., Wang Zhaoning, Luo Robert, Hill Joseph A., Schneider Jay, Morris Sidney M., Liu Zhi-Ping. 2015. FoxO4 promotes early inflammatory response upon myocardial infarction via endothelial Arg1. Circulation Research. V. 117. P. 967.

FoxO Transcription Factors as Multifunctional Cell Regulators

A. V. Morshneva*

Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 194064 Russia
**e-mail: 1195alisa@gmail.com*

FoxO transcription factors, acting as tumor suppressors and involved in the regulation of proliferation, cell differentiation, apoptosis, cellular response to stress, aging and longevity are of intense research interest. This is partly due to the fact that the risk of cancer, like many other diseases, increases with age but a clear molecular mechanism linking cancer and aging has not yet been identified. FoxO transcription factors work at the interface between longevity and carcinogenesis control systems, and therefore, the study of the FoxO signaling and its regulation can give answers to many questions of the biology of oncology, aging and cell biology in general. The paper provides an overview of the structure, functions, and diversity of the regulatory mechanisms of FoxO transcription factors.

***Keywords**:* FoxO, cancer, tumor suppression, aging