

文章编号: 1004-0374(2010)10-0959-06

· 评论与综述 ·

PIAS 蛋白家族的研究进展

张露萍, 马彬, 郑英*

(扬州大学医学院, 扬州 225001)

摘要 PIAS (protein inhibitor of activated STAT) 蛋白家族是一种能够激活STAT转录活性的抑制蛋白, 共包括4个成员, 可与多种蛋白发生相互作用, 从而影响靶蛋白的活性和功能, 其主要与STAT、Wnt、TGF- β 、NF- κ B等通路的转录因子或转录辅因子相互作用以调控下游基因的转录活性。在细胞周期中, PIAS蛋白是细胞衰老和细胞凋亡的调节子, 可促进细胞的扩散和衰老。在肿瘤发生中, PIAS蛋白的过表达能抑制癌细胞的增殖并诱导其凋亡。除此之外, 在生殖系统和神经系统中, PIAS家族蛋白也能通过与相关的转录因子或激素受体相互作用影响其发生发展的过程。

关键词: PIAS蛋白; 转录调控; 生殖系统; 细胞周期; 细胞凋亡

中图分类号: Q71

文献标志码: A

The development of the protein inhibitor of activated STAT

ZHANG Lu-ping, MA Bin, ZHENG Ying*

(School of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225001, China)

Abstract: PIAS family is a protein inhibitor of activated STAT and contain four members, which could interact with many proteins and affect the activity and function of those proteins. PIAS mainly interacts with transcription factors or transcription cofactors of STAT, Wnt, TGF- β , NF- κ B pathway to regulate transcriptional activity of target genes downstream. In mitotic cycle, PIAS adjusts cell senescence and cell perish, which can promote cell proliferation and senile. In tumor, overexpression of PIAS can inhibit the proliferation of cancer cells and induce cell apoptosis. Apart from this, in the reproductive system and nervous system, PIAS family proteins which interact with related transcription factors or hormone receptors can also affect the process of its occurrence and development.

Key words: PIAS proteins; transcriptional regulation; reproductive system; cell cycle; apoptosis

在哺乳动物中, PIAS (protein inhibitor of activated STAT) 家族蛋白第一次被发现是作为 JAK-STAT 途径的转录调节子, 它是一种能够激活 STAT (信号转导子和转录激活子) 转录活性的抑制蛋白。STAT 是信号转导通路 JAK-STAT 中的重要分子, 细胞因子和细胞表面受体的结合能激活酪氨酸激酶家族 (JAK), STAT 在胞质中被 JAK 磷酸化而激活, 形成二聚体, 转位入核结合对应的顺式元件, 从而激活下游基因转录。本文对 PIAS 蛋白家族的成员、生物学功能等做一综述。

1 PIAS 蛋白家族成员、结构及其组织分布

哺乳动物的 PIAS 蛋白家族由 4 个成员组成: PIAS1、PIAS x 、PIAS3 和 PIAS y 。其中 PIAS x 也叫 PIAS2, 分为两种蛋白 PIAS $x\alpha$ 和 PIAS $x\beta$; PIAS3 分 PIAS3 α 和 PIAS3 β 两个亚型, 两者高度同源, 后

收稿日期: 2010-04-02; 修回日期: 2010-06-03

基金项目: 江苏省自然科学基金项目 (BK2009192); 国家自然科学基金项目 (31071020)

*通讯作者: E-mail: yzzkl@163.com

者又称“钾离子通道相关蛋白”(KChAP)^[1], 是钾通道的调节蛋白之一, 充当细胞钾通道蛋白亚单位的分子伴侣; 而PIASy也叫PIAS4、PIASg或PIASγ。近年来, 又发现了类似于PIAS的蛋白: Zimp7和Zimp10^[2]。4种PIAS蛋白都具有4个共同

的结构域特征: 一个N端SAP结构域及LXXLL调节基序、一个“PINIT”结构域、一个RING型锌链结构域和一个AD结构域; 而对于位于C端的丝氨酸/苏氨酸富集区域(S/T), PIASy是不包括的(图1)。

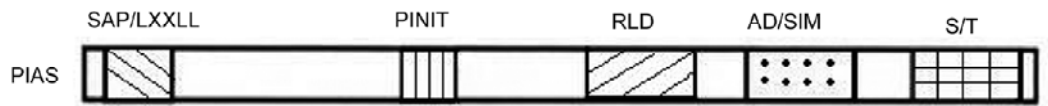


图1 PIAS蛋白的结构域组成

注: (1)SAP/LXXLL: SAF-A/B、Acinus和PIAS共有的结构域, 该结构域中有一个保守的LXXLL标志性基序; (2)RLD: RING指型锌链结构域; (3)AD: 酸性结构域; (4)SIM: SUMO1连接基序; (5)S/T: 丝氨酸/苏氨酸富集区域

SAP结构域位于PIAS蛋白的N端, 存在于许多染色质连接蛋白中, 包括参与染色质缩合的骨附着因子SAFA/B和ACINUS, 参与了序列或结构特异性的DNA连接^[3], PIAS1和PIASy的SAP结构域在体外可以连接富含A、T的DNA序列。SAP结构域中还包含有一个“LXXLL”基序(X指任意氨基酸), 这是一个 α 螺旋基序, 对于核受体-辅激活因子复合物的集聚是十分重要的。

PINIT基序位于PIAS蛋白一个高度保守的区域, 其中, PIAS3“PINIT”结构域的破坏则会影响PIAS3的亚核定位, 所以可以推断PINIT基序可能参与了PIAS蛋白在核内的贮留^[4]。

RING型锌链结构域也是一个保守区域, 与其SUMO-E3连接酶活性有关^[5], 可对其他蛋白质进行小泛素样修饰物(smallubiquitin-like modifier, SUMO)修饰, 介导多种蛋白发生类泛素化(sumoylation)。最近研究发现, 在酵母PIAS(如蛋白Siz1)上游的PINIT基序和RING锌链结构域一起形成以一个E3连接酶活性的功能模型。

AD结构域位于PIAS家族蛋白的C端, 推测在AD域内存在一个与SUMO1相互作用的基序(SIM), 而且该保守序列的存在与否, 对SUMO-E3连接酶的活性无关, 没有这个保守SIM基序的PIASy蛋白仍然可以催化SUMO与蛋白质的连接^[6]。

丝氨酸/苏氨酸结构域(S/T)也位于C端, 但PIASy缺少该区域。已有研究发现, 在神经细胞中, 由于肾上腺皮质激素促效剂醛固酮的出现, 使与肾上腺皮质激素的作用加强, 该现象的发生与PIAS3序列中保守的S/T结构域有关^[7]。

PIAS蛋白家族成员间在氨基酸水平有超过50%

的序列相似性, 但它们之间也有差异性。PIAS1包含了一个内在的激活结构域, 对雄激素受体的转录有双向的功能, 使得低水平表达能抑制转录, 高水平的表达能诱导转录。由于PIAS1中该结构域的存在, PIAS1与其他成员相比在调节雄激素受体转录时的作用方向相反。PIASx分为PIASx α 和PIASx β , 两者为同一个基因编码的不同剪接体所对应的蛋白质, 除C端区域外, 其余序列均一致; 在C端PIASx α 只能利用单一的外显子, 而PIASx β 有两个外显子可供选择。PIASx的这两种亚型均以独立的核小体形式定位于细胞核, 但两种亚型核小体形成的式样是不同的, PIASx α 是以小的独立的核斑点的形式存在, 而PIASx β 是以大而数量并不多的核小体的形式表达。而在PIASx β 、PIAS1和PIAS3中, 其蛋白C端均含有独特的5个保守氨基酸构成的IISLD结构域。PIAS3分PIAS3 α 和PIAS3 β 两个亚型, 两者不同之处是, PIAS3 β 仅比PIAS3 α 多了一段39个氨基酸残基的插入。在序列长度上, PIASy是该家族最短的成员, 主要是由于它不包括位于C端的丝氨酸/苏氨酸富集区域(S/T)。

在组织分布上, PIAS1表达于人的脾脏、胸腺、前列腺、睾丸、卵巢、结肠和小肠组织中, 在蛋白质水平及转录水平上均在睾丸中高度表达。PIAS1与雄激素受体在睾丸支持细胞和睾丸间细胞中共表达, 此外, PIAS1还在生精细胞中表达。PIASx在组织水平上, 特异表达于人睾丸组织中, 在其他组织中表达水平很低或几乎未见表达; 在细胞水平上, 主要表达于各级生精细胞的胞核内, 而在间质细胞及支持细胞中弱阳性表达或不表达。PIASx基因参与睾丸发生和精子发展的表达。在所

有的组织中, 均可见到PIAS3的表达, 其蛋白定位于细胞核, 在人睾丸组织中表达水平相对较高。PIAS_y主要分布在人的脾脏、前列腺、睾丸、卵巢和结肠组织中。此外, PIAS3、PIAS_x β 和PIAS_y三者乳腺上皮细胞中均有所表达。

在表达模式上, PIAS蛋白家族各成员通过参与各种基因信号通路的表达而起激活或阻遏的作用。如PIAS_x通过隔离C/EBP δ 到核周围, 而抑制C/EBP δ 的转录活性^[8]。在破骨细胞的前体中, RNA介导的PIAS3的沉默能够增强破骨细胞的生成。PIAS_y通过与p73 α 相互作用, 调节人胚肾细胞的细胞周期^[9]。PIAS_x、PIAS1和PIAS_y在睾丸中高度表达, 它们的转录能在Sertoli细胞(睾丸支持细胞)和所有的生殖细胞中检测到, 只是在生殖细胞中三种基因的表达模式不同, PIAS_x的mRNA在精母细胞中高水平累积, PIAS1的mRNA在精子细胞中累积, PIAS_y的mRNA在精母细胞和精子细胞中均高水平的聚集; 而PIAS_x的蛋白能在精原细胞、精母细胞的粗线期直到生精的上皮细胞和组织中发现。由此也可看出, PIAS蛋白参与了许多的生物学进程。

2 PIAS蛋白家族的生物学功能

2.1 PIAS1的生物学功能

2.1.1 PIAS1的发现

PIAS1是以STAT1为诱饵利用酵母双杂交方法筛库发现的。PIAS1的C端能与激活的STAT1相互作用, 作为构架蛋白, 与STAT1二聚体特异性结合并形成复合物, 遮蔽它们与DNA的结合功能域, 从而抑制转录。

2.1.2 转录调控方面

在形成基因转录复合物方面, 对于STAT1、NF- κ B(核因子 κ B)等转录因子, PIAS1所行使的抑制功能, 是通过不依赖于SUMO化的方式阻断转录因子与DNA的结合来实现的^[10], 而并不依赖于自身的SUMO化修饰或PIAS的SUMO E3连接酶活性。以NF- κ B为例, 在细胞因子的作用下, NF- κ B的P65亚基转入细胞核内, 核内PIAS1通过其N端结构域与p65(RelA)的转录激活结构域(transactivation domain, TAD)相互作用, 阻断NF- κ B p65与DNA的作用, 从而抑制NF- κ B介导的基因转录^[9]。又如在Msx1的亚核定位和转录抑制中, SUMO化修饰并不起作用, 而是PIAS1作为构架蛋白作用于Msx1, 使之从核中心分布到核周边, 与此同时, 两者的相互

作用还影响了Msx1结合下游靶基因启动子的位置^[11]。

在MAPK通路中, PIAS1可与Net相互作用, 使其发生SUMO化修饰而促进Net的转录抑制功能, 降低其对Ras激活信号的应答。

除此之外, PIAS1也与p53相互作用, 只是Megidish等^[12]发现PIAS1能够增强p53介导的转录, 促进细胞周期停滞于细胞周期的G₁期, 这个过程是p53依赖性的。而Schmidt等^[13]却得到相反的结论, 他们发现PIAS1抑制p53的转录活性, 所以调控p53活性的具体机制还需要进一步研究。

在与非转录因子相互作用方面, PIAS1可以与黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)相互作用, 使FAK发生SUMO化修饰, 结果使FAK发生自磷酸化^[14], 也可以与氮芥敏感蛋白(sensitive to nitrogen mustard1 A, SNM1 A)直接相互作用, 协助SNM1 A正确定位, 以发挥其DNA修复功能。

2.1.3 细胞周期和细胞凋亡

在细胞周期和凋亡过程方面, PIAS1可与肿瘤抑制蛋白p53家族成员p73相互作用, 使p73发生SUMO修饰而抑制p73的转录活性^[15], 降低p21表达, 使G₁期细胞比例下降, 细胞进入细胞周期循环。

2.1.4 肿瘤中发生的作用

在肝细胞癌(HCC)和癌旁肝组织中, 研究发现, PIAS1蛋白与肿瘤细胞的分化程度明显相关($P < 0.01$), 分化越差, 表达越弱。在结肠癌中, 由于PIAS1和IRF-1的高表达, 可以有效地区分结肠癌和腺瘤^[16], 因此, 检测和纠正PIAS1的表达为肿瘤的预后跟踪检查和基因治疗提供了新的方法。

2.2 PIAS_x的生物学功能

2.2.1 PIAS_x的发现

PIAS_x分为PIAS_x α 和PIAS_x β , 两者为同一个基因编码的不同剪接体所对应的蛋白质^[17], 同PIAS1相似, PIAS_x是通过与STAT4相互作用而被发现的, 但它们的作用并不影响STAT4与DNA的结合活性, 而是通过PIAS作为构架蛋白, 招募HDAC等抑制因子, 形成转录抑制复合物, 抑制白细胞介素(interleukin-12, IL-12)处理细胞而激活的STAT4的转录活性。因此, 可推测, PIAS_x是STAT4的辅抑制物。

2.2.2 转录调控方面

在调节核内激素受体介导的基因转录中, PIAS_x可与结合配体后的核内激素受体相互作用, 正或负调节激素受体介导的基因转录。调控程度的

大小, 以及是正调节还是负调节, 由细胞类型、受体、启动子来决定。对雌激素受体, $PIAS_x$ 能激活其介导的基因转录, 但 $PIAS_x\alpha$ 、 $PIAS_x\beta$ 激活程度不同; 对于雄激素受体, $PIAS_x$ 可以增强其活性; 对孕激素受体, $PIAS_x\alpha$ 有更强的激活活性; 对于天然启动子, $PIAS_x\alpha$ 能抑制雄激素受体所介导的基因转录^[14]。

在募集共调节子方面, $PIAS_x$ 蛋白可以通过募集其他的共调节子(coregulator)实现转录抑制, 例如 $PIAS_x$ 可与组蛋白去乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC) 相互作用而抑制 STAT4 的转录活性。HDACs 能够修饰染色质, 因而在转录调控中具有重要作用。另外, 使用 HDACs 的抑制剂曲古抑菌素可以减弱 $PIAS_x$ 抑制由白介素-12(IL-12) 诱导、STAT4 介导的基因转录^[18]。

2.2.3 肿瘤发生中的作用

对于肿瘤抑制蛋白 P53, $PIAS_x\beta$ 作为 SUMO E3 连接酶, 能够促进 *p53* 基因的类泛素化, 抑制其转录活性^[19]。另外, $PIAS_x\beta$ 同 $PIAS_1$ 一样, 可以促进 MDM2 的 SUMO 化。

2.2.4 生殖系统中的作用

在对睾丸发生和精子发展过程中研究发现, $PIAS_x$ 在新生的幼鼠中的表达是非常低的, 通常不能探测到, $PIAS_x$ mRNA 在鼠出生后 20 d 开始聚集, 在成年鼠的睾丸中, $PIAS_x$ mRNA 在生精上皮细胞中的睾丸支持细胞和生殖细胞中的各个阶段都能出现, 但是, 相比其他细胞来说, $PIAS_x$ mRNA 在精母细胞中要更丰富。除了 $PIAS_x$ 外, $PIAS_1$ mRNA 的高水平表达也能在晚期的精母细胞和圆形精母细胞探测到。鉴于 $PIAS_x$ 和 $PIAS_1$ 在雄性生殖细胞中的累积, 可得出它们的调节功能不仅受限于睾丸细胞中的雄激素受体, 也参与到减数分裂分子进程中^[20]。

PIAS_x 基因在睾丸中高效表达, 在精子发生过程中也起了重要作用。研究发现通过敲除鼠内的 *PIAS_x* 基因, 发现被敲除的鼠仍然具有生育能力, 尽管有正常的生育能力, 但突变鼠的睾丸数量和精子数量均降低, 睾丸细胞的凋亡数量也增加, 因此推测, $PIAS_x$ 在精子发生过程中所需求的是量而不是质^[21]。另外, *PIAS_x* 基因启动子的识别能够指示雄性生殖细胞的特异性转录, 而且也确定了雄性生殖细胞中特异性靶器官转基因表达时最低限度的 $PIAS_x$ 启动子^[22]。

2.3 $PIAS_3$ 的生物学功能

2.3.1 $PIAS_3$ 的发现

$PIAS_3$ 是 1997 年发现的定位于人类 1 号染色体长臂(1q21)的一个基因, 其编码的蛋白最初是作为 STAT3 的特异蛋白抑制剂被发现的。

2.3.2 转录调控方面

在 $PIAS_3$ 作为构架蛋白形成基因转录复合物时, $PIAS_3$ 对于 STAT1、STAT3 以及 NF- κ B 等转录因子, 可以通过 SUMO 化非依赖的方式阻断转录因子与 DNA 的结合行使抑制功能。

在形成细胞通路复合物方面, $PIAS_3$ 能促进 SMAD3 的类泛素化, 正性调节 TGF- β 信号通路^[23]。在 TGF- β 信号通路中, $PIAS$ 的 RING 结构域可与 TGF- β 处理的细胞的 Smad3 相互作用, 其中 $PIAS_3$ 作为构架蛋白招募辅激活因子 p300 和 CBP 来形成转录激活复合物^[19], 可激活 Smad3 介导的基因转录。

2.3.3 肿瘤发生中的作用

$PIAS_3$ 作为 STAT3 的特异性蛋白抑制剂, 在多种肿瘤的发生发展中起到重要的作用^[24]。 $PIAS_3$ 蛋白的异常表达与肺癌、肝癌、乳腺癌、膀胱癌等肿瘤的发生发展有关, 且与正常组织比较表达量增加。

在研究对前列腺癌细胞增殖和凋亡的影响时发现, $PIAS_3$ 过表达能够抑制前列腺癌细胞的增殖并诱导其凋亡, $PIAS_3$ 过低表达促进体外前列腺癌细胞增殖, 抑制其凋亡。

在肺癌细胞中, RNA 干扰下调 $PIAS_3$ 表达导致肺癌细胞增殖加速并降低其化疗敏感性^[25]。另外, 也有研究表明, 应用 *PIAS_3* 基因转染肺癌细胞株可以抑制肿瘤细胞生长。

在胶质瘤细胞中, 研究发现, $PIAS_3$ 在正常脑组织没有表达, 在胶质瘤中有较高水平(56%)的表达, 而且不同病理级别的阳性率和标记指数随着肿瘤恶性程度的升高而增加, 说明 $PIAS_3$ 蛋白可能参与了胶质瘤的发生、发展。进一步研究发现, 超表达 *PIAS_3* 基因可抑制神经胶质瘤 U251 细胞生长, *PIAS_3* 基因的转染促进胶质瘤细胞发生凋亡^[26]。

2.3.4 神经系统方面

研究发现在神经系统中, $PIAS_3$ 对肾上腺皮质激素具有一个特殊而强有力的作用, 这个作用由于醛固酮的出现而得到加强。

2.4 $PIAS_y$ 的生物学功能

2.4.1 $PIAS_y$ 的发现

$PIAS_y$ 的发现类似于 $PIAS_1$, 与干扰素处理细

胞而激活的 STAT1 相互作用, 并抑制 STAT1 介导的基因转录, 作为 STAT1 的转录辅抑制因子来抑制 STAT1 的转录活性。

2.4.2 转录调控方面

PIASy 不仅调节 STAT1 的转录活性, 而且也是淋巴强化因子和雄激素受体。经研究, PIAS 蛋白是 SUMO-E3 连接酶, 尤其是 PIASy 能够介导 LEF-1 的 SUMO-2/3 修饰, 将其分离至核小体, SUMO-1 连接到 c-Myb, 而调节它的转录活性^[8]。

在 PIASy 调节核内激素受体介导的基因转录时, 在前列腺癌细胞中, PIASy 抑制雄激素受体所介导的基因转录, 但并不影响雄激素受体结合 DNA 的活性, 其中 PIASy N 端的 LXXXLL 序列在该抑制过程中是必需的, 另外也有研究推测 PIASy 抑制雄激素受体转录活性与 HDAC 或 HDAC 复合物有关, 通过募集 HDAC 到相应的基因上游, 使该区域组蛋白去乙酰化而影响染色质状态, 从而抑制下游基因序列转录, 除此之外, 曲古抑菌素也可以减弱 PIASy 对雄激素受体的转录抑制作用。

PIASy 能够调节 TGF- β 家族信号分子转导效应, 在该通路中 PIASy 的表达具有被诱导性, 具体说来, PIASy 的 RING 结构域抑制 TGF β 处理的细胞的 Smad3 的转录活性, 而 TGF- β 同时也诱导 PIASy 的表达。另外, 骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 也能诱导 PIASy 的表达, PIASy 抑制 BMP-2 诱导的转录。

PIASy 能够调节 Wnt 信号转导效应, 在 Wnt 信号作用下, β -链蛋白 (β -catenin) 稳定化并与 LEF1 (lymphoid enhancer factor 1) 的 N 端相互作用而激活 Wnt 诱导的基因转录, 而 PIASy 能够引领 LEF1 到核体 (nuclear body) 中定位, 拮抗其转录活性。当 PIASy 和 LEF1 共表达时, PIASy 的 SAP 结构域将 LEF1 靶向连接于核体上, 此时 PIASy 抑制 LEF1 的活性是由于 PIASy 介导 LEF1 从亚核结构内分离, 从而达到抑制转录的目的^[14]。

2.4.3 细胞周期和细胞凋亡

PIASy 的 SUMO-E3 连接酶是细胞衰老和细胞凋亡的调节子, 细胞衰老和细胞凋亡已经使潜在的抑制癌细胞发生了不必要的扩散, 在正常人体的成纤维细胞中 PIASy 的 SUMO-E3 连接酶的过表达能够招募 p53 和 Rb 肿瘤抑制基因, 使细胞衰老停止。

相反, 在 Rb 缺乏的成纤维细胞中, PIASy 的表达能够导致 p53 依赖性细胞死亡, PIASy 能够刺

激 p53 的蛋白修饰过程和转录活性, 通过招募启动子 E2F 增强 Rb 依赖的辅阻遏物。病毒癌蛋白 E6 也能够阻止 PIASy 引起的细胞衰老和 PIASy 底物的蛋白修饰。

2.4.4 神经系统方面

PIASy 可能影响神经元发育, Nurr1 是一种与腹侧多巴胺神经元发育有关的转录因子, 现发现 PIASy 可与其相互作用, 并抑制其介导的基因转录。

3 总结

通过对 PIAS 蛋白家族各成员结构及生物学功能的介绍, 可以看出 PIAS 蛋白广泛地参与到各转录因子的调节, 除了与激活的 STAT 蛋白相互作用, 还与核内激素受体、TGF- β 通路的 Smad、Wnt 通路的 LEF1、原癌蛋白 JUN 和 MYB 及细胞周期相关的 p53 等转录因子^[27]和 HDAC、FAK 等非转录因子相互作用, 并调节与肿瘤发生密切相关 NF- κ B 的 p65 亚单位、SMAD3、SMAD4 等转录因子的活性。由此可看到, PIAS 蛋白家族也能通过多种机制和途径参与调节肿瘤的发生和进展。除此之外, 在生殖系统和神经系统中, PIAS 蛋白也能影响其发生发展的过程, 而且由于 PIAS 基因家族组成成员具有不同的组织分布及不同的表达方式, 它们的每个成员既具有一些相似的功能, 又具有各自的独特作用, 所以有很多分子的调控机制也是靠各成员之间互补完成的。

现在, 虽然对 PIAS 蛋白有了许多蛋白质相互作用及分子调控机制的研究, 但仍有许多生理机制不能明确, 今后需要回答的问题仍有很多, 如 PIAS1、PIAS3 和 PIASy 在人的多种组织中广泛表达, 在人睾丸组织中表达水平相对较高。而 PIASx 特异表达于人睾丸组织中, 在其他组织中表达水平很低或几乎未见表达, 这种多组织表达方式表明, PIASx 基因可能主要在人睾丸组织中发挥作用, 通过多种机制调节着睾丸的功能, 而 PIASx 蛋白在精子发生过程中的作用机制至今尚未阐明。诸如像 PIAS 蛋白自身是如何调控的以及它的 SUMO-E3 连接酶活性在信号传导中的作用也都有待解决。加深对这些问题的认识, 可以有助于人们对某些疾病, 如不孕不育、肿瘤等疾病的诊断和治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Kuryshev YA, Gudz TI, Brown AM, et al. KchAP as a chaperone for specific K⁺ channels. Am J Physiol: Cell

- Physiol, 2000, 278(5): C931-41
- [2] Rodríguez-Magadán H, Ramírez L, Schnabel D, et al. Sexually dimorphic gene expression of the Zimp7 and Zimp10 genes in embryonic gonads. *AM J Hum Genet*, 2010, 10(1): 16-23
- [3] Suzuki R, Shindo H, Tase A, et al. Solution structures and DNA binding properties of the N-terminal SAP domains of SUMO E3 ligases from *Saccharomyces cerevisiae* and *Oryza sativa*. *Proteins*, 2009, 75(2): 336-47
- [4] Duval D, Duval G, Kedinger C, et al. The PINIT motif, of a newly identified conserved domain of the PIAS protein family, is essential for nuclear retention of PIAS3. *FEBS Lett*, 2003, 554(122): 111-8
- [5] Yunus AA, Lima CD. Structure of the Siz/PIAS SUMO E3 ligase Siz1 and determinants required for SUMO modification of PCNA. *Mol Cell*, 2009, 35(5): 669-82
- [6] Wong KA, Kim R, Christofk H, et al. Protein inhibitor of activated STAT Y (PIASy) and a splice variant lacking exon 6 enhance sumoylation but are not essential for embryogenesis and adult life. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(12): 5577-86
- [7] Tirard M, Jasbinsek J, Almeida OF, et al. The manifold actions of the protein inhibitor of activated STAT proteins on the transcriptional activity of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in neural cells. *J Mol Endocrinol*, 2004, 32(3): 825-41
- [8] Zhou S, Si J, Liu T, et al. PIASy represses CCAAT/enhancer-binding protein δ (C/EBP δ) transcriptional activity by sequestering C/EBP δ to the nuclear periphery. *J Biol Chem*, 2008, 283(29): 20137-48
- [9] Chao Z, Xia Y, Ling Y, et al. PIASy interacts with p73 α and regulates cell cycle in HEK293 cells. *Cell Immunol*, 2010, 263(2): 235-40
- [10] Liu B, Yang R, Wong KA, et al. Negative regulation of NF- κ B signaling by PIAS1. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(3): 1113-23
- [11] Lee H, Quinn JC, Prasanth KV, et al. PIAS1 confers DNA-binding specificity on the Mx1 homeo protein. *Gene Dev*, 2006, 20(7): 784-94
- [12] Megidish T, Xu JH, Xu CW. Activation of p53 by protein inhibitor of activated Stat1 (PIAS1). *J Biol Chem*, 2002, 277(10): 8255-9
- [13] Schmidt D, Müllers. Members of the PIAS family act as SUMO ligases for c-Jun and p53 and repress p53 activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(5): 2872-7
- [14] Kadaré G, Toutant M, Formstecher E, et al. PIAS1-mediated sumoylation of focal adhesion kinase activates its autophosphorylation. *J Biol Chem*, 2003, 278(48): 47434-40
- [15] Munarriz E, Barcaroli D, Stephanou A, et al. PIAS1 is a checkpoint regulation which affects exit from G1 and G2 by sumoylation of p73. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(24): 10593-610
- [16] Coppola D, Parikh V, Boulware D, et al. Substantially reduced expression of PIAS1 is associated with colon cancer development. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(9): 1287-91
- [17] Sharrocks AD. PIAS proteins and transcriptional regulation—more than just SUMO E3 ligases. *Genes Dev*, 2006, 20(7): 754-58
- [18] Arora T, Liu B, He H. PIASx is a transcriptional co-repressor of signal transducer and activator of transcription 4. *J Biol Chem*, 2003, 278(24): 21327-30
- [19] Long J, Wang G, Matsuura I, et al. Activation of Smad transcriptional activity by protein inhibitor of activated STAT3 (PIAS3). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(1): 99-104
- [20] Yan W, Santti H, Jänne OA, et al. Expression of the E3 SUMO-1 ligases PIASx and PIAS1 during spermatogenesis in the rat. *Gene Exp Patt*, 2003, 3(3): 301-8
- [21] Santti H, Mikkonen L, Anand A, et al. Disruption of the murine *PIASx* gene results in reduced testis weight. *J Mol Endocrinol*, 2005, 34(3): 645-54
- [22] Santti H, Mikkonen L, Hirvonen-Santti S, et al. Identification of a short *PIASx* gene promoter that directs male germ cell-specific transcription *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308(1): 139-47
- [23] Liang M, Melchior F, Feng XH, et al. Regulation of Smad4 sumoylation and transforming growth factor- β signaling by protein inhibitor of activated STAT1. *Biol Chem*, 2004, 279(22): 22857-65
- [24] Brantley EC, Nabors LB, Gillespie GY, et al. Loss of protein inhibitors of activated STAT-3 expression in glioblastoma multiforme tumors: implications for STAT-3 activation and gene expression. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(15): 4694-704
- [25] Ogata Y, Osaki T, Naka T, et al. Overexpression of PIAS3 suppresses cell growth and restores drug sensitivity of human lung cancer cells in association with PI3-K/Akt inactivation. *Neoplasia*, 2006, 8(10): 817-25
- [26] Ehrmann J, Strakova N, Vrzalikova K, et al. Expression of STATs and their inhibitors SOCS and PIAS in brain tumors *In vitro* and *in vivo* study. *Neoplasia*, 2008, 55(6): 482-7
- [27] Rytinki MM, Kaikkonen S, Pehkonen P, et al. PIAS proteins: pleiotropic interactors associated with SUMO. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(18): 3029-41