

# FoxO

## Introduction

Parmi les systèmes protéolytiques il existe plusieurs voies qui vont conduire à une atrophie musculaire qui ne résulte pas simplement d'un effet inverse par rapport à l'hypertrophie. Durant les années 2000 les recherches avaient déjà mis en évidence plus de 100 gènes dans les organismes allant de la levure à l'homme qui codaient pour des protéines dites « Forkhead box proteins ». Ces protéines correspondaient à des facteurs de transcriptions qui jouaient des rôles importants dans la régulation de l'expression des gènes impliqués dans la croissance cellulaire, la prolifération et la différenciation ainsi que la longévité cellulaire. En conséquence de cette identification rapide qui concernait donc une multitude de gènes dits « **Forkhead box** », il est devenu impératif d'adopter une nomenclature unifiée. En prenant la première et les 2 dernières lettres du terme anglais on a obtenu l'appellation **Fox**. On peut trouver ainsi des données informatives regroupant tous ces gènes et toutes ces protéines [sur le lien ici indiqué](#)

Un arbre phylogénétique a été publié en référence ci-dessous. La mise à jour de cet [arbre developmental est consultable sur le lien indiqué](#) pour bien identifier chaque nom des **protéines Fox**, selon la nomenclature adoptée par le **comité sur la famille Fox**.

Aussi les gènes définis comme « **Forkhead box gene** » vont-ils jouer une variété de rôles dans le développement normal cellulaire. L'analyse génétique démontre que tous les membres de cette famille jouent un rôle essentiel dans la régulation de la différenciation et de la prolifération cellulaire, à la fois au cours du développement mais également au stade adulte. C'est ainsi que durant l'évolution cellulaire, il va exister plusieurs voies qui vont conduire à une atrophie musculaire qui ne résulte pas simplement d'un effet inverse par rapport à l'hypertrophie. On parle alors plus particulièrement d'une nouvelle voie, **la voie « FoxO »**.

## La voie « FoxO »

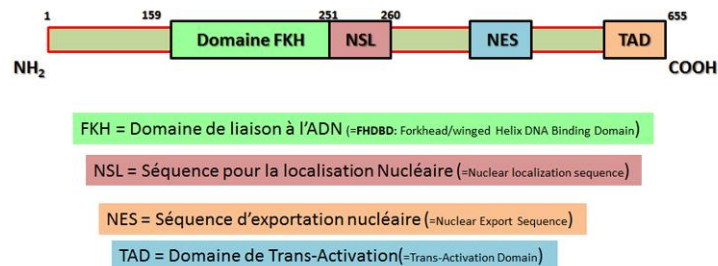
Au cours de la recherche sur de nouveaux facteurs impliqués dans la transcription des gènes on va progressivement identifier sous le terme de « **ForKhead H**omologue in **R**habdomyosarcoma = **FKHR** » **un nouveau facteur**. En effet l'Insuline en se liant [à ce facteur de transcription](#) était capable de bloquer l'activation de sa transcription. Progressivement la [voie AKT est également démontrée comme participant à une régulation négative qui implique FKHR](#) comme l'indique l'article en référence. Puis la prolifération des myotubes fut mise en relation avec le facteur FKHR. On va alors codifier ces **facteurs Fox** particulier en créant la terminologie des [facteurs FoxO](#) (=Forkhead box, de classe **O**). En fait, des études portant sur le facteur DAF-16 ([voir article en référence](#)), orientaient la découverte chez l'homme vers la découverte de **3 facteurs orthologues**. La première codification en fut alors : « AFX (acute-lymphocyticleukaemia-1 gène fusionné sur le chromosome X), FKHR (Forkhead in rhabdomyosarcoma) and FKHR-L1 (FKHRlike1).

**Tableau récapitulatif des différentes séquences de la Famille FoxO**

Protéine	PM	Gène	Site D'expression
FoxO-1	69,66 kDa	13q14.1	cytoplasme
FoxO-3	71,28 kDa	6q21	cytoplasme / noyau
FoxO-4	53,68 kDa	Xq13.1	cytoplasme / noyau
FoxO-6	50,59 kDa	1p34.2	cytoplasme / noyau

Une [nouvelle nomenclature](#) a alors été proposée et **cette sous-famille de Fox** fut dénommée **FoxO** (=Forkhead box, facteurs de class O). Alors on eut le facteur FKHR qui correspondit à **FOXO1**, le facteur FKHR-L1 à **FOXO3a** et le facteur AFX à **FOXO4**. Ainsi les facteurs de transcription **FoxO** furent progressivement recensés comme capables de se lier, en tant que [monomère, à une liaison consensus de la séquence d'ADN](#) : telle par exemple la séquence **nucléotidique TTGTTTAC** On trouvera dans le tableau ci-dessous de multiples informations sur les diverses protéines de la [famille FoxO chez l'homme](#) . Un tableau résume toutes les données de séquences sur les produits FoxO principaux et on trouvera des données complémentaires sur les lien suivants pour chacune des protéines du tableau respectivement : [Q12778](#) ; [O43524](#) ; [P98177](#) ; [A8MYZ6](#)

**Portrait robot de la protéine humaine Fork-Head box protein O1 (FoxO1)**

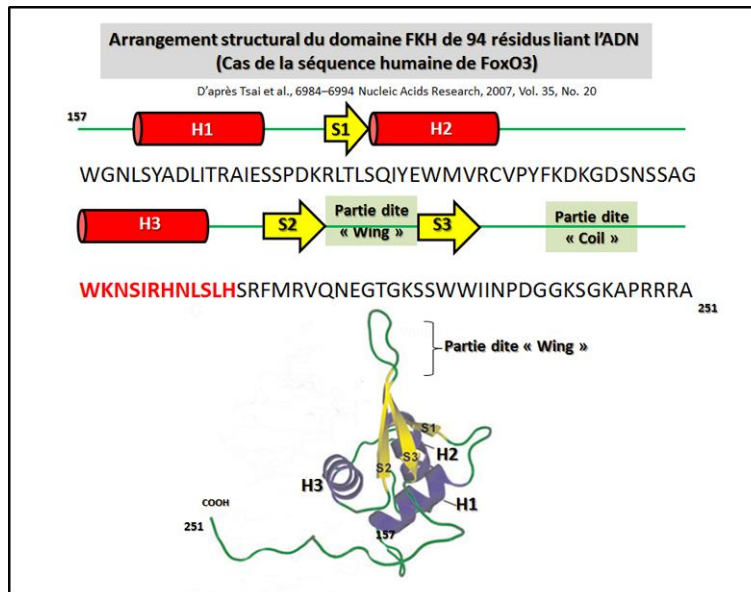


FKH = Domaine de liaison à l'ADN (=FHDBD: Forkhead/winged Helix DNA Binding Domain)  
 NSL = Séquence pour la localisation Nucléaire (=Nuclear localization sequence)  
 NES = Séquence d'exportation nucléaire (=Nuclear Export Sequence)  
 TAD = Domaine de Trans-Activation(=Trans-Activation Domain)

D'après K.C. Arden, W.H. Biggs III / Archives of Biochemistry and Biophysics 403 (2002) 292–298  
 Selon Puthanveetil et al., Cardiovascular research 2013; 97:393-403

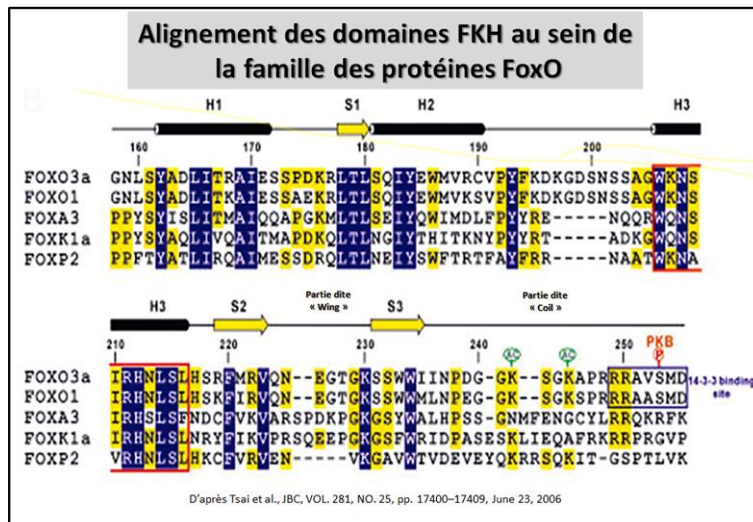
Un portrait-robot permet de concrétiser l'allure générale d'une protéine FoxO et de situer le domaine dit « **F**or**K**-**H**ead DNA-binding », (également comptabilisé comme **domaine FKH**). Pour illustrer un tel portrait-robot on schématise la forme FoxO-1 qui a un poids moléculaire d'environ 70 kDa. La partie FKH ne se compose que de seulement 77 résidus pour le domaine de la protéine FoxO-1 et on a des liaisons fortes avec le DNA qui vont impliquer plus particulièrement les résidus, 158,165 et 225. Pour plus de détails ci-dessous le chapitre suivant présente une courte description du domaine FKH dans le cadre des protéines FoxO.

## **Le domaine FKH**

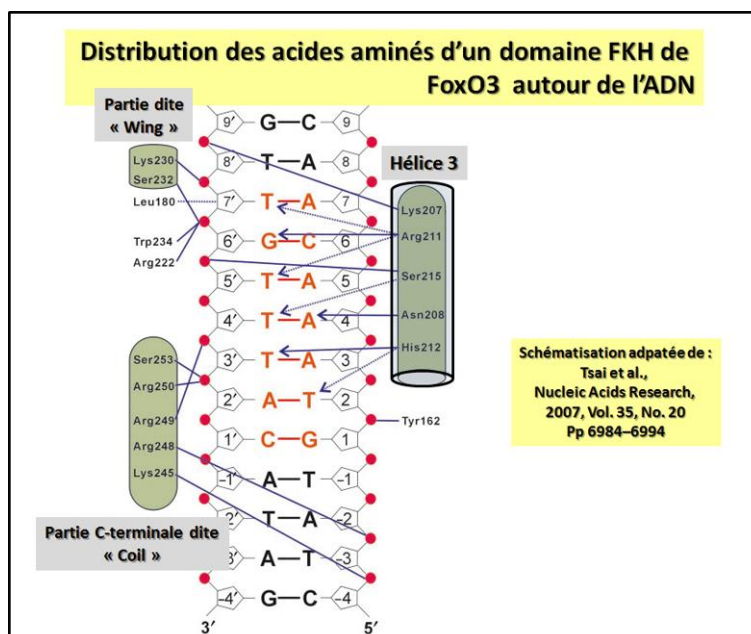


Également connu comme étant une hélice « en forme d'aile », le **domaine Fork-Head** va se lier à l'ADN sous forme monomérique. On en trouvera une [définition sur le lien indiqué](#). Ce domaine est en fait trouvé au sein d'une protéine nucléaire que l'on va d'abord détecter dans [l'analyse de l'embryon de Drosophile](#). On va ensuite lui donner le nom de **domaine FKH**. Sur l'illustration suivante le **domaine FKH** de la protéine **FoxO-3** qui possède 94 résidus est présenté avec l'organisation spatiale de la chaîne constitutive avec 3 hélices alpha et 3 feuilletts Bêta. On y distingue parfaitement la séquence dite « Wing » qui représente « l'aile » de la protéine. Une protéine dans laquelle on localise le **domaine FKH** se trouve impliquée dans [de nombreux tissus au sein par exemple de l'embryon de Drosophile](#).

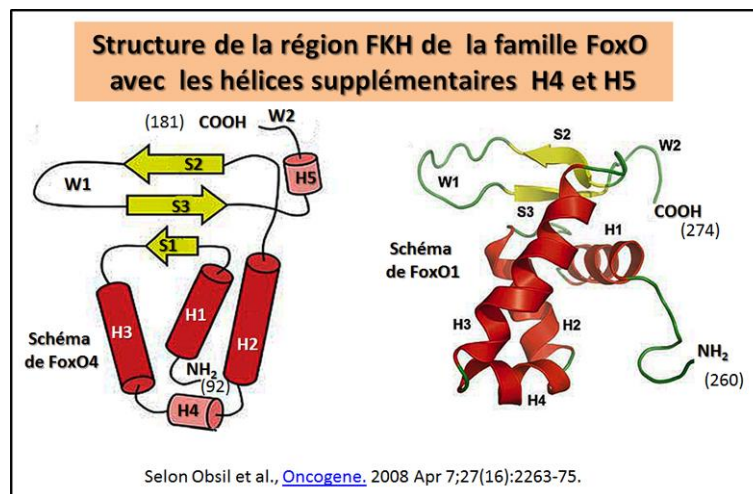
Dès 1990 on va ainsi pouvoir [proposer le domaine FKH](#) comme d'un nouveau motif capable de lier l'ADN. Son motif central ressemble à celui que l'on va identifier dans les [Histones de type 5](#). Un tel motif que l'on va trouver dans de multiples protéines va aider à réunir dans [une même famille de protéine des entités contenant une version homologue de ce motif](#) comme cela est mentionné dans l'article en référence. Des données supplémentaires vont résulter d'une analyse [d'un Crystal réalisé entre le DNA et la protéine FOX1a](#). La structure détaillée de ce domaine lié à l'ADN en particulier en relation avec une séquence nucléotidique spécifique est présenté pour la protéine FOXA3, pour [les études en cristallographie référencée dans l'article indiqué](#). Mais il existe cependant [des parties conservées et des zones de divergences qui sont spécifiques](#) des différents types de liaison avec l'ADN et des différentes versions des protéines FoxO considérées.



Ci-contre est présentée la séquence primaire de la zone du **domaine FKH de la protéine Humaine FoxO3**. On y trouve de plus l'arrangement secondaire avec les structures en **hélices** (H1, H2, et H3, sous forme de cylindres) ainsi que les **zones en feuillet bêta** (S1, S2 et S3, sous forme de flèches). De plus l'arrangement en structure quaternaire est présenté selon la référence indiquée dans l'illustration. La **partie très conservée** de cette séquence est **indiquée en rouge**. Une telle organisation architecturale est en fait une allure générale de toutes les protéines de la **famille des protéines référencées comme FoxO** comme cela est bien identifié dans l'article en référence qui est indiqué dans cette illustration. Une comparaison des séquences primaires de plusieurs versions de FoxO montre la relative bonne conservation des hélices alpha dont le détail peut être consulté dans la référence figurant sur cette illustration. Ainsi on trouve un alignement relativement conservés de cette zone du domaine FKH liant l'ADN parmi différentes version de la **famille des protéines FoxO**, comme cela est présenté dans l'illustration ci-contre. On y retrouve en particulier **encadré par une ligne rouge la partie conservée du domaine FKH**. (Voir article en référence dans l'illustration).



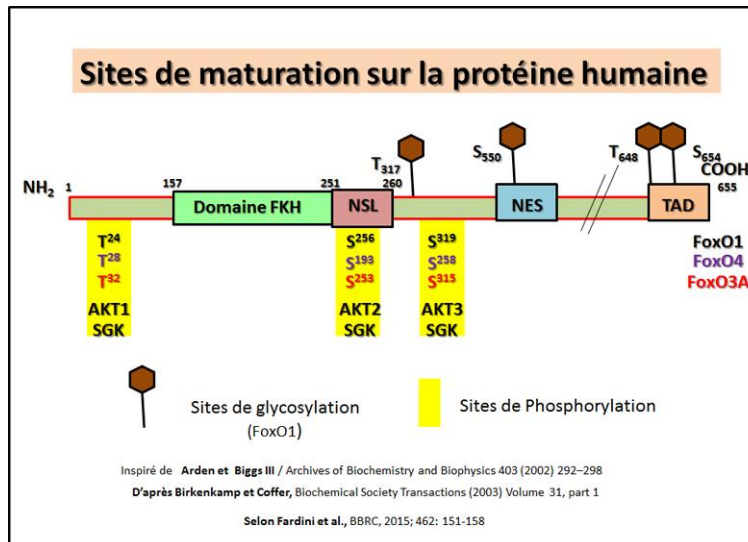
Pour mieux comprendre la liaison avec l'ADN de ce domaine on parle de la formation d'une **prise en pince de l'ADN par le domaine FKH**, en ce qui concerne la protéine FoxO3, cela va impliquer plus particulièrement certains résidus localisés dans l'Hélice 3 et la séquence de la protéine qui suit ce **domaine FKH** au sein de la protéine FoxO3, ce qui stabilise la liaison à l'ADN. On pourra trouver plus de détails dans l'article indiqué sur l'illustration présentée ci-dessous qui reprend **les informations précises** sur les relations entre la séquence particulière de l'ADN concerné, (= 5'-TGTTTAC-3'), séquence indiquée en couleur orangée dans l'illustration ci-dessous), et **les résidus du domaine FKH impliqués**. On trouvera des détails sur l'arrangement spatial du [complexe FoxO1 et le brin d'ADN sur le site suivant](#) .



**En 2008** on [disposera des bases structurales](#) encore plus précise pour la reconnaissance du DNA par la protéine FoxO1 . Par ailleurs la séquence des diverses formes de FoxO, présentent un arrangement spatial relativement similaire avec cependant une petite hélice supplémentaire H4 et la comparaison des séquences permet d'établir en un seul schéma un récapitulatif de l'architecture générale de cette famille de protéines avec la présence d'une autre hélice H5 qui figure dans la séquence de FoxO4 par exemple mais également dans d'autres versions de la famille Foxo (voir article original). **En 2010** une reprise de l'[analyse de la séquence 152-274](#) de la protéine FoxO1 et sa relation avec l'ADN donne de plus large détails sur un tel assemblage d'une séquence protéique+ et d'une séquence nucléotidique.

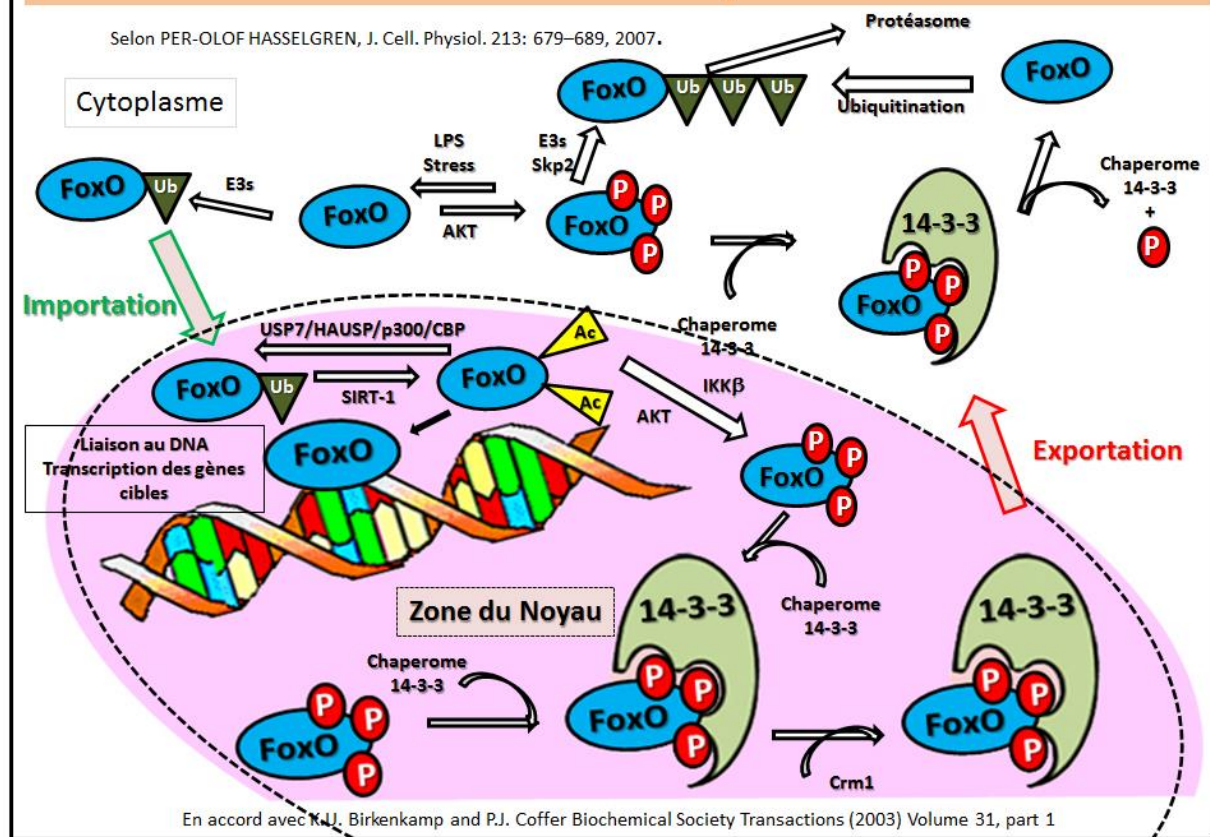
## Régulation des protéines FoxO



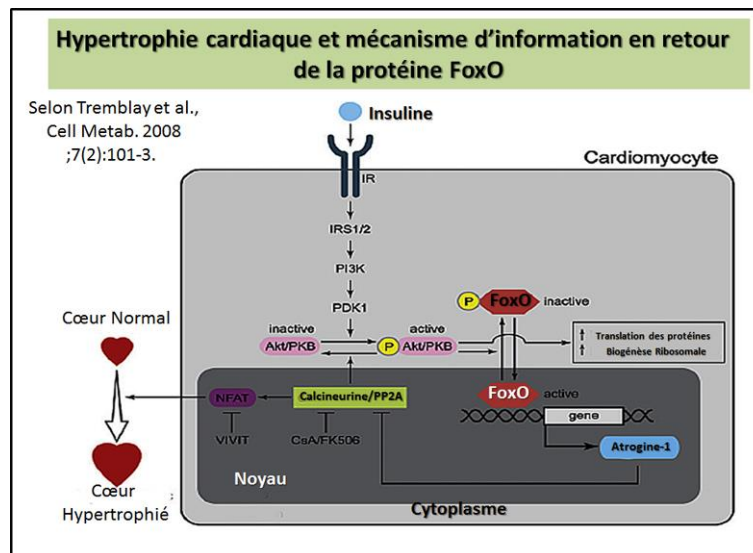


Il existe au sein de la séquence des facteurs de transcription de la famille des protéines FoxO, divers résidus, **Tyrosine et/ou Sérine**, qui sont susceptibles **d'être phosphoryler**. On va trouver un arbre de cette grande famille de protéines [dans la référence suivante](#). Les sites de phosphorylations sur **FoxO3a**, par la famille des **kinases AKT**, sont indiqués sur le schéma suivant en référence à l'article indiqué. L'ensemble de ces sites d'identification fut totalement confirmé dans l'analyse du Crystal de **FoxO3** [comme indiqué dans cette référence](#). Le schéma suivant donne l'emplacement des résidus (2 Sérines et 1Tyrosine), qui sont sujet à une phosphorylation. De plus les récents travaux sur [le type de glycosylation \(O-GlcNAcylation\)](#) qui mature la protéine FoxO1 sont maintenant disponible et intégré dans ce schéma.

## Voies de régulation et compartiments cellulaires de distribution des facteurs de transcription FoxO



Cependant en relation avec l'illustration précédente la régulation par AKT est de type négatif, et ces différents sites de phosphorylations impliquent également d'autres types de régulations qui seront selon les cas l'effet de l'action des kinases comme PKB et SGK ce qui permet la régulation et de la prolifération des cellules par les protéines de la famille des **FoxO**. La phosphorylation de **FoxO** par **AKT** et **SGK** se traduit par la séquestration de ces facteurs dans le cytoplasme via l'interaction avec la protéine chaperonne 14.3.3. Ainsi on trouvera dans le cytoplasme d'une cellule le **facteur FoxO** sous **forme libre** dans le cytoplasme, avec une possibilité d'ubiquitination pour la filière de dégradation via le protéasome, ce qui permet de réguler la masse musculaire, (voir illustration figure 3). Un schéma issu de ce travail est présenté ci-contre et indique les voies de régulation et les compartiment ou est distribué la protéine FoxO



Mais également sous **forme complexé avec la chaperonne 14-3-3**. Cette chaperonne retient une forme **phosphorylée de FoxO**, complexe qui est susceptible d'être transporté dans le cytoplasme et alors spécifiquement le **facteur FoxO** sera **libéré et déphosphorylé** dans le cytoplasme. Pénétrant dans le noyau le **facteur FoxO** subira selon les cas, une **acétylation et/ou une phosphorylation**. Le **facteur FoxO** pourra avoir pour cible soit l'ADN nucléaire ou sera piégé par la chaperonne 14-3-3. Une illustration résume **ces diverses étapes** avec incluses les références aux articles principaux démontrant les différents états dans lesquels on **retrouve FoxO** selon le compartiment cellulaire observé. Avec [dans le cœur un contrôle du métabolisme et un rôle évident des phosphatases](#) sur le facteur FoxO et les **phénomènes d'hypertrophie**. Un schéma reprend les informations de régulation en retour (feedback) au niveau du cœur et la mise en place d'une hypertrophie via la translation noyau vers cytoplasme de la protéine FoxO.

## Des cibles majeures d'interaction de FoxO

Rapidement il est mis en évidence que la **protéine FoxO** va inhiber l'[action de la forme TORC1](#) dans la cellule. Avec cependant une possibilité de voir également un rôle de ce **facteur FoxO** [au sein du complexe TORC2](#). Dans le cas particulier **du facteur FoxO3a** et [de BCR-ABL r](#), il y a possibilité de réguler la transcription de la cycline de type D2. L'activation chronique de la kinase (**PKB/c-AKT**) conduit à un phénomène d'apoptose induite par le stress oxydatif via une surexpression **du facteur FOXO3a**. Ce même **facteur FoxO3a** sera également susceptible d'[induire une différenciation cellulaire](#) dans des conditions spéciales.

**En 2012**, une étude propose de Cartographier la zone d'interaction entre MKP-3 / FOXO1 et d'évaluer l'effet de mutation ciblée sur la néoglucogenèse. Cette étude avait pour but d'élucider le mécanisme de l'interaction entre MKP-3 / FOXO1 et d'étudier l'effet sur la production de glucose in vitro ainsi que FOXO1 comme un effecteur en aval de MKP-3 in vivo. Les [résultats de cette étude ont montrés](#) que l'activité de phosphatase de MKP-3 est essentielle pour promouvoir la transcription des gènes gluconogéniques et la production de glucose bien qu'il ne soit pas nécessaire pour MKP-3 pour se lier à FOXO1. En construisant et en exprimant des mutants pour MKP-3 et FOXO1, les résidus critiques pour la médiation de l'interaction entre MKP-3 / FOXO1 ont été identifiés. Une étude la même année analyse [les espèces réactives de l'oxygène](#) et leurs impacts sur l'expression cardiaque NaV1.5 et via la



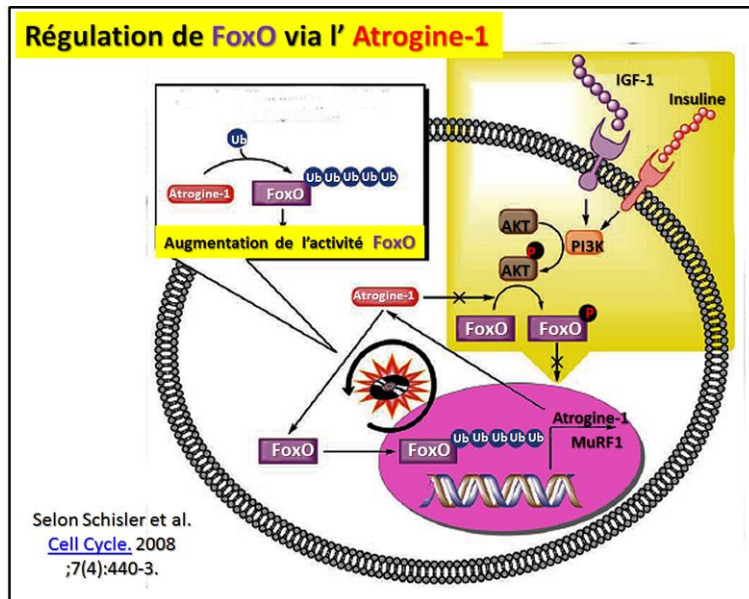
protéine Foxo1. Il est également mis en évidence que la Protéine FoxO1 est [nécessaire pour la mise](#) en place des **lignées de cellules endothéliales du myocarde**, mais **pas au cours du développement** cardiovasculaire.

En 2013, la protéine SIRT1, en **bloquant l'activité de facteurs de transcription FoxO1 et FOXO3**, inhibe **l'atrophie musculaire** et [favorise la croissance musculaire](#). La protéine Foxo1 [en concentration élevée dans le noyau](#) va supprimer les propriétés d'excitabilité des fibres musculaires squelettiques. Cette même protéine FoxO1 est [cruciale pour le maintien du métabolisme](#) des cardiomyocytes et la survie cellulaire en général.

## Rôle de FoxO

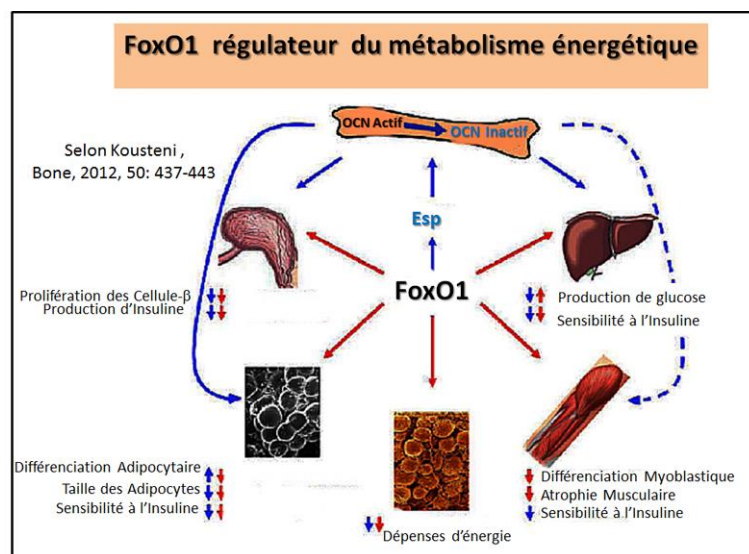
Pour être plus complet sur ce chapitre il est intéressant de consulter plusieurs récentes revues en français sur la voie de signalisation particulière que représente **la voie « Insuline-FoxO »**. On y trouve des schémas sur **l'implication de FoxO** dans le cadre des cellules souches et de la longévité cellulaire, les facteurs de transcription FoxO se trouvent ainsi transportés dans le noyau des cellules où ils induisent l'expression de gènes impliqués dans la détoxification des ROS (=espèces réactives à l'oxygène) et participent ainsi à la réparation des dommages sur l'ADN, ce qui a pour résultat d'accroître la durée de vie. Actuellement **les facteurs de transcription FoxO** apparaissent comme **ayant un rôle à multifacettes**. Cela rentre bien évidemment dans l'homéostasie métabolique du cœur et on va donc impliquer les [facteurs FoxO dans le vieillissement cardiaque](#). Mais un [rôle des facteurs de transcription FoxO est conçu comme ayant un pouvoir sur la maintenance des cellules souches](#) ce qui représente bien sur une clé importante dans les **visées actuelles à perspectives thérapeutiques** utilisant ces cellules pluri et/ou Totipotentes, avec en particulier le **facteur FoxO1** comme régulateur spécifique des [cellules souches d'embryons humains](#).

Les **facteurs de transcription FoxO** sont également des [régulateurs de l'homéostasie immunitaire](#). Ils sont ainsi impliqués dans plusieurs voies de la cascade des Caspases. La régulation de FoxO1 va alors impliquer de nouveaux sites de phosphorylation comme cela est indiqué dans la [figure 2 de l'article en référence](#). De plus les **facteurs de transcription FoxO** sont aussi impliqués [dans la régulation métabolique](#) de la cellule. Les facteurs (FoxO1 et FoxO3), contribuent ainsi au remodelage du muscle cardiaque et à [la voie de signalisation impliquant l'insuline](#). La régulation du [stockage de l'énergie via le tissu adipeux et son utilisation](#) impliquent également l'intervention **du facteur FoxO1**.



Ainsi il est démontré que la voie de [signalisation PDK-1/FoxO1](#) permet de réguler via les neurones l'expression et la prise alimentaire. Par ailleurs il apparaît que la protéine dite [Atrogine de type-1 augmente l'activité transcriptionnelle des facteurs FOXO](#) en stimulant une voie non-canonique d'ubiquitination de la protéine FoxO. La [figure 2 de l'article en référence](#) illustre bien ce type d'action stimulante de l'Atrogine (**Consulter également les nombreuses illustrations didactiques de ce travail**). La figure citée plus haut est reprise ici pour illustrer le rôle important de la protéine FoxO dans la cellule.

**En 2011**, on va observer également un rôle prépondérant de la Protéine Foxo durant [le développement embryonnaire](#) chez la souris. Puis progressivement la Protéine FoxO est conçue comme étant le chef d'orchestre pour une bonne gestion de l'énergie produite dans la cellule et le schéma ci-contre résume la situation pour FoxO comme régulateur de l'énergie cellulaire.



**En 2012**, un nouveau statut pour la protéine FoxO1, elle est considérée comme la protéine qui joue [le rôle de chef du personnel](#) de la transcription et du métabolisme énergétique de la cellule. Un tel rôle est schématisé ci-contre dans un diagramme résumant cette situation.

La même année, on détermine que la [surexpression de FoxO1](#) dans l'hypothalamus et le pancréas provoque l'obésité et l'intolérance au glucoses.

Puis on découvre que la protéine FOXO3 induit une [autophagie sous la dépendance de FOXO1](#) via l'activation de la voie de signalisation qui implique les phosphorylation sous le contrôle de la Kinase AKT1.

## **Les protéines FoxO et la Pathologie**

Les **facteurs de transcription FoxO** sont impliqués dans le processus de nécrose musculaire. Les **protéines FoxO** sont capables [d'inhiber la prolifération vasculaire](#) des cellules musculaires lisses et conduisent à une hyperplasie de la zone néo-intima de la paroi des vaisseaux. Les voies de régulation impliquant la cascade IGF-1/PI3K/Akt permettent de [moduler l'atrophie musculaire](#).

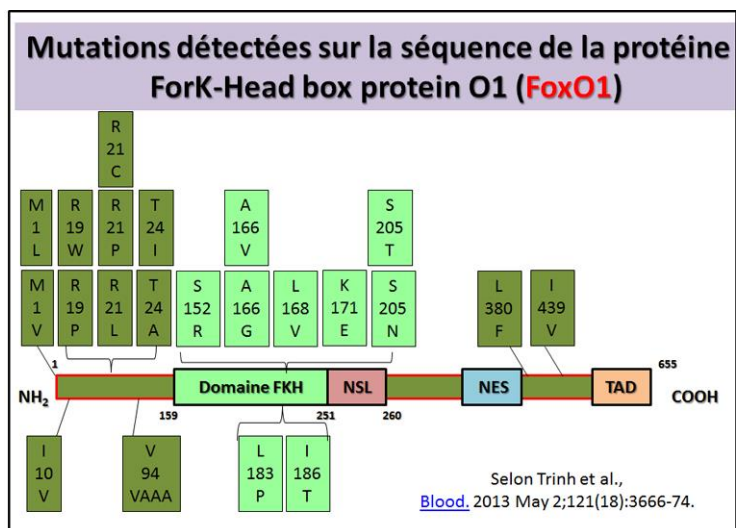
En particulier la souris transgénique **pour FoxO1** présente une masse musculaire plus faible que la souris sauvage. Ainsi on observe si le facteur FoxO1 est activé une implication dans la pathogenèse de la Sarcopénie, une baisse liée à l'âge de la masse musculaire chez les humains, ce qui [va conduire à un profil d'obésité et là un diabète](#). Mais il y a des cas d'hypertrophie cardiaque impliquant [les facteurs de transcription FoxO](#) suite à une inhibition de la **signalisation par la Calcineurine**.

C'est par ailleurs un bilan sur la fonction cardiaque normale et pathologique qui permet de dresser une corrélation évidente [de l'implication des protéines FoxO dans la physiologie du cœur](#).

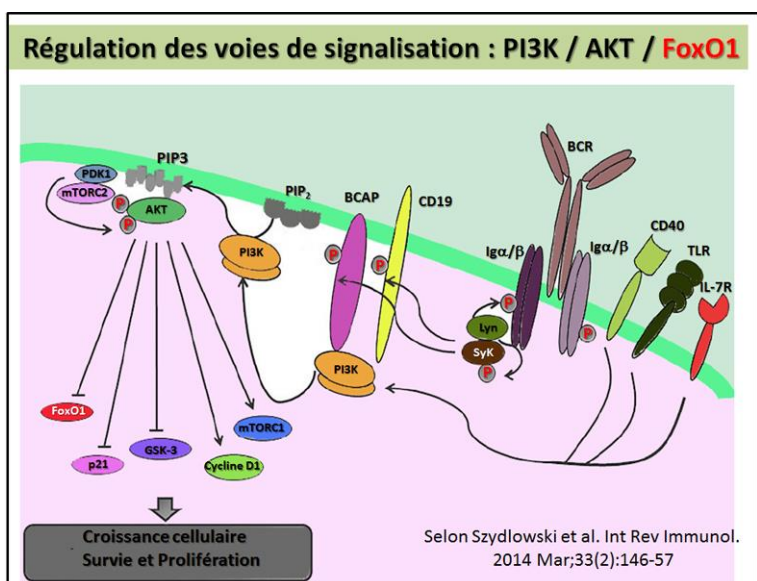
Dès 2007 les protéines [FoxO sont identifiées comme des cibles pour traiter les cancers](#). Dans les cas de cancer de la prostate les [protéines FoxO régulent la nécrose des tumeurs](#). Ainsi progressivement les protéines FoxO prennent un [rôle majeur dans le développement des cancers au niveau des cellules bêta pancréatiques](#).

De plus dans le [cancer gastrique c'est l'étape de phosphorylation de la protéine Foxo1A](#) qui semble avoir une grande importance au cours de son évolution. En conséquence, actuellement [la cible de traitement des cancers](#) passe dans certain cas par l'axe que constitue le tandem AMPK-FoxO3A comme cela est largement illustré en couleur [dans l'article en référence](#). Tous [les aspects du rôle et de l'importance de ces protéines FoxO](#) dans divers types cellulaires sont analysés dès 2007 comme étape ultime vers une pathologie comme un cancer [dans l'article en référence](#).

**En 2010** un travail rapporte [que la protéine FoxO](#) est susceptible **d'inhiber l'action de la forme TORC1** dans la cellule **Puis durant l'année 2011**, on aura également des revues en français plus anciennes sur les [multiples actions des facteurs de transcription FoxO](#), mais également un bilan entre [les réponses au stress et la possibilité de vie éternelle](#) en maîtrisant de tels facteurs. . Ainsi pour le métabolisme des lipides (**cas hépatique**) les analyses démontrent l'importance de [la cible FoxO1](#). Tandis que pour ce qui concerne [les muscles cela sera plutôt FoxO3](#) en particulier au niveau cardiaque comme l'indiquent les études chez la souris Mais, un large bilan sur l'activité biologique **des facteurs FoxO** est disponible [dans la référence indiquée](#). Avec de plus l'implication dans les cancers des protéines FoxO qui est dressée dans une récente revue indiquée ici ([bilan de 2011](#)).



En 2013, un travail réalise le bilan sur toutes les mutations connues de FOXO1 qui [provoquent des lymphomes diffus](#) à grandes cellules B. Un tel travail est résumé dans le schéma suivant ou l'on retrouve ces divers résidus mutés en relation avec le portrait-robot de FoxO1.



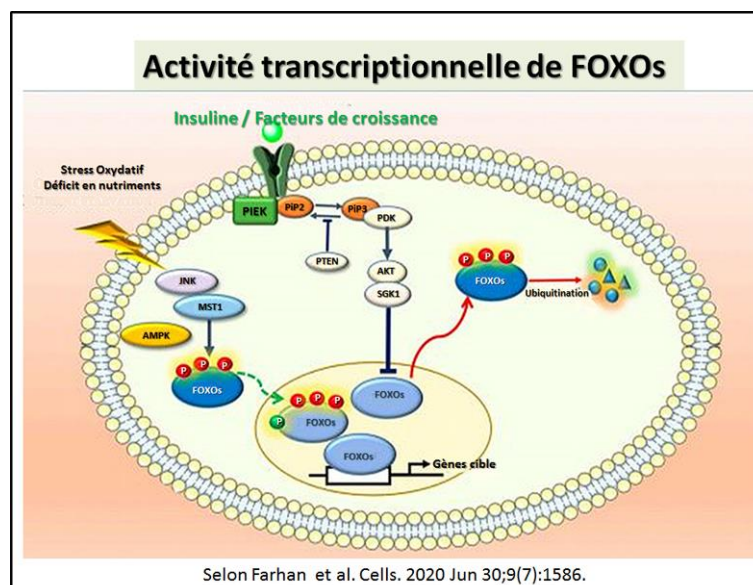
En 2014, c'est une analyse complète de la relation entre la [protéine FOXO3a et la progression](#) de la maladie que cela entraîne. Par ailleurs un autre bilan est réalisé sur la [régulation de l'entité TGF-Bêta](#) et la protéine FoxO1. Il est aussi publié un [travail sur la modulation des récepteurs](#) d'androgènes par les facteurs de FOXA1 FOXO1 et la possible relation avec le cancer de la prostate. Dans ce même numéro une [analyse plus général sur gènes FoxO](#) et la réponse immunitaire est résumée en regard des connaissances acquises. Une analyse détaillée de la protéine FoxO1 est réalisée comparativement chez une souris dénervée atrophique et hypertrophique. Les facteurs de transcription FoxO jouent un rôle dans le [maintien de l'homéostasie musculaire](#) du muscle squelettique. Par ailleurs, **FoxO1** représente un partenaire important dans un réseau dynamique de facteurs de transcription qui orchestrent la différenciation des cellules B et leurs spécialisations. Dans le [travail en référence](#) les mécanismes moléculaires de la transduction du signal via PI3K-AKT-est mis à jour et leurs impacts sur le **développement précoce des cellules B**, sur



homéostasie des lymphocytes B et sur la différenciation terminale de ces cellules est illustré par un schéma présenté ci-contre qui reprend les informations du travail cité plus haut.

**Puis en 2015** on aborde la la voie de [signalisation entre SIRT1 et Foxo1](#) et sa modulation par le Resveratrol. Cela est analysé au regard des implications que cela provoque dans le vieillissement musculaire et la résistance à l'insuline. Il est alors découvert qu'une inhibition des protéines FoxO1 et/ou FoxO3 est susceptible de provoquer **une calcification vasculaire** (Voir détail dans [l'article en référence](#)).

**En 2020, une question pointe dans la littérature, à savoir :** La [restriction calorique module-t-elle l'inflammation via les facteurs de transcription FoxO?](#)



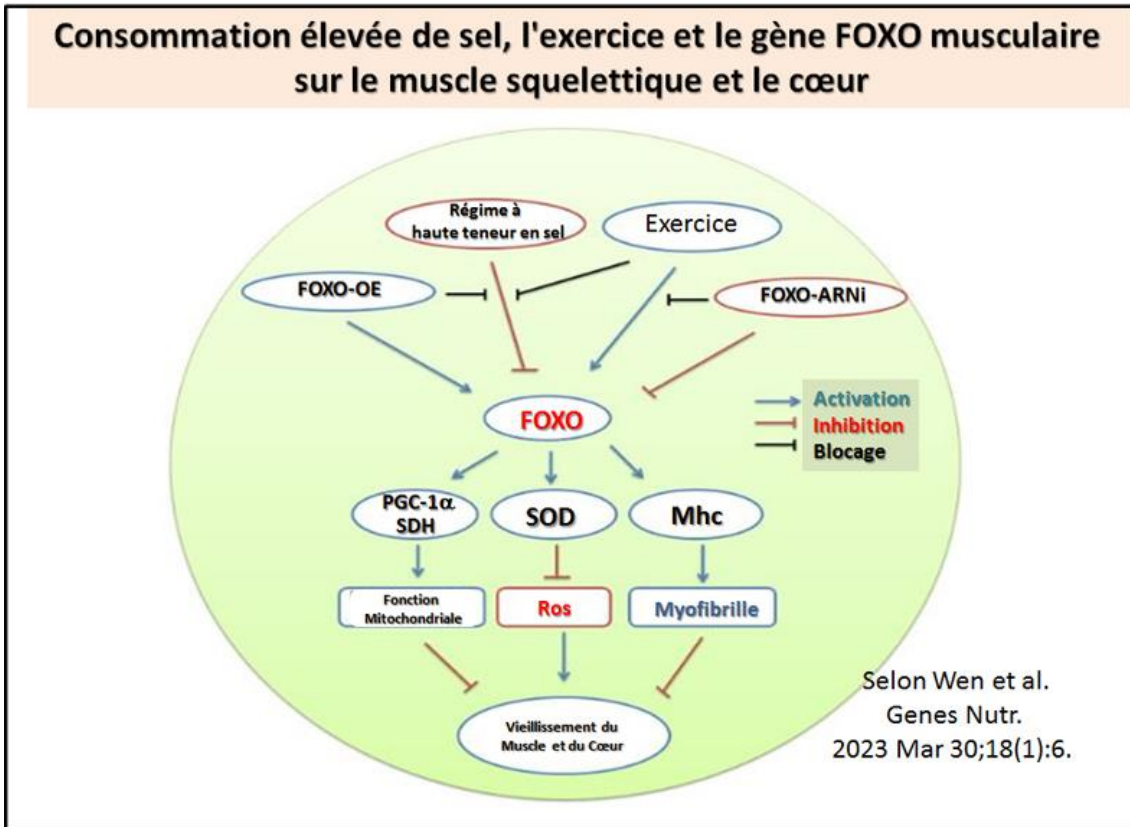
Une **récente revue fait alors le point sur le rôle** des facteurs de transcription FOXO dans le métabolisme du cancer et l'angiogenèse. Cette revue résume les [rôles des FOXO dans la régulation du métabolisme du cancer et de l'angiogenèse](#). Une connaissance plus approfondie de l'implication des FOXO dans ces deux processus clés impliqués dans la dissémination du cancer peut aider à développer de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement du cancer. Dans cet article en référence une illustration présente comme illustré ci-contre l'activité transcriptionnelle de FOXO qui est régulée par plusieurs régulateurs en amont qui régulent sa localisation subcellulaire, contrôlant ainsi l'expression d'un large éventail de gènes impliqués dans homéostasie cellulaire.

**En 2021,** on va trouver dans cet article [des informations sur les rôles différentiels des facteurs de transcription FOXO sur l'action de l'insuline dans les tissus adipeux bruns et blancs](#). L'insuline et l'IGF-1 sont essentiels à la différenciation et à la fonction des adipocytes. Les souris dépourvues de récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 dans le tissu adipeux (FIGIR-KO, fat-specific IGF-1 receptor and insulin receptor-KO) présentent une perte totale de tissu adipeux blanc et brun (WAT et BAT), une intolérance au glucose, une résistance à l'insuline, une hépatostéatose et une intolérance au froid. Pour déterminer le rôle des facteurs de transcription FOXO dans l'altération du phénotype adipeux, il a été généré des souris FIGIR-KO avec un KO spécifique du tissu adipeux pour les Foxos exprimés dans le tissu adipeux [Foxo1, Foxo3, Foxo4] (F-Quint-KO). Contrairement aux souris FIGIR-KO, les souris F-Quint-KO avaient une BAT normale, une tolérance au glucose, une production hépatique de



glucose régulée par l'insuline et une tolérance au froid. Cependant, la perte des FOXOs n'a que partiellement sauvé la BAT sous-cutanée et l'hépatostéatose, n'a pas sauvé la BAT périgonadale ni la résistance systémique à l'insuline, et a conduit à une hyperinsulinémie encore plus marquée. Ainsi, les FOXOs jouent des rôles différents dans l'action de l'insuline/IGF-1 dans les différents dépôts adipeux, leur rôle étant le plus important dans la MTD, suivie de la TAO sous-cutanée et de la TAO viscérale. **La perturbation des FOXO dans le tissu adipeux a également entraîné une inversion de la résistance à l'insuline dans le foie, mais pas dans le muscle squelettique, ainsi qu'une exacerbation de l'hyperinsulinémie.** Ainsi, les FOXOs adipeux jouent un rôle unique dans la régulation de la diaphonie entre les dépôts adipeux, le foie et les cellules  $\beta$ .

**En 2022**, cet article porte sur la [voie de signalisation Myostatine/AKT/FOXO qui est altérée dans la cardiomyopathie dilatée non ischémique humaine](#). Les perturbations du système ubiquitine-protéasome, et en particulier les modifications des ligases E3, sont des sujets d'intérêt dans la recherche des causes et des thérapies pour les cardiomyopathies. L'objectif de cette étude était de déterminer si la voie myostatine/AKT/forkhead box O (FOXO), qui régule l'expression des ligases E3 muscle atrophy F-box gene (MAFbx) et muscle « ring-finger protein-1 » (MuRF1 =protéine à doigt de zinc), est modifiée dans la cardiomyopathie dilatée d'origine ischémique (IDCM) et dans la cardiomyopathie dilatée d'origine non ischémique (NIDCM). L'ARN m et l'expression protéique de la myostatine, de l'AKT, de FOXO1, de FOXO3, de MAFbx et de MuRF1 ont été quantifiés par réaction en chaîne de la polymérase en temps réel et par ELISA, respectivement, dans le tissu myocardique de 26 patients atteints d'IDCM et de 23 patients atteints de NIDCM. Le tissu septal de 17 patients ayant subi une résection de Morrow a servi de contrôle. L'expression de l'ARNm et de la protéine MAFbx et FOXO1 (tous  $p < 0,05$ ), l'ARNm AKT ( $p < 0,01$ ) et l'expression de la protéine myostatine ( $p = 0,02$ ) ont diminué chez les patients atteints de NIDCM par rapport au groupe témoin. En dehors des diminutions de l'expression de l'ARNm AKT et MAFbx ( $p < 0,01$  dans les deux cas), aucune différence significative n'a été détectée chez les patients atteints d'IDCM par rapport au groupe témoin. **Ces résultats démontrent que la voie myostatine/AKT/FOXO est altérée chez les patients atteints de NIDCM mais pas chez ceux atteints d'IDCM. FOXO1 semble être une cible médicamenteuse importante pour réguler l'expression de MAFbx chez les patients atteints de NIDCM.**



**En 2023**, il est présenté dans ce travail [le rôle du gène FOXO musculaire dans l'exercice contre les défauts liés au vieillissement du muscle squelettique et du cœur](#) et contre la mortalité causée par un apport élevé en sel chez la drosophile. Les résultats de ce travail ont montré que l'exercice physique inversait le déclin lié à l'âge de la capacité à grimper et la régulation à la baisse de l'expression musculaire de FOXO induite par HSI (=high-salt intake). Le FOXO-RNAi (FOXO-RNAi) et la surexpression (FOXO-OE) spécifiques du muscle ont favorisé ou ralenti le déclin lié à l'âge de la capacité de grimper, de la fonction cardiaque et des dommages structurels du muscle squelettique et du cœur, ce qui s'est accompagné de l'inhibition ou de l'activation de l'activité des voies FOXO/PGC-1 $\alpha$ /SDH et FOXO/SOD, et de l'augmentation ou de la diminution du stress oxydatif (ROS) à la fois dans le muscle squelettique et dans le cœur. L'effet protecteur de l'exercice sur le muscle squelettique et le cœur a été bloqué par FOXO-RNAi chez les mouches HSI âgées. FOXO-OE a prolongé la durée de vie, mais n'a pas résisté au raccourcissement de la durée de vie induit par la HSI. L'exercice n'a pas amélioré le raccourcissement de la durée de vie induit par les HSI chez les mouches FOXO-RNAi. Par conséquent, les résultats actuels ont confirmé que le gène FOXO musculaire jouait un rôle vital dans l'exercice contre les défauts liés à l'âge du muscle squelettique et du cœur induits par la HSI, car il déterminait l'activité des voies musculaires FOXO/SOD et FOXO/PGC-1 $\alpha$ /SDH. Le gène FOXO musculaire a également joué un rôle important dans l'exercice contre la mortalité induite par la HSI chez les mouches vieillissantes. **Une illustration montre les effets de la relation entre la consommation élevée de sel (=HSI), l'exercice et le gène FOXO musculaire sur le muscle squelettique et le cœur.** La HSI favorise le vieillissement du muscle squelettique et du cœur en inhibant l'activité de la voie musculaire liée à FOXO, mais FOXO-OE et E peuvent bloquer ce processus physiologique. E peut améliorer le vieillissement du muscle squelettique et du cœur en activant l'activité de la voie musculaire liée à FOXO, mais ce processus physiologique peut être bloqué par FOXO-RNAi. Ainsi, le gène FOXO musculaire a joué un rôle vital dans l'E

contre le DRA du muscle squelettique et du cœur induit par l'HIS car il a déterminé l'activité des voies musculaires FOXO/SOD et FOXO/PGC-1 $\alpha$ /SDH dans l'E et les mouches HSI.

**En 2024**, cette analyse porte [sur les mutations du gène FOXO3 et leurs effets sur les caractéristiques de la viande chez les yaks de Gannan](#). Le gène FOXO3, membre éminent de la famille FOXO, a été identifié comme un locus de trait quantitatif potentiel pour l'atrophie musculaire et le métabolisme des lipides chez le bétail. Il est également considéré comme un gène candidat prometteur pour les caractéristiques de qualité de la viande telles que la force de cisaillement Warner-Bratzler (WBSF) et la capacité de rétention d'eau (WHC). L'objectif de cette étude était d'identifier les mutations de séquence dans le gène FOXO3 des yaks et d'analyser l'association des génotypes et des haplotypes avec les caractéristiques de la viande telles que la force de cisaillement Warner-Bratzler (WBSF) et la capacité de rétention d'eau (WHC). **La PCR quantitative par transcription inverse (RT-qPCR) a été appliquée pour déterminer les niveaux d'expression de FOXO3 dans les tissus du yak, les résultats révélant une forte expression dans le muscle longissimus dorsi du yak.** Les exons du gène FOXO3 ont ensuite été séquencés chez 572 yaks à l'aide d'un séquençage en pool hybride. Cinq polymorphismes nucléotidiques simples ont été identifiés. En outre, quatre haplotypes effectifs et quatre haplotypes combinés ont été construits. Deux mutations du gène FOXO3, à savoir C>G à l'exon g.636 et A>G à l'exon g.1296, ont été associées au pourcentage de viande cuite ( $p < 0,05$ ) et au WBSF ( $p < 0,05$ ), respectivement. En outre, la FBSF de la combinaison d'haplotypes H2H3 était significativement plus faible que celle des autres combinaisons ( $p < 0,05$ ). Les résultats de cette étude suggèrent que les variations génétiques de FOXO3 pourraient être un biomarqueur prometteur pour améliorer les caractéristiques de la viande de yak.

En 2025, cette analyse permet [de Découvrir la voie AMPK-SIRT1-FOXO](#) : **Analyse approfondie et perspectives de percée dans les maladies induites par le stress oxydatif.** Le stress oxydatif (SO) désigne la production d'une quantité substantielle d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), entraînant des dommages aux cellules et aux organes. **Ce déséquilibre entre l'activité oxydante et l'activité antioxydante contribue à diverses maladies, notamment le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète et les affections neurodégénératives.** Le système antioxydant de l'organisme, médié par diverses voies de signalisation, comprend la voie AMPK-SIRT1-FOXO. Dans des conditions de stress oxydatif, l'AMPK, un capteur d'énergie, active SIRT1, qui à son tour stimule le facteur de transcription FOXO. Cette cascade améliore la fonction mitochondriale, réduit les dommages mitochondriaux et atténue les lésions cellulaires induites par l'OS. Cette revue fournit une analyse complète des rôles biologiques, des mécanismes de régulation et des fonctions de la voie AMPK-SIRT1-FOXO dans les maladies influencées par l'OS, offrant de nouvelles perspectives et méthodes pour comprendre la pathogenèse de l'OS et ses approches thérapeutiques.

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **la famille de protéine FoxO** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) La famille des « **FoxO** » avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine** : FORKHEAD BOX O1A; [FOXO1A](#)

**Pathologies associées**: RHABDOMYOSARCOMA 2; [RMS2](#)

**Protéine:** FORKHEAD IN RHABDOMYOSARCOMA-LIKE 1; FKHRL1; [FOXO3](#);

**Protéine :** FORKHEAD BOX O4; [FOXO4](#)

**Pathologies associées:** aucune identification à ce jour.