

# HIPK是连接ATM通路

# 和

# DNA损伤恢复的重要衔接分子

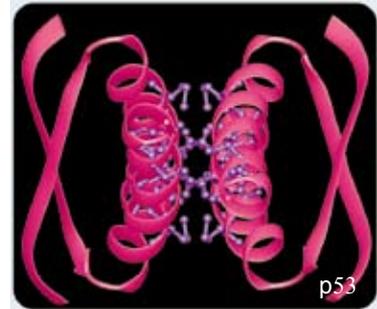
在 DNA损伤应答反应中，ATM和ATR激酶可以抑制Siah-1介导的HIPK2泛素化。

ATM (ataxia telangiectasia-mutated, 毛细血管扩张性共济失调症突变蛋白) 和ATR (ATM and Rad-3 related, ATM 和Rad-3相关蛋白) 激酶能够调节DNA损伤应答反应。ATM能够作用于参与DNA损伤应答反应的许多蛋白, 使其发生磷酸化。p53也是ATM的底物之一, 它能够根据损伤的严重程度或激活细胞周期检验点, 从而修复DNA, 或启动细胞进入凋亡途径。而另一条ATM依赖通路可以激活同源结构域相互作用蛋白激酶2 (homeodomain-interacting protein kinase 2, HIPK2)。HIPK2通过磷酸化而活化p53, 并促进凋亡的发生。但对于DNA损伤及ATM/ATR信号转导与HIPK2激活之间的联系机制还有待进一步研究。Thomas Hofmann等人在《自然细胞生物学》(Nature Cell Biology) 杂志上报道了他们的发现: DNA损伤发生后, ATM使核E3泛素连接酶Siah-1 (seven in absentia homolog-1) 发生磷酸化, 抑制Siah-1介导的HIPK2泛素化及其降解。

细胞在不受压力影响时, HIPK2会迅速降解。用药物抑制蛋白酶体后, HIPK2的稳定性提高, 而Siah-1的过表达会促使蛋白酶体加快对HIPK2的降解。另外, 在生物活体和体外实验中, Siah-1都能够和HIPK2结合, 在HIPK2的多个赖氨酸残基上标记上泛素, 这说明HIPK2可能是Siah-1的作用底物, 其降解过程受到蛋白酶体的调节。

紫外线或电离辐射诱导的DNA损伤发生后, HIPK2的蛋白量会出现瞬时上调。而利用RNAi作用使受辐射细胞的Siah-1蛋白量发生下调后, HIPK2蛋白会不断累积, 诱导细胞发生凋亡。另外, Siah-1是p53的靶基因, 且p53诱导Siah-1表达后会导致HIPK2的完全降解。而在p53缺陷细胞中, DNA发生损伤后HIPK2的蛋白表达量会一直处于高水平。

这些实验结果不禁让人疑惑: 如果p53的确是诱导Siah-1的表达, 使HIPK2发生降解, 那么细胞在出现DNA



损伤后, 如何能在p53被激活的同时保持HIPK2的稳定存在而不被降解呢? 随后研究人员发现, HIPK2和Siah-1的结合在DNA损伤发生后受到了选择性阻遏, 上述看似悖论的疑惑也就迎刃而解了。研究人员们早前就发现一条ATM依赖通路在DNA损伤发生后能够激活HIPK2、ATM和ATR的表达, 从而使HIPK2受到保护, 不会与Siah-1相互作用并被降解。在活体实验中, ATM能够直接作用于Siah-1, 使其第19位的丝氨酸发生磷酸化, 这一Siah-1S19D的变异体在体内条件下不能与HIPK2进行有效的结合。

这些实验数据显示体内可能存在这样一种作用模式: DNA损伤激活的ATM/ATR能够阻遏Siah-1/HIPK2的相互作用, 导致HIPK2的累积并因此激活p53。而当细胞完成损伤修复后, Siah-1可以泛素化HIPK2并使其降解。在细胞的修复过程中, 去磷酸化反应和p53介导的Siah-1转录都有可能促进Siah-1/HIPK2复合物的重新形成, 至于确切过程则还需进一步研究。

原文检索: <http://www.signaling-gateway.org/>

 Sirius/编译