

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 дубликаций 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 (Greig, 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-