

乙酰基转移酶 Tip60(KAT5)的功能研究进展*

张 赫 张士猛** 周平坤**

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

摘要 Tip60(KAT5)属于 MYST 乙酰基转移酶家族, 同时它也是进化上非常保守的 NuA4 蛋白质复合体的重要成员. 过去十几年的研究证实, Tip60 一方面可以作为转录调控因子结合核受体(如雄激素受体, AR)或 c-MYC、AICD/Fe65、NCoR、E2F 等转录因子来激活或抑制下游基因的表达, 另一方面, KAT5 可以乙酰化一系列蛋白来调控这些蛋白的活性及稳定性, 进而调控 DNA 损伤修复反应、细胞周期进程、细胞周期检查点的激活、凋亡、代谢及自噬等重要细胞功能. 此外, Tip60 在肿瘤的发生发展及转移、胚胎发育等过程中也发挥着至关重要的作用. 本文将主要对 Tip60 近几年的研究进展做一个综述.

关键词 KAT5, 乙酰化, DNA 损伤修复, 细胞周期检查点, 凋亡

学科分类号 Q71

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00042

在真核细胞中, 蛋白质通过多种翻译后修饰改变生活性或功能改变, 精细调控细胞的生长、信息传递及对环境因素刺激的应答反应, 如甲基化、泛素化、磷酸化、糖基化、乙酰化及 SUMO 化等. 其中, 赖氨酸乙酰化作为改变蛋白质功能最主要的翻译后修饰方式之一, 在近几年的研究中有了突破性进展.

赖氨酸乙酰转移酶(K(lysine) acetyltransferase, KAT)是一类能够催化乙酰基从乙酰辅酶 A 上转移到蛋白质底物上赖氨酸 ϵ -氨基上的酶, 赖氨酸残基的乙酰化能够对蛋白质的功能产生影响, 如 DNA 结合能力、蛋白质相互作用、酶活性及稳定性、细胞染色体结构及核内转录调控因子活性. KAT 可以分为数个家族, 而 MYST(MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2, Tip60)就是其中重要的一个, 且该家族蛋白都含有一个 MYST 乙酰转移酶结构域. Tip60 作为 MYST 家族中重要的成员, 在基因转录调控、DNA 损伤应答、细胞周期、自噬及肿瘤发生及转移中发挥至关重要的作用. 本文主要介绍 Tip60 功能最近几年的研究进展.

1 Tip60 的发现、结构及乙酰转移酶功能底物

Tip60 最早是通过采用酵母双杂交实验筛选而

发现的一个 HIV-1 Tat 的相互作用蛋白(Tat interactive protein, 60 ku, Tip60). Tip60 编码基因位于染色体 11q13.1, 有 14 个外显子, 至今已发现有至少三种剪切体 1, 2(Tip60 α), 3(Tip60 β). 通常所研究的是 Tip60 α , 它包含有一个 N 端染色质结构域(chromodomain)和一个 C 端保守的 MYST 结构域. 在 MYST 结构域中还包含有一个 Cys-Cys-His-Cys 锌指结构, 并在 C 端有一个能与细胞核受体相互作用的核受体盒(NR-box)(图 1).

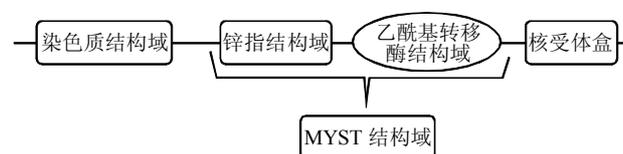


Fig. 1 Schematic diagram of Tip60 protein domains

图 1 Tip60 蛋白结构域

* 国家自然科学基金资助项目(81071361, 81272998, 81372925).

** 通讯联系人.

张士猛. E-mail: zhangshimeng@163.com

周平坤. Tel: 010-68213912, E-mail: zhoupk@bmi.ac.cn

收稿日期: 2014-03-07, 接受日期: 2014-05-30

由于 Tip60 乙酰转移酶最初发现可以与 HIV-1 tat 相互作用, 因此其作用研究主要集中在转录调节方面, 后来研究证实 Tip60 还参与信号转导、DNA 损伤修复、细胞周期与检查点调控以及凋亡方面. Tip60 作为组蛋白乙酰转移酶, 可以特异性地识别赖氨酸位点, 从而乙酰化核心组蛋白, 如 H2A 的 K5, H3 的 K14, H4 的 K5、K8、K12、K16, 但并不能乙酰化 H2B. 除此之外, Tip60 还可以乙酰化一系列转录因子及 DNA 损伤反应相关蛋白, 如 Myc、STAT3、NF- κ B、E2F1、ATM、Ulk1 和 p53 等.

Tip60 还会通过多种方式影响肿瘤发生, 其调节的转录因子既可以是肿瘤促进因子又可以是肿瘤抑制因子, 其失活会导致 DNA 修复的缺陷及癌症风险的增加, 相关研究已经证实 Tip60 是一个单倍体不充分的肿瘤抑制因子^[1].

2 Tip60 参与转录因子的调控

真核细胞的基因组 DNA 与组蛋白共同组成核小体, 构成了染色体的基本结构单位. 组装后致密的核小体结构中转录因子结合位点被隐蔽, 转录过程受到阻碍. Tip60 依靠其具有的乙酰转移酶活性, 调节蛋白稳定性, 进而调控染色体重塑及基因表达.

核激素受体家族是一类激素依赖的转录因子, 在维持脊椎动物内环境稳定平衡中发挥重要作用. 研究证实, Tip60 参与多种核激素受体的调控, 如雄激素受体、雌激素受体、糖皮质激素受体及类维生素 A 相关受体. 雄激素受体(AR)作为类固醇核激素受体家族成员之一, 参与前列腺的生长和发育, Tip60 通过其 C 端 NR-box 的 Leu-X-X-leu-leu (LXXLL)基序与核受体 activation function-2(AF-2)结构域相互结合激活核激素受体. Tip60 还可以直接乙酰化 AR 增强其转录活性. 此外, Tip60 对于早期脂肪细胞分化也具有重要影响, 核受体家族另一个成员 PPAR γ , 主要参与脂肪细胞分化, 在脂质动态平衡和能量代谢中发挥重要作用. Tip60 可以与 PPAR γ 的 AF1 结构域相互结合发挥转录激活作用, 共同参与早期脂肪细胞的分化^[2].

c-myc 基因是 myc 基因家族重要成员之一, 在调节基因表达, 促进细胞生长乃至凋亡调节中均发挥重要作用, Tip60 作为 c-myc 共激活因子参与了基因转录. Tip60 可直接乙酰化 c-myc, 从而增加

其稳定性及转录活性. Tip60 复合体还可被 myc 招募到染色体上, 引起组蛋白 H3K9、H3K14、H3K18、H4K5、H4K12 等赖氨酸位点的乙酰化, 以达到增强 myc 转录活性的作用^[3].

此外, Tip60 还参与疾病相关基因的转录调控. 在阿尔茨海默病中扮演着关键角色的 APP (amyloid- β precursor protein), 其胞内结构域 AICD 可与 Fe65、Tip60 组成复合体激活基因转录, 共同参与阿尔茨海默病的基因调控. 在 DNA 损伤反应中, Fe65 与 APP 相互作用可将 Tip60-TRRAP 复合体招募到 DNA 双链损伤位点, Fe65 的敲低会抑制 Tip60-TRRAP 复合体到 DNA 双链损伤位点的招募及组蛋白 H4 的乙酰化^[4]. Tip60 还可与血清反应因子(SRF)共同参与心钠素启动子的激活, 参与调节 SRF 依赖的心血管相关基因的表达. 最新研究还发现, 胰岛素可通过激活转录因子 ELK-1 进一步招募 Tip60 复合体, 促进催乳素基因的相关转录^[5].

Tip60 除了在基因转录激活中发挥重要作用, 还参与了多种相关因子的转录抑制. CREB 是 cAMP 应答原件结合蛋白的简称, 是一种依赖于 PKA 磷酸化来介导激素和生长因子基因表达的激活子. Tip60 可与 CREB 直接结合, 达到对 CREB 的抑制作用.

Notch 信号通路在多种组织和细胞中均发挥重要作用, 主要参与造血及血管生成等生理过程. 通常情况下, Notch 与配体结合促进 Notch-IC 的释放, 进而与 DNA 结合蛋白 CSL 相互作用激活目的基因转录. 紫外照射可以诱导 Tip60 的聚集及 Notch-IC 的乙酰化, 导致 Notch-IC-CSL 复合体解离以达到抑制 Notch1 的转录活性^[6]. Notch-IC 作为 AICD 信号通路抑制因子可以通过扰乱 AICD-Fe65-Tip60 复合体来抑制细胞死亡. 后来研究发现 Notch 胞内结构域 NICD 与 AICD 共定位, 进一步证明了 Notch 与 APP 在信号通路中具有相互交联的作用^[7].

其他方面, Tip60 可以作为 STAT3 的协同抑制因子, 通过招募 HDAC7 来抑制 STAT3 的转录活性, 从而引起肿瘤细胞的生长阻滞和凋亡. Tip60 作为转录抑制因子 ZEB (zinc finger E box binding protein)的共抑制因子, 还可与 ZEB 结合来抑制基因转录. 血液学恶性肿瘤抑制因子 TEL 也可直接与 Tip60 的 MYST 结构域相互结合, 共同参与 TEL 介导的相关基因的转录抑制. 此外,

Tip60 还参与调控 NF- κ B 信号通路, 与 β -catenin 复合体一起协同调控肿瘤转移抑制基因 KAI1 的表达(图 2).

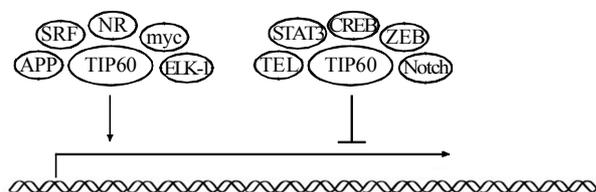


Fig. 2 Model of Tip60 involvement in gene transcription

图 2 Tip60 参与相关基因的转录激活与抑制

3 Tip60 参与 DNA 损伤修复功能

DNA 双链断裂损伤时, 组蛋白 H2AX 首先发生磷酸化并在断裂点处形成聚集点, 进而招募 DNA 修复相关蛋白如 Mre11-Rad50-Nbs1 复合体 (MRN) 与 ATM 等. 研究发现, Tip60 的表达对于 H2AX 的磷酸化及同源重组修复均十分必要, 它可以与 MRN 复合体相互作用并聚集到 DNA 双链损伤位点, 其中 TRRAP 在 Tip60 和 MRN 相互作用中起到桥接作用^[9]. TRRAP 是 NuA4/Tip60 复合体的一个成分, 可以和 MRN 直接作用而不依赖于其他因子, 构成的 TRRAP-MRN 复合体并无乙酰转移酶活性, TRRAP 主要负责将组蛋白乙酰转移酶(HAT)招募到 DNA 双链损伤位点, 从而将 DNA 双链损伤修复、信号通路和染色质重塑联系起来, 敲低 TRRAP 会影响 DNA 损伤双链非同源末端重组修复.

对于 DNA 双链损伤修复最初的认识是 MRN 复合体的 Nbs1 亚基招募 ATM, 引起 ATM 的最初活化, ATM 发生自磷酸化进一步激活下游分子的

活化, 后来研究发现 Tip60 在 ATM 激活过程中发挥了直接作用. DNA 损伤时, Tip60 的乙酰转移酶活性被激活, 但是该激活并不依赖于 ATM, 说明 Tip60 位于 ATM 的上游. 激活之后的 Tip60 通过与 ATM 的 FATC 结构域结合, 形成 Tip60-ATM 复合体, 乙酰化 ATM 的 K3016 位点并激活它, 进而诱导 ATM 自磷酸化, 启动下游一系列修复反应. 当 K3016 位点突变后, 尽管 ATM 可以维持正常的激酶活性, 但损伤信号激活 ATM 激酶的信号通路将会受到影响, 阻止其下游底物 P53、chk2 的磷酸化^[9].

对于 Tip60 活化 ATM 还有另外一种认识, DNA 损伤促进了 CK2 磷酸化 HP1 β , 导致其解离并暴露出组蛋白 H3K9me3, MRN 复合体介导无活性的 ATM-Tip60 复合体到损伤位点, Tip60 染色体结构域与 H3K9me3 结合进而激活乙酰转移酶活性, 促进 ATM 的乙酰化^[10]. 最新研究发现, 电离辐射可以诱导 Tip60 第 44 位酪氨酸发生磷酸化, 增强其与 H3K9me3 的结合能力, 引起 ATM 乙酰化、自磷酸化及下游底物磷酸化水平增强. 当第 44 位酪氨酸突变后, 会导致 ATM 乙酰化水平下降、G2/M 期检验点阻滞作用降低及细胞辐射敏感性增强. 染色质的改变同样会引起酪氨酸磷酸化, 并发现 c-Abl 作为上游激酶参与了 Tip60 酪氨酸磷酸化的调控^[11]. Abl 激酶还可以磷酸化 Tip60 第 327 位酪氨酸位点, 增强 Tip60 与 FE65 的相互作用从而抑制乙酰转移酶活性, 引起 Tip60 的核定位及细胞 G₀-G₁ 期阻滞或凋亡^[12](图 3). 在正常环境下, 转录激活因子 ATF2 与 Cul3 泛素连接酶共同作用调节 Tip60 的降解, 电离辐射使 ATF2 与 Tip60 相互作用减弱, 进而增强 Tip60 稳定性及活性, 调控 ATM 的激活^[13].

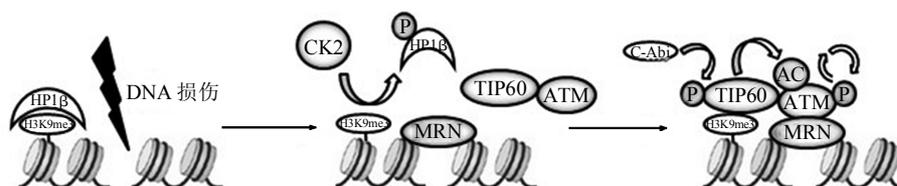


Fig. 3 Proposed mechanism of Tip60 involvement in ATM kinase activity during DNA damage repair

图 3 Tip60 参与 DNA 损伤应答激活 ATM 通路

Tip60 还参与了 DNA 修复过程中细胞内 dNTP 的正常供应. dNTP 在细胞内浓度的维持不仅关系

到 DNA 的复制和修复, 还关系到组织存活. 核糖核酸还原酶(RNR)主要负责 dNTP 的从头合成, 在

dNTP 低浓度状态下, RNR 被招募到 DNA 双链损伤位点是一个 Tip60 依赖的过程^[14].

在紫外损伤反应中 Tip60 还可以发生自乙酰化, 自乙酰化能够增强 Tip60 与底物的结合能力, 增强乙酰转移酶活性, 这对于 DNA 损伤反应的激活是十分必要的. 其中 Sirt 可以通过负性调控 Tip60 抑制紫外诱导细胞的凋亡^[15]. Sirt1 是一个 NAD 依赖的去乙酰化酶, 过表达会抑制 Tip60 介导的 H2AX 乙酰化, 它不仅可以通过负性调节 Tip60 蛋白水平来抑制 DNA 损伤反应激活, 还会抑制 Rad-51 依赖的同源重组修复^[16]. 最新研究发现, 锌指蛋白 668 作为一个 DNA 修复调节因子可以与 Tip60 相互作用, 锌指蛋白 668 的敲低降低了 Tip60 与 H2AX 的相互作用并影响到辐射诱导的 H2AX 高度乙酰化, 进而影响到染色质的疏松状态, 从而对 DNA 损伤位点修复蛋白的招募及同源重组修复产生影响^[17].

此外, 在紫外诱导损伤反应中, Tip60 赖氨酸 430、451 位点会依赖于 SUMO 连接酶 Ubc9 发生 SUMO 化, Tip60 的 SUMO 化能够增强乙酰转移酶活性, 并使 Tip60 定位从核质转移到 PML 小体, 同时招募 p53 到 PML 小体, 抑制 SUMO 化则会影响到 p53 依赖的 DNA 损伤反应^[18].

4 Tip60 在 DNA 损伤细胞周期、凋亡、自噬、糖代谢及干细胞调控中的作用

如前文所述, 在 DNA 损伤时, Tip60 可乙酰化 ATM 蛋白激酶, 激活的 ATM 蛋白激酶会进一步磷酸化下游细胞周期检查点相关蛋白, 起到调控细胞周期的作用. 另外, 我们实验室发现, Tip60 可以和细胞周期重要的调控蛋白 Plk1 及 Cyclin B1 形成三元复合体并定位到中心体上直接调控细胞周期. Tip60 可乙酰化 Plk1, Cyclin B1/CDK1 可磷酸化 Tip60 的 S90 位点, 但是它们在细胞周期调控中的作用还有待深入研究. 最新研究发现, Tip60 可乙酰化 P21 的第 161 位和 163 位赖氨酸, 当突变该位点并模拟其乙酰化时会诱导细胞发生周期阻滞、生长抑制及衰老, 从而证实了 Tip60 介导的 P21 乙酰化对于 DNA 损伤诱导的细胞周期调控是十分必要的^[19].

已经证实 p53 在 Tip60 介导的细胞凋亡和细胞周期阻滞的调控中发挥重要作用. DNA 损伤后, p53 的 K120 位点很快被 Tip60 乙酰化, 乙酰化的 p53 特异性聚集在促凋亡基因 BAX、PUMA 启动

子上, 激活基因转录进而诱导细胞凋亡. K120 乙酰化缺失会特异性抑制 p53 介导的凋亡基因 BAX 和 PUMA 的转录, 但这并不影响 p53 诱导的 CDK 抑制因子 p21 的转录及细胞周期阻滞^[20]. 程序性细胞死亡因子 PDCD5 能够增强 Tip60 乙酰转移酶活性, 诱导 p53 的 K120 位点发生乙酰化, 促进凋亡相关基因表达^[21]. 最新研究发现, ING5 作为 Tip60 的共激活因子参与了 p53 的 K120 位点的乙酰化, 它可与 Tip60、p53 形成复合体, 参与 DNA 损伤下 p53 介导的细胞凋亡^[22]. 相关报道也发现糖原合成激酶(GSK-3)能够磷酸化 Tip60 第 86 位丝氨酸, 当该位点突变后会影响到 p53 的 K120 位点乙酰化及 PUMA 的表达, 进而影响 p53 介导的凋亡^[23]. 由于 Tip60 可以通过 Mdm2 介导的多聚泛素化被蛋白酶体降解, ubiquitin-specific protease 7(USP7)作为 Tip60 的一个去泛素化酶可与 Tip60 相互作用增强其稳定性及半衰期, 对于 p53 介导的凋亡通路的激活具有重要意义^[24].

对于紫外诱导的凋亡反应, Tip60 和 p400 是必不可少的, 但两者在 p53 介导的基因表达中却扮演了截然不同的角色, p53 介导的促凋亡基因的表达依赖于 Tip60, 而 p400 在正常情况下会抑制 p53 靶基因 p21、fas 和 hdm2 的表达, Bax、PTEN、PIG3 和 Apaf1 却不受影响, 当 DNA 损伤发生时, p400 的这种抑制作用会消失. p400 的敲低会引起 p21 介导的细胞周期阻滞从而抑制凋亡发生, 并且整个调控过程依赖于 Tip60^[25].

此外, 还有许多其他蛋白质参与了 Tip60 介导的凋亡调控. FANCD2 是范可尼贫血家族相关基因编码的一类蛋白, 当 FANCD2 定位于细胞核中会诱导细胞凋亡, 其外显子 10~13 的表达被认为是引起凋亡的主要区域, 该区域可与 Tip60 相互作用, 进而激活依赖于 Tip60 的促凋亡作用^[26]. 在致死剂量引起 DNA 损伤时, Tip60 可与 Axin 相互作用, 抑制 Pirh2 与 Axin 的结合, 形成 Axin-Tip60-HIPK2-p53 复合体, 促进 p53 的激活并诱导凋亡发生^[27].

然而, Tip60 在凋亡反应过程中并不完全依赖于 p53. Tip60 的敲低可以直接影响细胞内 caspase 3、JNK 磷酸化及 ATR 通路的激活, 从而不依赖于 p53 参与了细胞凋亡的发生与调控^[28].

自噬是细胞生长过程中一个进化上相对保守的过程, 通过自噬可以使细胞降解细胞器和大量蛋白质, 在低营养环境下维持能量平衡, 使细胞得以生

存. 自噬也是电离辐射所致细胞 DNA 损伤反应之一, 最新的研究已经证实 Tip60 参与了自噬的调控. 在生长因子缺少的情况下会引起 AKT 的抑制, 进而激活 GSK3 并磷酸化 Tip60 的 S86 位点, 促进

Tip60 乙酰化 ULK1, 进一步影响到自噬发生^[29]. Tip60 介导的自噬是否直接参与细胞 DNA 损伤修复反应, 还需要深入研究(图 4).

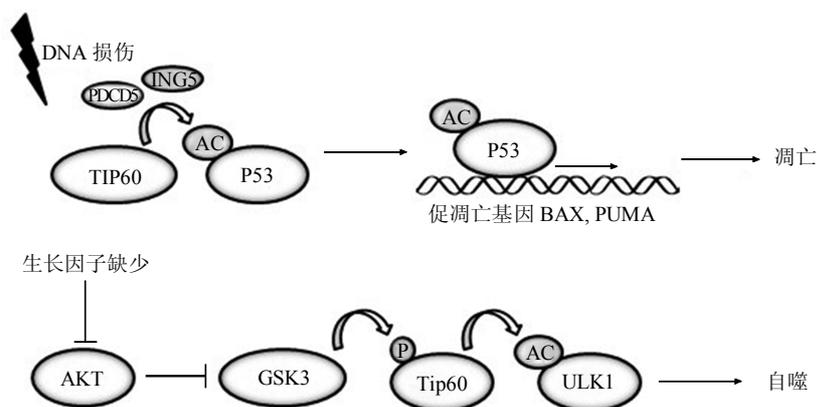


Fig. 4 Proposed mechanism of Tip60 involvement in apoptosis and autophagy

图 4 Tip60 参与细胞凋亡与自噬

Tip60 在乳腺癌发生发展过程中同样发挥重要作用, Twist 是一种上皮间质转换的重要转录激活子, Tip60 可通过乙酰化 Twist 的 K73/K76 位点, 使其与 BET (bromodomain and extra terminal domain) 家族成员 BRD4 结合, 并进一步激活 WNT5a 的表达, 而研究证明抑制 WNT5a 可以降低乳腺癌细胞的侵袭性和肿瘤球的形成^[30].

在糖代谢方面, PCK1(磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶)是糖异生通路的重要调控激酶. 最近的研究证实, Tip60 可以通过乙酰化 PCK1 的 K514 位点来调控其激酶活性, 进而通过调控关键限速酶来调控糖异生^[31].

大量文献已经报道, 组蛋白乙酰基转移酶能够广泛聚集在转录激活基因上并与基因表达具有密切关系, 其中 p300 和 CBP 与转录起始有关, 而 PCAF、MOF、Tip60 则可能参与转录延伸. 与此同时, 组蛋白去乙酰基酶也同样聚集在转录激活基因上并通过去除乙酰化来重塑染色体^[32]. HDAC6 作为一种组蛋白去乙酰基酶, 在胚胎干细胞的增殖、克隆形成及分化过程中均发挥重要作用. HDAC6 在胚胎干细胞中主要定位于核内, 可与 Tip60-p400 复合体相互作用, 并招募其到分化基因引起相关基因的转录. 随着干细胞的分化, HDAC6 转而分布到细胞质中, 与 Tip60-p400 分

离, 不再介导相关基因的转录^[33]. 此外, Tip60 可以通过调控干细胞中某些基因的表达来维持其干性. 二倍体基因敲除 Tip60 的小鼠会在胚胎早期死亡, 更加证实了 Tip60 在干细胞功能维持及胚胎发育中的重要作用^[34].

5 前景与展望

自 1996 年发现 Tip60 基因以来, 大量研究证实它能够广泛参与细胞内信号转导、转录调控、DNA 损伤修复、凋亡、自噬、代谢及胚胎发育等过程. 未来对于 Tip60 的研究可能需要阐明以下几个问题: a. Tip60 作为转录因子调控的基因表达谱有哪些, 这些基因被 Tip60 调控的表达模式与其启动子区组蛋白翻译后修饰的关系. b. Tip60 蛋白在 DNA 损伤修复反应中更多更深入的分子机制, 包括其翻译后修饰对其酶活的影响, 是否乙酰化激活 ATM 之外的蛋白(如 DNA-PKcs 等). c. Tip60 在细胞周期调控中的作用, Cyclin B1/CDK1 对其磷酸化以及它对 Plk1 的乙酰化对细胞周期进程及细胞周期检查点激活的影响. d. Tip60 在糖代谢、其他代谢通路及自吞噬通路中的作用, 这些通路中关键酶的活性是否受 Tip60 的乙酰化调控. e. Tip60 在干细胞干性的维持、胚胎发育过程中的作用, Tip60 主要是以转录因子的活性还是

以 KAT 活性在该过程中发生作用. f. Tip60 在肿瘤发生、发展及转移中的作用以及在阿尔茨海默病发生中的作用. g. Tip60 能否作为抗肿瘤治疗的靶蛋白, 例如前列腺癌等. 对于上述问题的深入研究, 必将会详细阐明 Tip60 在各个信号通路中的详细作用, 为开展针对 Tip60 的疾病治疗打下理论基础.

参 考 文 献

- [1] Gorrini C, Squatrito M, Luise C, *et al.* Tip60 is a haplo-insufficient tumour suppressor required for an oncogene-induced DNA damage response. *Nature*, 2007, **448**(7157): 1063–1067
- [2] van Beekum O, Brenkman A B, Grontved L, *et al.* The adipogenic acetyltransferase Tip60 targets activation function 1 of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Endocrinology*, 2008, **149**(4): 1840–1849
- [3] Martinato F, Cesaroni M, Amati B, *et al.* Analysis of Myc-induced histone modifications on target chromatin. *PloS one*, 2008, **3**(11): e3650
- [4] Stante M, Minopoli G, Passaro F, *et al.* Fe65 is required for Tip60-directed histone H4 acetylation at DNA strand breaks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(13): 5093–5098
- [5] Mahajan M A, Stanley F M. Insulin-activated Elk-1 recruits the TIP60/NuA4 complex to increase prolactin gene transcription. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2014, **382**(1): 159–169
- [6] Kim M Y, Ann E J, Kim J Y, *et al.* Tip60 histone acetyltransferase acts as a negative regulator of Notch1 signaling by means of acetylation. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(18): 6506–6519
- [7] Konietzko U, Goodger Z V, Meyer M, *et al.* Co-localization of the amyloid precursor protein and Notch intracellular domains in nuclear transcription factories. *Neurobiol Aging*, 2010, **31** (1): 58–73
- [8] Chailleux C, Tyteca S, Papin C, *et al.* Physical interaction between the histone acetyl transferase Tip60 and the DNA double-strand breaks sensor MRN complex. *Biochem J*, 2010, **426**(3): 365–371
- [9] Sun Y, Xu Y, Roy K, *et al.* DNA damage-induced acetylation of lysine 3016 of ATM activates ATM kinase activity. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(24): 8502–8509
- [10] Sun Y, Jiang X, Xu Y, *et al.* Histone H3 methylation links DNA damage detection to activation of the tumour suppressor Tip60. *Nat Cell Biol*, 2009, **11**(11): 1376–1382
- [11] Kaidi A, Jackson S P. KAT5 tyrosine phosphorylation couples chromatin sensing to ATM signalling. *Nature*, 2013, **498** (7452): 70–74
- [12] Shin S H, Kang S S. Phosphorylation of Tip60 tyrosine 327 by Abl kinase inhibits HAT activity through association with FE65. *Open Biochem J*, 2013, **7**: 66
- [13] Bhoumik A, Singha N, O'Connell M J, *et al.* Regulation of TIP60 by ATF2 modulates ATM activation. *J Biol Chem*, 2008, **283**(25): 17605–17614
- [14] Niida H, Katsuno Y, Sengoku M, *et al.* Essential role of Tip60-dependent recruitment of ribonucleotide reductase at DNA damage sites in DNA repair during G1 phase. *Genes & Development*, 2010, **24**(4): 333–338
- [15] Wang J, Chen J. SIRT1 regulates autoacetylation and histone acetyltransferase activity of TIP60. *J Biol Chem*, 2010, **285** (15): 11458–11464
- [16] Yamagata K, Kitabayashi I. Sirt1 physically interacts with Tip60 and negatively regulates Tip60-mediated acetylation of H2AX. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **390**(4): 1355–1360
- [17] Hu R, Wang E, Peng G, *et al.* Zinc finger protein 668 interacts with Tip60 to promote H2AX acetylation after DNA damage. *Cell Cycle*, 2013, **12**(13): 2033–2041
- [18] Cheng Z, Ke Y, Ding X, *et al.* Functional characterization of TIP60 sumoylation in UV-irradiated DNA damage response. *Oncogene*, 2008, **27**(7): 931–941
- [19] Lee M S, Seo J, Choi D Y, *et al.* Stabilization of p21 (Cip1/WAF1) following Tip60-dependent acetylation is required for p21-mediated DNA damage response. *Cell Death and Differentiation*, 2013, **20**(4): 620–629
- [20] Sykes S M, Mellert H S, Holbert M A, *et al.* Acetylation of the p53 DNA-binding domain regulates apoptosis induction. *Mol Cell*, 2006, **24**(6): 841–851
- [21] Xu L, Chen Y, Song Q, *et al.* PDCD5 interacts with Tip60 and functions as a cooperator in acetyltransferase activity and DNA damage-induced apoptosis. *Neoplasia (New York, NY)*, 2009, **11**(4): 345
- [22] Liu N, Wang J, Wang J, *et al.* ING5 is a Tip60 cofactor that acetylates p53 in response to DNA damage. *Cancer Research*, 2013, **73**(12): 3749–3760
- [23] Charvet C, Wissler M, Brauns-Schubert P, *et al.* Phosphorylation of Tip60 by GSK-3 determines the induction of PUMA and apoptosis by p53. *Mol Cell*, 2011, **42**(5): 584–596
- [24] Dar A, Shibata E, Dutta A. Deubiquitination of Tip60 by USP7 determines the activity of the p53-dependent apoptotic pathway. *Mol Cell Biol*, 2013, **33**(16): 3309–3320
- [25] Tyteca S, Vandromme M, Legube G, *et al.* Tip60 and p400 are both required for UV-induced apoptosis but play antagonistic roles in cell cycle progression. *EMBO J*, 2006, **25**(8): 1680–1689
- [26] Hejna J, Bruun D, Pauw D, *et al.* A FANCD2 domain activates Tip60-dependent apoptosis. *Cell Biol Intern*, 2010, **34**(9): 893–899
- [27] Li Q, Lin S, Wang X, *et al.* Axin determines cell fate by controlling the p53 activation threshold after DNA damage. *Nat Cell Biol*, 2009, **11**(9): 1128–1134
- [28] Kranz D, Dohmesen C, Dobbstein M. BRCA1 and Tip60 determine the cellular response to ultraviolet irradiation through distinct pathways. *J Cell Biol*, 2008, **182**(1): 197–213
- [29] Lin S Y, Li T Y, Liu Q, *et al.* GSK3-TIP60-ULK1 signaling pathway links growth factor deprivation to autophagy. *Science*, 2012, **336**(6080): 477–481
- [30] Shi J, Wang Y, Zeng L, *et al.* Disrupting the interaction of BRD4 with diacetylated Twist suppresses tumorigenesis in basal-like breast cancer. *Cancer Cell*, 2014, **25**(2): 210–225

- [31] Lin Y Y, Lu J Y, Zhang J, *et al.* Protein acetylation microarray reveals that NuA4 controls key metabolic target regulating gluconeogenesis. *Cell*, 2009, **136**(6): 1073–1084
- [32] Wang Z, Zang C, Cui K, *et al.* Genome-wide mapping of HATs and HDACs reveals distinct functions in active and inactive genes. *Cell*, 2009, **138**(5): 1019–1031
- [33] Chen P B, Hung J-H, Hickman T L, *et al.* Hdac6 regulates Tip60-p400 function in stem cells. *eLife*, 2013, 2
- [34] Hu Y, Fisher J B, Koprowski S, *et al.* Homozygous disruption of the Tip60 gene causes early embryonic lethality. *Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 2009, **238**(11): 2912–2921

Function Research of Acetyltransferase Tip60 (KAT5)*

ZHANG He, ZHANG Shi-Meng**, ZHOU Ping-Kun**

(Department of Radiation Toxicology and Oncology, Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

Abstract Tip60 (KAT5), a member of MYST acetyltransferase family, is an important component of an evolutionarily conserved complex, NuA4. In the past ten years, a number of functions have been discovered for Tip60. It could act as transcriptional regulation factor together with or without nuclear receptors to activate or inhibit downstream gene expression; or acetylate a series of proteins to regulate their activity and stability. Through its acetyltransferase activity, Tip60 has been shown to regulate some important signaling pathways, such as DNA damage repair response, cell cycle, checkpoint activation, apoptosis, metabolism and autophagy. In addition, Tip60 also plays a crucial role in the development and metastasis of tumor and embryonic development. Here, we summarized the functions of Tip60 in recent years.

Key words Tip60, acetylation, DNA damage repair, cell cycle checkpoint, apoptosis

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.000042

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81071361, 81272998, 81372925).

**Corresponding author.

ZHANG Shi-Meng. E-mail: zhangshimeng@163.com

ZHOU Ping-Kun. Tel: 86-10-68213912, E-mail: zhoupk@bmi.ac.cn

Received: March 7, 2014 Accepted: May 30, 2014