



HAL
open science

[Nuclear FoxO1 as a bridge between metabolism and mitogenesis.]

Mourad Naïmi, E. van Obberghen

► **To cite this version:**

Mourad Naïmi, E. van Obberghen. [Nuclear FoxO1 as a bridge between metabolism and mitogenesis.]. médecine/sciences, 2008, 24 (6-7), pp.635-40. inserm-00294597

HAL Id: inserm-00294597

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00294597>

Submitted on 2 Dec 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Facteur de transcription FoxO1 :

Une passerelle nucléaire entre métabolisme et mitogenèse.

Mourad Naïmi, Emmanuel Van Obberghen : Inserm 907, IFR50, Faculté de Médecine, Université de Nice Sophia-Antipolis, Laboratoire de Biochimie, Hôpital Pasteur, CHU de Nice, Avenue de Valombrose, F-06107, Nice, France

Facteurs de transcription Forkhead, Résistance aux « stress » et longévité.

Des fonctions conservées du nématode à l'homme...

La plupart des protéines constitutives de la voie de signalisation de l'insuline sont conservées au cours de l'évolution. Chez *Caenorhabditis elegans*, l'activation de cette voie est initiée par la liaison au récepteur DAF-2 d'un ligand similaire à l'insuline. La phosphorylation du récepteur induite par ce ligand active AGE-1, orthologue de la sous-unité catalytique de la phosphatidylinositol-3-kinase, dont le principal effecteur est la kinase PDK-1 (*PI3K-Dependent Kinase 1*). Cette dernière active alors les kinases AKT1 et AKT-2, homologues des kinases Akt/PKB humaines, ainsi que la kinase SGK-1 (*Serum- and Glucocorticoid-inducible Kinase 1*). Ces kinases forment un complexe multimérique, qui contrôle le niveau de phosphorylation de DAF-16, seul homologue connu des facteurs de transcription Forkhead. Chez le nématode, DAF-16 est la principale cible de la voie de signalisation de l'insuline. En réponse au ligand de DAF-2, DAF-16 est phosphorylé par les kinases AKT et SGK-1 sur trois résidus conservés ce qui induit son exclusion du noyau et son inactivation [1].

Dans cet organisme modèle, l'inactivation de *daf-2* ou de *age-1* se traduit par un accroissement de la durée de vie, et l'inactivation concomitante de *daf-16* sur ces fonds génétiques supprime le phénotype de longévité [2]. Les gènes régulés par DAF-16 et qui rendent compte du phénotype de longévité sont impliqués dans la résistance au stress oxydant, la réparation des dommages à l'ADN et les défenses immunitaires [3]. Cependant, la localisation nucléaire constitutive de DAF-16 résultant de la mutation des sites de phosphorylation par PKB ne suffit pas à reproduire le phénotype de longévité, ce qui suggère que d'autres modifications post-traductionnelles de DAF-16 et/ou des facteurs accessoires sont nécessaires pour expliquer le phénotype des mutants de *daf-2* [4].

De manière intéressante, la résistance aux agents pathogènes qui accompagne l'inactivation de *daf-2* serait en partie dépendante de la kinase p38 (PMK-1 chez le nématode) [5]. De plus, l'inactivation de *p38* supprime en partie le phénotype de longévité des mutants de *daf-2* [6]. Par ailleurs, en réponse à un agent oxydant tel que le paraquat, la localisation nucléaire de DAF-16 et la réponse protectrice qui en résulte dépendent de la kinase p38 [7]. Ainsi, la résistance au stress oxydant et aux agents pathogènes, qui participent au phénotype de longévité chez le nématode, seraient liées à l'action conjointe de DAF-16 et p38.

Chez les mammifères dont l'Homme, la voie de l'insuline et de l'IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor*) est impliquée dans le déterminisme de la longévité [8, 9] et les homologues de DAF-16 (sous-classe O des facteurs de transcription Forkhead, FoxO) sont régulés de manière négative par cette voie [10]. Les gènes cibles des facteurs FoxO ont pour fonctions de protéger du stress oxydant, de réparer les dommages à l'ADN ou de combattre les agents pathogènes [11], fonctions dont l'atténuation liée à l'âge participerait au vieillissement. L'ensemble de ces données suggèrent que l'implication des facteurs FoxO et de leurs homologues dans la longévité est conservée au cours de l'évolution.

Facteurs Forkhead et Suppression tumorale.

Une fonction « indépendante » de l'ADN ...

Chez les mammifères et chez l'Homme, la sous-famille Fox « O » compte 4 membres: FoxO1a ou FKHR (*Forkhead Homolog in Rhabdomyosarcoma*), FoxO3a ou FKHL1, FoxO4 ou AFX et FoxO6 dont l'expression est restreinte au système nerveux, au thymus et aux reins. Les facteurs FoxO1, FoxO3 et FoxO4 ont été initialement identifiés chez l'homme comme étant impliqués dans des translocations retrouvées dans des rhabdomyosarcomes alvéolaires ou dans des leucémies myéloïdes aiguës. Cette implication des membres Forkhead dans ces cancers et leur rôle pro-apoptotique et favorisant la quiescence cellulaire leur a fait attribuer un rôle de suppresseur de tumeur [12, 13].

La capacité de FoxO1 et ses homologues à maintenir les cellules folliculaires ou les cellules souches médullaires des mammifères à l'état quiescent est reliée à la durée de vie de ces cellules. L'inactivation de FoxO3 chez la souris se traduit par une insuffisance ovarienne prématurée liée à l'entrée incontrôlée dans le cycle cellulaire des cellules folliculaires. De manière similaire, l'inactivation ciblée et post-natale de FoxO1, 3 et 4 dans le tissu hématopoïétique de souris est associée à une prolifération incontrôlée des cellules souches hématopoïétiques et à l'épuisement prématuré de ce compartiment cellulaire.

De manière intéressante, l'administration d'agents antioxydants à ces souris supprime ce phénotype, ce qui suggère que la production accrue de radicaux libres liée à l'inactivation des membres FoxO favorise l'entrée dans le cycle des cellules souches [14].

Les facteurs FoxO peuvent exercer leurs effets transcriptionnels soit en se liant directement à l'ADN, soit indépendamment d'une liaison directe à l'ADN en étant recrutés par d'autres facteurs de transcription. Dans ces deux cas de figures, les populations de gènes cibles qui sont régulés sont distinctes. La régulation par les membres FoxO de gènes pro-apoptotiques est dépendante de leur liaison directe à l'ADN. Ces gènes codent par exemple pour la protéine Bim ou le ligand du récepteur Fas [11]. En revanche, il semble que la capacité des membres FoxO à réprimer l'expression de gènes qui favorisent l'entrée dans le cycle cellulaire, comme le gène de la cycline D1, soit indépendante d'une liaison directe à l'ADN. Cette capacité est également observée avec une forme de FoxO1 constitutivement nucléaire et mutée dans le domaine de liaison à l'ADN [15]. Ceci peut s'expliquer par l'interaction de FoxO1 avec un autre facteur de transcription lié à l'ADN. Notamment, FoxO1 et ses homologues possèdent un motif LxxLL, permettant leur interaction avec les récepteurs nucléaires aux hormones [16].

D'un point de vue physiologique, quels peuvent-être les signaux impliqués dans la modulation de la liaison à l'ADN des membres FoxO ? Le premier site phosphorylé par PKB est un résidu sérine situé dans le domaine de liaison à l'ADN de FoxO (sérine 256 de FoxO1 chez l'homme ou S256). La phosphorylation de ce site diminue la liaison de FoxO aux éléments de réponse génique à l'insuline (*Insulin Responsive Elements* ou séquences IRE) contenus notamment dans le promoteur de gènes apoptotiques [17]. En l'absence des phosphorylations qui favorisent leur exclusion, des formes de FoxO phosphorylées dans son domaine de liaison à l'ADN pourraient résider dans le noyau. Dans des conditions optimales, la relocalisation cytosolique de FoxO1 induite par l'insuline serait de l'ordre de 60% [18]. De plus, il est admis que l'activation de voies de stress peut avoir un effet dominant sur la relocalisation de FoxO normalement induite par l'insuline. En présence conjointe d'insuline et de signaux de stress, FoxO est relocalisé dans le noyau malgré sa phosphorylation induite par PKB [19, 20]. Un des effets du stress oxydant sur l'activité de FoxO est de réduire la transcription de gènes apoptotiques et d'augmenter celle de gènes de résistance au stress [21].

Une explication de ces résultats pourrait être que l'interaction réduite de FoxO1 avec les séquences IRE (consensus TTG/ATTTTC) des gènes apoptotiques augmenterait sa disponibilité pour réguler l'expression de gènes qui contiennent dans leur région promotrice un autre élément de réponse appelé DBE (consensus TTGTTTAC). Ce motif est notamment présent dans le promoteur du gène de la superoxyde dismutase [22], enzyme impliquée dans la détoxification des radicaux libres. En accord avec cette hypothèse, des résultats récents suggèrent que l'affinité de FoxO pour l'élément DBE serait moins sensible à l'état de phosphorylation sur la sérine 256 que pour l'élément IRE [23].

Du fait de sa capacité à moduler la liaison à l'ADN, le résidu sérine 256 peut être considéré comme un "interrupteur" moléculaire, déterminant selon son état de phosphorylation quelle(s) sous-population(s) de gènes cibles FoxO active ou réprime. Cet état de phosphorylation peut être artificiellement reproduit par la substitution de la sérine 256 en aspartate d'une forme de Foxo1 constitutivement nucléaire (mutant FoxO1-ADA). Ce mutant nous a ainsi permis de montrer que dans le foie, FoxO1 serait capable d'activer la kinase p38 indépendamment d'une liaison directe à l'ADN [24]. Il est alors possible qu'une partie des fonctions de suppresseur de tumeur des membres FoxO soit liée à leur capacité à activer la kinase p38, celle-ci étant considérée comme un suppresseur de tumeur, notamment dans le foie [25-27]. De manière intéressante, elle a été impliquée dans la répression de l'expression de la cycline D1 [28].

Facteur de transcription FoxO1 et métabolisme hépatique

Le chef d'orchestre de l'adaptation métabolique au cours du jeûne...

L'adaptation du métabolisme cellulaire au statut nutritionnel de l'organisme repose en grande partie sur des mécanismes humoraux, relayés notamment par le glucagon et l'insuline. Le foie joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie glucidique. Au cours du jeûne, il permet le maintien de la glycémie grâce à la *glycogénolyse* puis à la production de glucose *de novo* (*néoglucogenèse*) et à l'oxydation des acides gras. En phase prandiale, l'afflux de nutriments et la sécrétion d'insuline qui en résulte inhibe la néoglucogenèse hépatique, favorise l'utilisation et le stockage de glucose sous forme de glycogène (*glycogénogenèse*) ou d'acides gras (*lipogenèse*) et permet diverses réactions anaboliques complexes (**Figure 1**).

D'après un travail rapportant les effets de la surexpression d'une forme constitutivement nucléaire de FoxO1 (FoxO1-AAA) dans le foie de souris, ce facteur coordonnerait l'ensemble des voies métaboliques hépatiques afin de permettre le maintien de la glycémie dans des valeurs normales au cours du jeûne [29]. FoxO1 favorise notamment la néoglucogénèse ainsi que le catabolisme des acides aminés qui approvisionnent cette voie, et s'oppose à la glycolyse et à la lipogénèse. Au cours de cette phase, il semble que FoxO1 et la kinase p38 exercent dans le foie des fonctions métaboliques également redondantes puisque d'autres travaux ont montré que p38 favorise la néoglucogénèse et inhibe la lipogénèse [30, 31].

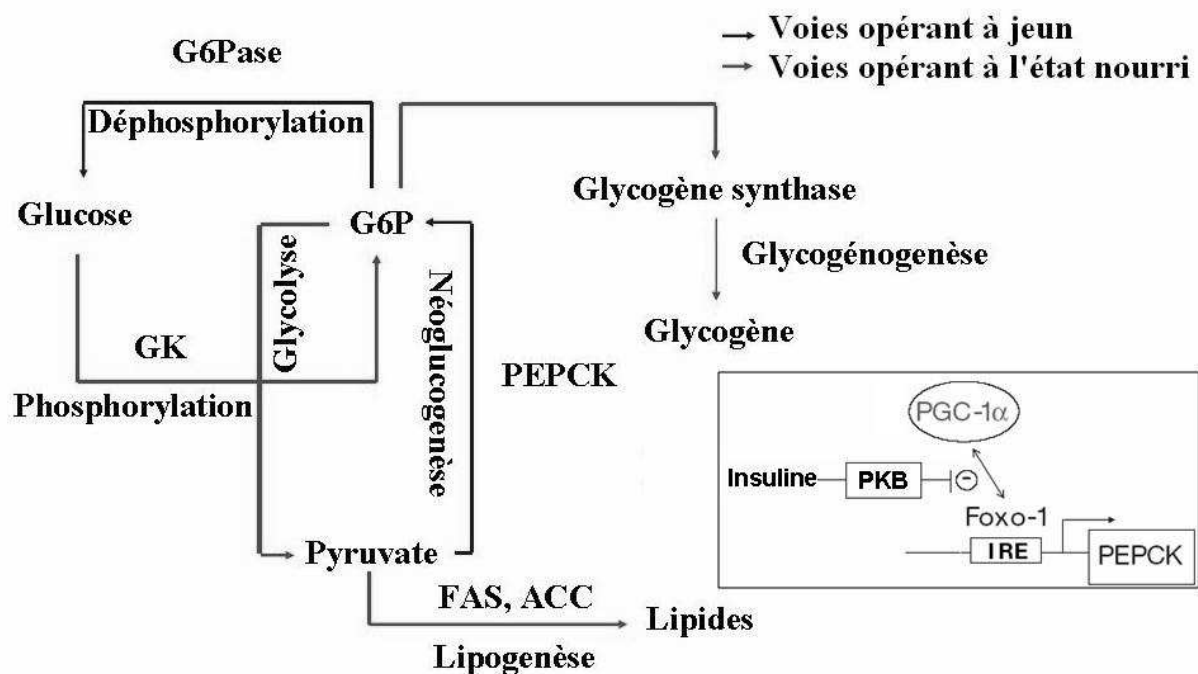


Figure 1 : Métabolisme hépatique et statut nutritionnel

Modifié d'après [32]

FoxO1 en phase prandiale précoce: un rôle insulino-sensibilisant

L'insuline exerce ses actions humorales par sa liaison à un récepteur membranaire portant une activité tyrosine kinase. La phosphorylation sur résidus sérines des protéines adaptatrices IRSs (*Insulin Receptor Substrates*) favoriserait l'état d'insulino-résistance qui est impliqué dans la physiopathologie du diabète de type 2 [33]. En aval des protéines IRSs, les effets métaboliques de l'insuline impliquent l'activation séquentielle de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) et des protéines kinases dépendantes des phosphoinositides, PDK1 et PDK2. L'identité de la kinase PDK2 est restée longtemps évasive et de nombreuses kinases ont été successivement incriminées [34] jusqu'à l'identification récente du complexe mTorc2 comme responsable de cette activité [35]. Les complexes mTorc1 et mTorc2 sont constitués respectivement par l'association de la kinase mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) à la protéine Raptor ou à la protéine Rictor [36]. Les kinases PDK1 et PDK2 phosphorylent la sérine/thréonine kinase PKB, respectivement en position T308 et S473.

D'après de récents travaux, ces phosphorylations de PKB pourraient être indépendantes et en déterminer la spécificité de substrat. La phosphorylation de PKB en position T308 serait responsable de la plupart des effets métaboliques de l'insuline, dont l'inhibition de la néoglucogenèse, et la stimulation de la synthèse de glycogène et de la lipogenèse. PKB phosphorylée en position 308 entraîne l'inactivation de la GSK-3 (*Glycogen Synthase Kinase 3*) et la phosphorylation de FoxO1 sur la sérine 256 [37]. En revanche, la phosphorylation de PKB en position 473 serait responsable de la phosphorylation d'autres substrats dont la thréonine 24 de FoxO1 qui permet son exclusion nucléaire.

Nos travaux utilisant un mutant nucléaire de FoxO1 mimant la phosphorylation de la sérine 256 (FoxO1-ADA) sont en faveur d'un rôle insulino-sensibilisant de FoxO1 dans l'hépatocyte [24]. Dans des cultures primaires d'hépatocytes de rat, FoxO1 phosphorylé sur la sérine 256 activerait PKB et favoriserait ainsi l'action de l'insuline. De manière intéressante, nous avons observé une augmentation d'expression d'IRS-1 et -2 en réponse à la surexpression de FoxO1-ADA. Cependant, l'activation de PKB induite par FoxO1 persiste dans des cellules hépatiques murines invalidées pour le gène *IRS-2*. Ceci indique donc que le mécanisme par lequel FoxO1 active PKB n'implique pas l'augmentation d'expression d'IRS-2 qui est induite par la surexpression de FoxO1. De manière concomitante à l'activation de PKB, nous observons également une augmentation de la phosphorylation sur divers résidus sérine d'IRS-1, démontrant ainsi que cette phosphorylation sur sérine ne donne pas lieu à une résistance à l'insuline dans ce contexte expérimental. La surexpression de FoxO1-ADA

entraîne effectivement une augmentation d'activité des kinases impliquées dans cette phosphorylation sur sérine, les MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*) ERK1/2 et les SAPK (*Stress Activated Protein Kinase*) JNK et p38, sans modification de leur niveau d'expression.

Le mécanisme par lequel FoxO1-ADA active PKB semble impliquer une augmentation de la formation et de l'activité du complexe mTorc2. D'une part, FoxO1 augmente l'expression de la protéine Rictor qui entre dans la constitution de ce complexe. D'autre part, l'activation de p38 par FoxO1-ADA favorise l'association entre les protéines mTor et Rictor et donc la formation du complexe mTorc2 qui phosphoryle PKB sur la sérine 473 (**Figure 2**). En aval de mTorc2, l'activité de PKB dirigée contre la thréonine 24 de FoxO1 endogène est ainsi accrue, ce qui favorise son exclusion nucléaire [24]. Etant donné que PKB est responsable de la plupart des effets de l'insuline, FoxO1 nucléaire semble donc en favoriser les actions, directement et par l'intermédiaire de la kinase p38. A notre connaissance, la régulation du complexe mTorc2 par FoxO1 et par la kinase de stress p38 n'avait jamais été rapportée à ce jour [24]. Une autre étude rapportant les effets de la surexpression ciblée de FoxO1-ADA au niveau hépatique chez la souris *in vivo* confirment que l'activation de PKB induite par FoxO1 est indépendante de sa liaison à l'ADN, et que les animaux transgéniques ont une sensibilité accrue à l'insuline. Ils présentent en effet une réduction des taux circulants de glucose, d'insuline et de triglycérides en phase prandiale par rapport aux animaux contrôles [38].

Des fonctions de FoxO1 relayées par la kinase p38...

En définitive, une série de données associées à nos travaux suggèrent que certaines propriétés attribuées à FoxO1 et ses homologues dans diverses espèces pourraient être en partie liées à sa capacité à activer p38. Il s'agirait notamment de l'implication des Facteurs Forkhead dans le phénotype de longévité, dans la suppression tumorale ou encore dans la régulation du métabolisme au cours du jeûne et en phase prandiale. Bien que l'activité de FoxO1 fut initialement considérée comme antagoniste de celle de l'insuline, il se dégage de la littérature et de nos travaux la notion que dans le foie, FoxO1 phosphorylé et nucléaire jouerait dans cet organe un rôle insulino-sensibilisant, indépendamment d'une liaison directe à l'ADN.

De récents travaux mettent en évidence certaines circonstances dans lesquelles PKB pourrait être spécifiquement phosphorylée soit sur T308 soit sur S473. Deux types de

phosphatases distinctes ciblent ces deux sites de phosphorylation. La phosphatase PP2A déphosphorylerait spécifiquement PKB sur son résidu 308 et la phosphatase PHLPP ciblerait le résidu 473. De manière intéressante, l'expression de la phosphatase PHLPP serait réduite dans certaines lignées cellulaires cancéreuses [39]. Dans ces conditions où PKB serait préférentiellement phosphorylée en position 473, FoxO1 serait exclu du noyau et incapable d'exercer son activité de suppresseur de tumeur.

En conclusion, les facteurs FoxO exercent d'importantes fonctions métaboliques et anti-tumorales indépendamment d'une liaison directe à l'ADN. Certains aspects de ces fonctions nécessiteraient leur phosphorylation dans le domaine Forkhead ainsi que la kinase p38. L'identification précise des modifications et partenaires impliqués dans les fonctions des facteurs FoxO est un défi majeur car ils occupent une position stratégique à la croisée de nombreuses voies de signalisations cellulaires.

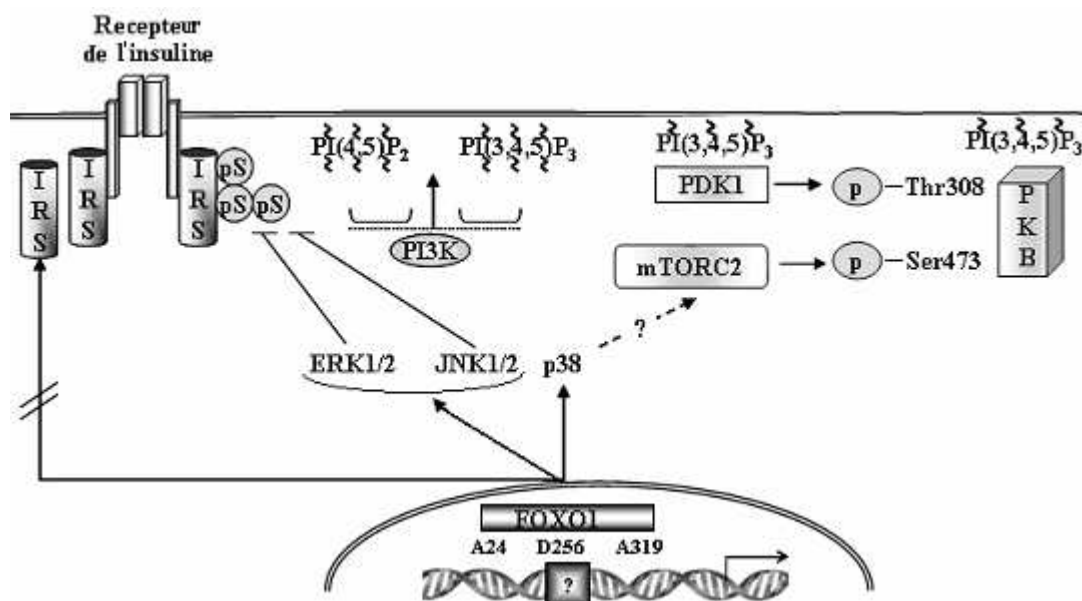


Figure 2 : FoxO1-ADA et voies de signalisation cellulaires

1. Baumeister, R., E. Schaffitzel, and M. Hertweck, *Endocrine signaling in Caenorhabditis elegans controls stress response and longevity*. J Endocrinol, 2006. **190**(2): p. 191-202.
2. Kenyon, C., J. Chang, E. Gensch, A. Rudner, and R. Tabtiang, *A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type*. Nature, 1993. **366**(6454): p. 461-4.
3. Wolff, S., H. Ma, D. Burch, G.A. Maciel, T. Hunter, and A. Dillin, *SMK-1, an Essential Regulator of DAF-16-Mediated Longevity*. Cell, 2006. **124**(5): p. 1039-1053.
4. Lin, K., H. Hsin, N. Libina, and C. Kenyon, *Regulation of the Caenorhabditis elegans longevity protein DAF-16 by insulin/IGF-1 and germline signaling*. Nat Genet, 2001. **28**(2): p. 139-45.
5. Garsin, D.A., J.M. Villanueva, J. Begun, D.H. Kim, C.D. Sifri, S.B. Calderwood, G. Ruvkun, and F.M. Ausubel, *Long-Lived C. elegans daf-2 Mutants Are Resistant to Bacterial Pathogens*. Science, 2003. **300**(5627): p. 1921-.

6. Troemel, E.R., S.W. Chu, V. Reinke, S.S. Lee, F.M. Ausubel, and D.H. Kim, *p38 MAPK Regulates Expression of Immune Response Genes and Contributes to Longevity in C. elegans*. PLoS Genet, 2006. **2**(11).
7. Kondo, M., S. Yanase, T. Ishii, P.S. Hartman, K. Matsumoto, and N. Ishii, *The p38 signal transduction pathway participates in the oxidative stress-mediated translocation of DAF-16 to Caenorhabditis elegans nuclei*. Mechanisms of Ageing and Development, 2005. **126**(6-7): p. 642-647.
8. Kappeler, L., C. De Magalhaes Filho, Y. Le Bouc, and M. Holzenberger, *[Ageing, genetics and the somatotrophic axis]*. Med Sci (Paris), 2006. **22**(3): p. 259-65.
9. Russell, S.J. and C.R. Kahn, *Endocrine regulation of ageing*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007. **8**(9): p. 681-691.
10. Van Der Heide, L.P., M.F. Hoekman, and M.P. Smidt, *The ins and outs of FoxO shuttling: mechanisms of FoxO translocation and transcriptional regulation*. Biochem J, 2004. **380**(Pt 2): p. 297-309.
11. Birkenkamp, K.U. and P.J. Coffey, *FOXO transcription factors as regulators of immune homeostasis: molecules to die for?* J Immunol, 2003. **171**(4): p. 1623-9.
12. Brunet, A., *[The multiple roles of FOXO transcription factors]*. Med Sci (Paris), 2004. **20**(10): p. 856-9.
13. Greer, E.L. and A. Brunet, *FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression*. Oncogene, 2005. **24**(50): p. 7410-25.
14. Tothova, Z., R. Kollipara, B.J. Huntly, B.H. Lee, D.H. Castrillon, D.E. Cullen, E.P. McDowell, S. Lazo-Kallanian, I.R. Williams, C. Sears, S.A. Armstrong, E. Passegue, R.A. Depinho, and D.G. Gilliland, *FoxOs Are Critical Mediators of Hematopoietic Stem Cell Resistance to Physiologic Oxidative Stress*. Cell, 2007. **128**(2): p. 325-339.
15. Ramaswamy, S., N. Nakamura, I. Sansal, L. Bergeron, and W.R. Sellers, *A novel mechanism of gene regulation and tumor suppression by the transcription factor FKHR*. Cancer Cell, 2002. **2**(1): p. 81-91.
16. Dowell, P., T.C. Otto, S. Adi, and M.D. Lane, *Convergence of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and Foxo1 signaling pathways*. J Biol Chem, 2003. **278**(46): p. 45485-91.
17. Guo, S., G. Rena, S. Cichy, X. He, P. Cohen, and T. Unterman, *Phosphorylation of serine 256 by protein kinase B disrupts transactivation by FKHR and mediates effects of insulin on insulin-like growth factor-binding protein-1 promoter activity through a conserved insulin response sequence*. J Biol Chem, 1999. **274**(24): p. 17184-92.
18. Tsai, W.C., N. Bhattacharyya, L.Y. Han, J.A. Hanover, and M.M. Rechler, *Insulin inhibition of transcription stimulated by the forkhead protein Foxo1 is not solely due to nuclear exclusion*. Endocrinology, 2003. **144**(12): p. 5615-22.
19. Essers, M.A., S. Weijzen, A.M. de Vries-Smits, I. Saarloos, N.D. de Ruyter, J.L. Bos, and B.M. Burgering, *FOXO transcription factor activation by oxidative stress mediated by the small GTPase Ral and JNK*. Embo J, 2004. **23**(24): p. 4802-12.
20. Frescas, D., L. Valenti, and D. Accili, *Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenetic genes*. J Biol Chem, 2005. **280**(21): p. 20589-95.
21. Giannakou, M.E. and L. Partridge, *The interaction between FOXO and SIRT1: tipping the balance towards survival*. Trends Cell Biol, 2004. **14**(8): p. 408-12.
22. Furuyama, T., T. Nakazawa, I. Nakano, and N. Mori, *Identification of the differential distribution patterns of mRNAs and consensus binding sequences for mouse DAF-16 homologues*. Biochem J, 2000. **349**(Pt 2): p. 629-34.

23. Tsai, K.L., Y.J. Sun, C.Y. Huang, J.Y. Yang, M.C. Hung, and C.D. Hsiao, *Crystal structure of the human FOXO3a-DBD/DNA complex suggests the effects of post-translational modification*. Nucleic Acids Res, 2007. **35**(20): p. 6984-94.
24. Naimi, M., N. Gautier, C. Chaussade, A.M. Valverde, D. Accili, and E. Van Obberghen, *Nuclear Forkhead Box O1 Controls and Integrates Key Signaling Pathways in Hepatocytes*. Endocrinology, 2007. **148**(5): p. 2424-2434.
25. Han, J. and P. Sun, *The pathways to tumor suppression via route p38*. Trends in Biochemical Sciences, 2007. **32**(8): p. 364-371.
26. Iyoda, K., Y. Sasaki, M. Horimoto, T. Toyama, T. Yakushijin, M. Sakakibara, T. Takehara, J. Fujimoto, M. Hori, J.R. Wands, and N. Hayashi, *Involvement of the p38 mitogen-activated protein kinase cascade in hepatocellular carcinoma*. Cancer, 2003. **97**(12): p. 3017-26.
27. Thierbach, R., T.J. Schulz, F. Isken, A. Voigt, B. Mietzner, G. Drewes, J.C. von Kleist-Retzow, R.J. Wiesner, M.A. Magnuson, H. Puccio, A.F. Pfeiffer, P. Steinberg, and M. Ristow, *Targeted disruption of hepatic frataxin expression causes impaired mitochondrial function, decreased life span and tumor growth in mice*. Hum Mol Genet, 2005. **14**(24): p. 3857-64.
28. Lavoie, J.N., G. L'Allemain, A. Brunet, R. Muller, and J. Pouyssegur, *Cyclin D1 Expression Is Regulated Positively by the p42/p44MAPK and Negatively by the p38/HOGMAPK Pathway*. J. Biol. Chem., 1996. **271**(34): p. 20608-20616.
29. Zhang, W., S. Patil, B. Chauhan, S. Guo, D.R. Powell, J. Le, A. Klotsas, R. Matika, X. Xiao, R. Franks, K.A. Heidenreich, M.P. Sajan, R.V. Farese, D.B. Stolz, P. Tso, S.H. Koo, M. Montminy, and T.G. Unterman, *FoxO1 regulates multiple metabolic pathways in the liver: effects on gluconeogenic, glycolytic, and lipogenic gene expression*. J Biol Chem, 2006. **281**(15): p. 10105-17.
30. Cao, W., Q.F. Collins, T.C. Becker, J. Robidoux, E.G. Lupo, Jr., Y. Xiong, K.W. Daniel, L. Floering, and S. Collins, *p38 Mitogen-activated protein kinase plays a stimulatory role in hepatic gluconeogenesis*. J Biol Chem, 2005. **280**(52): p. 42731-7.
31. Xiong, Y., Q.F. Collins, J. An, E. Lupo, Jr., H.-Y. Liu, D. Liu, J. Robidoux, Z. Liu, and W. Cao, *p38 Mitogen-activated Protein Kinase Plays an Inhibitory Role in Hepatic Lipogenesis*. J. Biol. Chem., 2007. **282**(7): p. 4975-4982.
32. Postic, C., R. Dentin, and J. Girard, *Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis*. Diabetes Metab, 2004. **30**(5): p. 398-408.
33. Capeau, J., [*Insulin signaling: mechanisms altered in insulin resistance*]. Med Sci (Paris), 2003. **19**(8-9): p. 834-9.
34. Dong, L.Q. and F. Liu, *PDK2: the missing piece in the receptor tyrosine kinase signaling pathway puzzle*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005. **289**(2): p. E187-196.
35. Sarbassov, D.D., D.A. Guertin, S.M. Ali, and D.M. Sabatini, *Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex*. Science, 2005. **307**(5712): p. 1098-101.
36. Wullschleger, S., R. Loewith, and M.N. Hall, *TOR signaling in growth and metabolism*. Cell, 2006. **124**(3): p. 471-84.
37. Jacinto, E., V. Facchinetti, D. Liu, N. Soto, S. Wei, S.Y. Jung, Q. Huang, J. Qin, and B. Su, *SIN1/MIP1 Maintains rictor-mTOR Complex Integrity and Regulates Akt Phosphorylation and Substrate Specificity*. Cell, 2006. **127**(1): p. 125-37.
38. Matsumoto, M., S. Han, T. Kitamura, and D. Accili, *Dual role of transcription factor FoxO1 in controlling hepatic insulin sensitivity and lipid metabolism*. J Clin Invest, 2006. **116**(9): p. 2464-72.

39. Gao, T., F. Furnari, and A.C. Newton, *PHLPP: A Phosphatase that Directly Dephosphorylates Akt, Promotes Apoptosis, and Suppresses Tumor Growth*. *Molecular Cell*, 2005. **18**(1): p. 13-24.