

六磷酸肌醇激酶(IP6Ks)的生物学 功能及其在疾病中的作用

王永荣 刘 飞 许元富*

(中国医学科学院北京协和医学院血液病医院血液学研究所, 实验血液学国家重点实验室, 天津 300020)

摘要 可溶性和脂质状态的磷酸肌醇在真核细胞中广泛存在, 它们在细胞的发育和生物学功能中起到重要作用。其中, 六磷酸肌醇激酶(inositol hexaphosphate kinases, IP6Ks)是焦磷酸肌醇合成的限速酶, 它可以在肌醇环第一位、第三位或第五位已有的磷酸基团上再加一个磷酸基团合成焦磷酸肌醇, 例如5-焦磷酸-五磷酸肌醇(5-pyrophosphate inositol pentaphosphate, IP₇、PP-IP₅)和1,3-二焦磷酸肌醇-四磷酸(bis-diphosphoinositol tetrakisphosphate, IP₈、[PP]₂-IP₄)。IP6Ks通过以上过程在DNA修复、染色体重组、细胞死亡、凝血作用、造血调控、免疫调控、癌症进展等方面发挥作用, 因而受到越来越多的重视。该文基于近期IP6Ks的相关研究进展, 就IP6Ks在细胞功能调控以及疾病治疗中的作用作一综述。

关键词 IP6K; 信号通路; IP₇; 焦磷酸肌醇

The Biological Function of Inositol Hexaphosphate Kinases (IP6Ks) and It's Role in the Development of Diseases

Wang Yongrong, Liu Fei, Xu Yuanfu*

(State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital,
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China)

Abstract Both soluble and lipid states of inositol phosphates exist extensively in eukaryotic cells and play important roles in cell development and biological processes. Among them, inositol hexaphosphate kinases (IP6Ks), the key rate-limiting enzymes in the synthesis of inositol pyrophosphates, can biologically add a phosphate group in the first/third/fifth site of inositol ring to synthesize inositol pyrophosphate, such as 5-pyrophosphate inositol pentaphosphate (IP₇, PP-IP₅) and bis-diphosphoinositol tetrakisphosphate (IP₈, [PP]₂-IP₄). As to function, IP6Ks can pose effect on DNA repairing, chromosome recombination, cell death, coagulation, hematopoietic regulation, immunoregulation, cancer progression, etc. Therefore, more and more attention have been taken into the diverse roles of IP6Ks. Based on the previous experimental studies, the functions of IP6Ks in cellular processes are reviewed in this paper.

Keywords IP6Ks; signaling pathway; IP₇; inositol pyrophosphate

磷酸肌醇(inositol polyphosphate)广泛存在于从芽殖酵母到人类的几乎所有真核细胞中, 主要包括肌醇-1,4,5-三磷酸(inositol-1,4,5-trisphosphate, IP₃)、肌

醇-1,3,4,5-四磷酸(inositol-1,3,4,5-tetrakisphosphate, IP₄)、肌醇-1,3,4,5,6-五磷酸(inositol-1,3,4,5,6-pentaphosphate, IP₅)和5-焦磷酸-五磷酸肌醇(5-pyrophosphate inositol

收稿日期: 2017-07-31 接受日期: 2017-09-25

中国医学科学院医学科学创新基金(批准号: 2016-12M-1-003)资助的课题

*通讯作者。Tel: 022-23909415, E-mail: xuyf@ihcams.ac.cn

Received: July 31, 2017 Accepted: September 25, 2017

This work was supported by Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (Grant No.2016-12M-1-003)

*Corresponding author. Tel: +86-22-23909415, E-mail: xuyf@ihcams.ac.cn

网络出版时间: 2018-01-03 17:20:40 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180103.1720.012.html>

pentaphosphate, IP₇、PP-IP₅)等。IP₃由磷脂酶-C水解磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-diphosphate, PIP₂)产生。一方面,它是一种广泛作用的细胞第二信使;另一方面,在细胞内各种磷酸肌醇激酶作用下,IP₃又是形成其他磷酸肌醇和焦磷酸肌醇的分子基础。这些细胞内磷酸肌醇激酶按其作用可以分为两类,一类可以在肌醇环上添加一个磷酸基团,如IP3K(inositol-1,4,5-trisphosphate 3-kinase);另一类则是在肌醇环已存在的磷酸基团上再添加一个磷酸基团,形成包含高能磷酸键的焦磷酸肌醇,如六磷酸肌醇激酶(inositol hexaphosphate kinases, IP6Ks)。研究报道,IP₇是哺乳动物细胞中含量最丰富的一种焦磷酸肌醇,由IP6Ks催化产生,IP6Ks可通过调控IP₇的产生及其在细胞内的含量来影响各种细胞过程和细胞功能。

近年研究结果显示,IP6Ks参与了细胞遗传修饰、细胞凋亡、细胞功能调控、精子成熟以及一些疾病发生发展等过程。而且,IP6Ks产物在细胞内数量的异常也常常与一些疾病发生和发展有着重要的关联,如炎症、糖尿病和肿瘤等。因而,IP6Ks有望成为治疗上述疾病的分子靶点。

1 IP6Ks激酶家族及其功能

1.1 IP6Ks的基本特征

至今在人类和小鼠中均发现,IP6Ks包含3种亚型:IP6K1、IP6K2、IP6K3^[1]。它们均由400个左右的氨基酸组成,而且在人类和小鼠中IP6K1和IP6K2的编码基因都位于同一条染色体的相同位置,而*Ip6k3*基因位于不同的染色体(表1)。

1.2 IP6Ks的功能

IP6Ks可在肌醇环-1,3,5-位已有的磷酸基团上特异性地加一个磷酸基团,形成含有高能磷酸键的焦磷酸基团^[2]。IP6Ks通常以IP₆为底物焦磷酸化为

IP₇,一些特异性的IP₇又可以经IP6Ks的作用形成IP₈。IP₆由I(1,3,4,5,6)P₅磷酸化产生,IP₅也可以作为IP6Ks的底物而形成焦磷酸,所有这些磷酸肌醇来源于最初的底物IP₃(图1)。

基于以上IP6Ks在磷酸肌醇代谢中的关键作用,IP6Ks在细胞、组织代谢平衡和机体免疫以及生长发育和生殖能力中均有重要功能。有研究发现,*Ip6k1*敲除小鼠表现出较低的体重、低胰岛素水平以及精子形成缺陷。*Ip6k1*纯合敲除的雄性小鼠输精管和睾丸中几乎都没有成熟的精子^[3],不能生育但可以正常发育。在IP6Ks三种亚型中,IP6K1和IP6K2作用比较广泛。其中,IP6K1对细胞遗传修饰起重要作用,还可以调控不同的细胞过程,包括细胞内吞作用、端粒长度维持和趋化。IP6K1、IP6K2都可以促进细胞凋亡;还可以促进细胞与基质的黏着而降低细胞与细胞之间的黏着,在细胞迁移和侵袭中起重要作用,在肿瘤发生的早期阶段是必不可少的。*Ip6k3*基因主要在小脑浦肯野细胞(Purkinje cell)中表达,并会结合到内收蛋白和血影蛋白等细胞骨架蛋白上来发挥生理性作用。有研究表明,*Ip6k3*敲除的小脑浦肯野细胞表现出细胞骨架结构和突触数量异常,相关小鼠在运动学习和协调方面有缺陷^[4]。

2 IP6Ks在相关信号转导中的作用

2.1 IP6K1在DNA和染色体水平调控细胞遗传修饰

IP6K1在DNA损伤修复中起重要作用。当DNA受毒性物质(羟基脲、类放射性抗菌素、抗癌药物等)刺激后,细胞会定位受损基因,并通过同源重组修复受损的DNA片段。*Ip6k1*缺陷的细胞在受到刺激后,只能追踪到损伤位点,却不能启动下游步骤修复DNA。但是这些*Ip6k1*缺陷的细胞仍会继续增殖,更易发生染色体畸变^[5]。

表1 IP6Ks蛋白质长度及其基因大小和位置

Table 1 The length of IP6Ks and their genes' size and location

肌醇六磷酸激酶 Inositol hexaphosphate kinases	蛋白质长度(aa) Protein length (aa)	基因位置 Location	基因大小(bp) Size (bp)
IP6K1 (human)	441	3p21.3	62 246
IP6K2 (human)	426	3p21.31	29 284
IP6K3 (human)	410	6p21.31	25 324
IP6K1 (mouse)	433	9F1	46 135
IP6K2 (mouse)	448	9F2	10 340
IP6K3 (mouse)	396	17A3.3	23 794

此外, IP6K1在染色质修饰过程中也起着重要作用。IP6K1可以和组蛋白赖氨酸脱甲基酶(Jumonji domain containing 2C, JMJD2C)相互作用, 改变组蛋白的结构而修饰染色质。IP6K1是JMJD2C活化和组蛋白第9位赖氨酸(trimethyl-histone H3 lysine 9, H3K9me3)三甲基化的一个内源性调节因子, IP6K1磷酸化IP₆生成IP₇, IP₇作用于组蛋白赖氨酸脱甲基酶(JMJD2C), 使其从染色质上解离, 从而阻断了H3K9脱甲基, 导致染色质H3K9甲基化水平升高而乙酰化水平降低^[6]。

除了以上两种方式, IP6K1还可以经由Cullin-RING泛素连接酶(Cullin-RING ubiquitin ligase, CRL)泛素化相关蛋白质来调控DNA损伤修复和细胞死亡。Cullin-RING泛素连接酶是一种很常见的泛素连接酶, 包括Cullin骨架结构、与E2泛素结合酶相互作用的环指蛋白(RING-finger protein) Roc1/2、DNA特异性损伤结合蛋白的接头蛋白1(the adaptor protein damagespecific DNA binding protein 1, DDB1)以及与接头蛋白连接的DNA特异性结合蛋白(DDB2)。没有外界信号刺激时, IP6K1与COP9信号小体(signalosome)的亚基CSN和Cullin-RING泛素连接酶4(Cullin-RING ubiquitin ligases 4, CRL4)形成稳定的三元复合物, 其中IP6K1对于三元复合物的稳定起重要作用, 同时CSN也抑制IP6K1的活性。当有紫外辐射时, IP6K1解离下来并被激活, 然后其作用

生成IP₇, 并触发CRL4从信号复合体CSN上分离。该复合物解离导致CRL4泛素连接酶活性激活, DDB1和DDB2亚基引导CRL4直接结合到受紫外线损伤的DNA, 然后泛素化DNA损伤部位的组蛋白, 并启动核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)^[7]。

CRL4除了泛素化组蛋白, 还可以介导多种底物的降解, 包括细胞周期调控蛋白(CDT1、P21、P27)以及细胞生长或死亡相关蛋白(C-JUN、P53)等^[8], 从而调控细胞死亡(图2)。

2.2 IP6K1通过AKT信号调控细胞功能

AKT是一种包含PH结构域(普列克底物蛋白同源结构域)的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 其通过膜转位结合到PtdIns(3,4,5)P₃上而被磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1)激活。在中性粒细胞中, IP6K1作用生成IP₇, IP₇与细胞膜上的PtdIns(3,4,5)P₃竞争性结合AKT蛋白质, 阻断AKT的膜转位, 使其不能活化, 从而负调控AKT介导的中性粒细胞功能^[9]。在*Ip6k1*敲除的中性粒细胞中, 激酶AKT膜转位增多, AKT信号变强, 导致中性粒细胞有更强的吞噬能力和杀菌能力, 而且活化的AKT可以抑制Bad、Foxo(抑癌转录因子)等促凋亡蛋白的作用, 从而促进中性粒细胞存活^[10](图3)。

在正常情况下, IP6K1抑制AKT信号使机体对胰岛素有一定的抗性。在基因敲除鼠研究中发现,

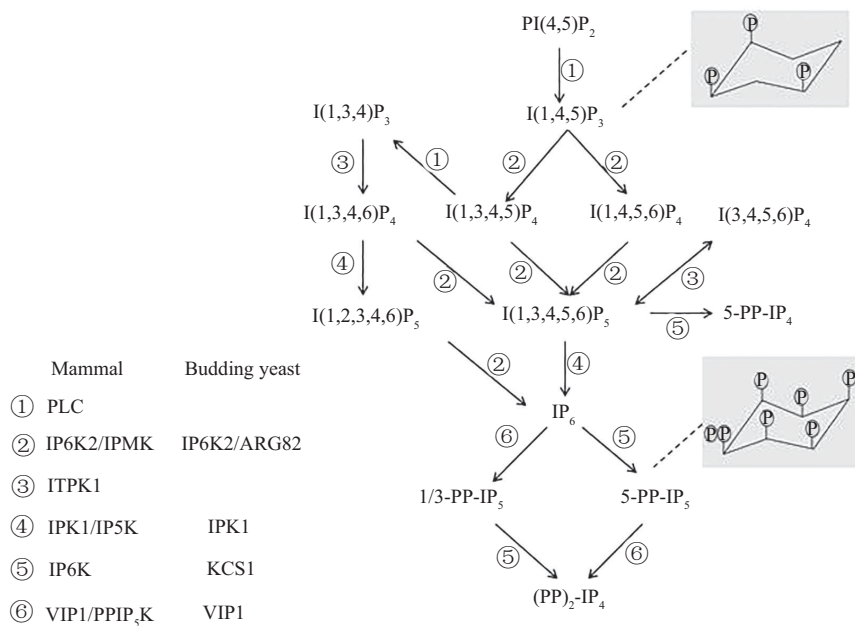


图1 酶调节的磷酸肌醇信号通路

Fig.1 Phosphoinositides signal pathway regulated by enzymes

*Ip6k1*基因敲除小鼠的AKT信号激活, 使其对胰岛素敏感性大大增强, 其血浆中的胰岛素含量比WT小鼠少很多, 通常会减少60%~70%, 但是*Ip6k1*敲除小鼠的血糖浓度却是正常的^[10], 而且*Ip6k1*敲除小鼠不会因为高脂饮食而抑制胰岛素活性^[11]。此外, AKT活化之后激活mTOR信号, 促进蛋白质的翻译; 同

时, 抑制糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)的作用, 使得糖原合酶不能活化, 从而抑制葡萄糖的摄取和糖原形成^[12], 因而抑制IP6K1作用可能有治疗肥胖和糖尿病的效果(图3)。

2.3 IP6K1调节血小板功能

IP6K1对于凝血有很关键的作用, 它可以在血

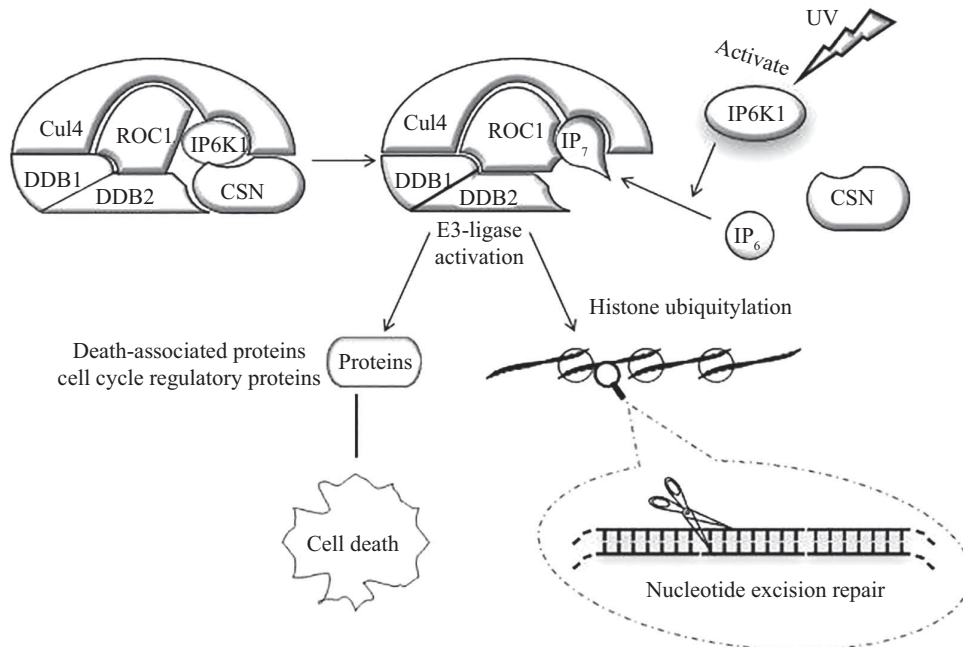


图2 IP6K1间接调节核苷酸切除修复和细胞死亡

Fig.2 IP6K1 indirectly regulates nucleotide excision repair and cell death

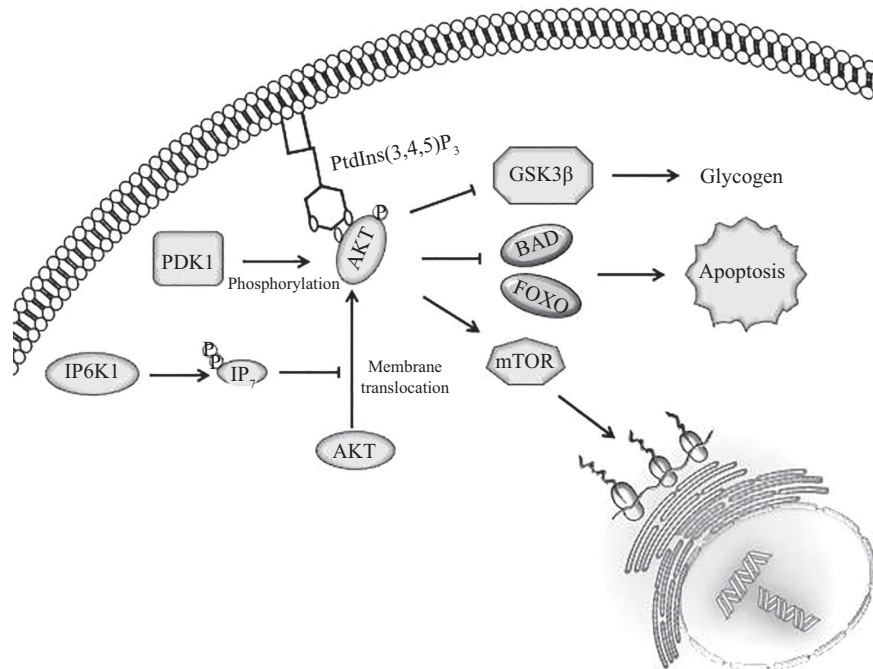


图3 IP6K1对细胞内AKT信号转导的影响

Fig.3 The effect of IP6K1 on intracellular AKT signaling

小板中催化形成焦磷酸肌醇^[13], 例如: IP₇可以促进血小板中因子XI被凝血酶激活和因子XIa自体活化, 从而加速凝血^[14]。有研究表明, 在血液中包含IP₇的纤维蛋白凝块比不包含IP₇的凝块溶解得更慢, 而且包含IP₇的血凝块可以抑制纤溶酶原激活剂与其结合或者抑制纤溶酶原结合纤维蛋白^[15]。添加IP₇同增加凝血酶一样都可以减缓纤维蛋白溶解, 当有IP₇存在时, 胞外组蛋白激活血小板可以被增强^[16]。研究表明, 在*Ip6k1*基因敲除的小鼠中血小板多聚磷酸水平明显降低, 继而导致血小板聚集和血浆凝血时间变长, 而当给小鼠添加了外源多聚磷酸后, 上述小鼠凝血作用异常就会好转^[17]。

2.4 IP6K2与细胞凋亡调节

IP6K2在细胞凋亡信号通路中起重要作用, IP6K2过度表达会使细胞对凋亡压力很敏感。而敲除*Ip6k2*的小鼠显示出形成某些肿瘤的倾向性以及减少因电离辐射引起的细胞死亡。IP₆经IP6K2磷酸化形成IP₇, IP₇可以结合到酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2)以增强TTT(Tel2, Tti1, Tti2, co-chaperone family)复合物的磷酸化程度, 从而稳定共济失调毛细血管扩张突变蛋白(ataxia-telangiectasia mutated, ATM)和DNA依赖性蛋白激酶催化亚基(DNA-dependent protein kinase catalytic subunit, DNA-PKcs)。这个过程最终促进P53在丝氨酸-15位点的磷酸化^[18]。然后, 活化的P53通过两个方式来促进细胞凋亡: (1)活化的P53激活细胞死亡基因的表达,

如*Noxa*、*Puma*、*Bax*, 再通过线粒体信号导致执行caspase-3激活, 最终导致细胞凋亡^[19]; (2)活化的P53还可以激活*p21*基因表达, 导致细胞周期停滞在G₁期, DNA复制受抑制, 从而使受损的细胞有充分的时间修复^[20]。然而, 近期Hill等^[21]研究发现, DNA-PKcs对*p21*转录有特异性的抑制作用。活化的DNA-PKcs与磷酸化的P53结合, 形成蛋白质复合物, 然后一起结合到*p21*基因启动子处, 抑制*p21*转录, 进而导致细胞损伤不能修复, 使细胞走向凋亡(图4)。

3 IP6Ks在疾病治疗中的研究

基于IP6Ks在机体生理功能调控和细胞信号转导中的重要作用, 在临床研究中, 它们可以作为很多疾病的潜在治疗靶点。肿瘤治疗、改善间充质干细胞移植疗效、炎症反应中调节免疫功能以及上文涉及的对于肥胖和糖尿病的潜在疗效, 以下具体介绍几种相关疾病的研究进展。

3.1 IP6K1和IP6K2在肿瘤发生发展中的作用

IP6K1和IP6K2在肿瘤发生的早期阶段是不可或缺的。IP6K1和IP6K2通过合成IP₇诱导核固缩以及抑制抑癌物质——肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)^[22], 而LKB1具有抗癌细胞转移的作用, 正常情况下, LKB1调控细胞-细胞以及细胞-细胞外基质之间黏附性的平衡。而IP6K1、IP6K2合成IP₇, 使*Lkb1*基因失活, 改变这种平衡, 导致细胞迁移、侵袭^[23]。此外, IP6K1和IP6K2也参与了在癌症发展早期的细

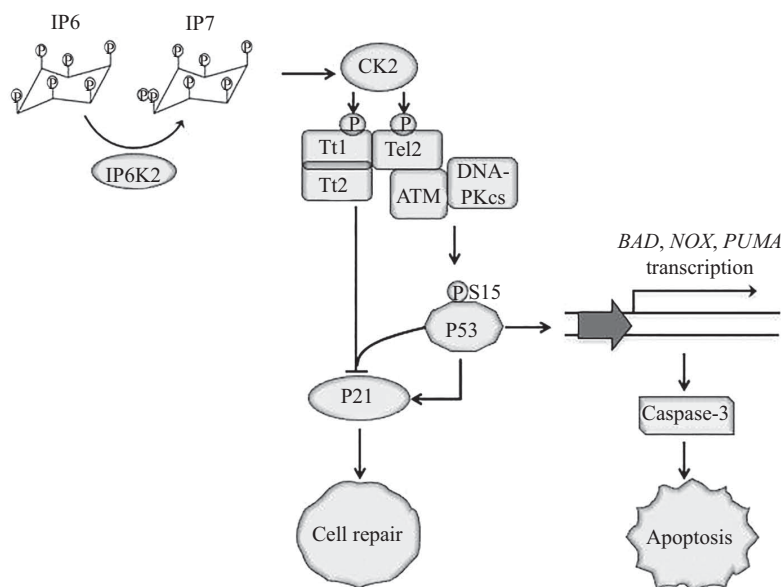


图4 IP6K2促进细胞凋亡的信号通路

Fig.4 Signal pathway of IP6K2 promoting apoptosis

胞骨架重塑, 最终促进肿瘤细胞生长和迁移^[22]。所以, 针对于IP6K1和IP6K2的抑制剂在癌症治疗中有一定的意义。

3.2 选择性抑制IP6Ks改善间充质干细胞移植对疾病的疗效

有研究报道, 敲除*Ip6k1*使得小鼠骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)生成增多, 而且其生存能力也会增强。一定的刺激之后, *Ip6k1*敲除小鼠骨髓中的MSCs表现出更强的成骨和造血支持的活性, 而其脂肪分化能力减弱。因此在小鼠体内, 通过药物抑制IP6K1可以避免高脂饮食导致的骨量减少和骨骼退化^[24]。

此外, 在急性心肌梗塞中, 移植IP6Ks抑制性的MSCs可以保护心脏。MSCs可以分泌许多生物活性因子, 例如VEGF(vascular endothelial growth factor)、bFGF(basic fibroblast growth factor)、HGF(hepatocyte growth factor)、IGF-1(insulin-like growth factor-1)等, 可以促进新血管形成, 抑制宿主心肌细胞死亡^[25]。抑制IP6Ks可以减少IP₇的产生, 进而间接促进间充质干细胞(MSCs)中的AKT活化^[26]。AKT激活可以抑制促凋亡蛋白的表达, 如*Bax*等, 还可以促进抗凋亡蛋白表达, 如*Bcl-2*等; 最终促进间充质干细胞存活。所以, 对心肌梗塞病人的心脏移植了IP6Ks选择性抑制的骨髓间充质干细胞后, 可以对心脏起到一定的保护作用, 最终使心肌梗塞病人维持较正常的心脏功能^[27]。

3.3 IP6Ks在慢性阻塞性肺病中的作用

香烟烟雾(cigarette smoke, CS)提取物和尼古丁会降低衰老中性粒细胞中的IP₇水平, 导致AKT不能正常失活, 进而延迟中性粒细胞死亡。而且, 这些中性粒细胞的吞噬能力、杀菌能力以及NADPH氧化酶介导的ROS(reactive oxygen species)产生都会增强, 最终导致严重的慢性阻塞性肺病^[28]。IP6Ks是IP₇合成的限速酶, IP6Ks的活性决定了IP₇的产量, 所以IP6Ks可能是CS和尼古丁抑制IP₇生产的作用靶蛋白, 这将为慢性阻塞性肺病提供新的治疗策略和潜在治疗靶点。

4 结语

磷酸肌醇在调控细胞过程、机体代谢和发育中起着重要作用。IP6Ks广泛存在于各种细胞中, 并在焦磷酸肌醇合成过程中起着关键作用。IP6Ks与炎

症、糖尿病、肥胖症以及肿瘤细胞的迁移、浸润和非锚定依赖性增长等具有相关性, 其酶活性改变或产物焦磷酸肌醇产量失调都会导致细胞功能异常甚至疾病发生。所以, IP6Ks作用机制的研究将有助于我们全面了解细胞功能调控, 促进一些疾病诊疗的发展。

参考文献 (References)

- Saiardi A, Nagata E, Luo HR, Snowman AM, Snyder SH. Identification and characterization of a novel inositol hexakisphosphate kinase. *J Biol Chem* 2001; 276(42): 39179-85.
- Wang H, De Rose EF, London RE, Shears SB. Ip6k structure and the molecular determinants of catalytic specificity in an inositol phosphate kinase family. *Nat Commun* 2014; 5: 4178.
- Bhandari R, Juluri KR, Resnick AC, Snyder SH. Gene deletion of inositol hexakisphosphate kinase-1 reveals inositol pyrophosphate regulation of insulin secretion, growth, and spermiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(7): 2349-53.
- Fu C, Xu J, Li RJ, Crawford JA, Khan AB, Snyder SH, *et al.* Inositol hexakisphosphate kinase-3 regulates the morphology and synapse formation of cerebellar purkinje cells via spectrin/adducin. *J Neurosci* 2015; 35(31): 11056-67.
- Jadav RS, Chanduri MV, Sengupta S, Bhandari R. Inositol pyrophosphate synthesis by inositol hexakisphosphate kinase 1 is required for homologous recombination repair. *J Biol Chem* 2013; 288(5): 3312-21.
- Burton A, Azevedo C, Andreassi C, Riccio A, Saiardi A. Inositol pyrophosphates regulate JMJD2C-dependent histone demethylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(47): 18970-5.
- Scrima A, Fischer ES, Lingaraju GM, Böhm K, Cavadini S, Thomä NH. Detecting UV-lesions in the genome: the modular CRL4 ubiquitin ligase does it best. *FEBS Lett* 2011; 585(18): 2818-25.
- Rao F, Xu J, Khan AB, Gadalla MM, Chakraborty A, Snyder SH, *et al.* Inositol hexakisphosphate kinase-1 mediates assembly/disassembly of the CRL4-signalosome complex to regulate DNA repair and cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(45): 16005-10.
- Luo HR, Huang YE, Chen JC, Saiardi A, Devreotes P, Snyder SH. Inositol pyrophosphates mediate chemotaxis in *Dictyostelium* via pleckstrin homology domain-PtdIns(3,4,5)P₃ interactions. *Cell* 2003; 114(5): 559-72.
- Chakraborty A, Koldobskiy MA, Bello NT, Maxwell M, Potter JJ, Snyder SH, *et al.* Inositol pyrophosphates inhibit Akt signaling, thereby regulating insulin sensitivity and weight gain. *Cell* 2010; 143(6): 897-910.
- Bhandari R, Juluri KR, Resnick AC, Snyder SH. Gene deletion of inositol hexakisphosphate kinase 1 reveals inositol pyrophosphate regulation of insulin secretion, growth, and spermiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(7): 2349-53.
- Prasad A, Jia Y, Chakraborty A, Li Y, Snyder SH, Luo HR, *et al.* Inositol hexakisphosphate kinase 1 regulates neutrophil function in innate immunity by inhibiting phosphatidylinositol-(3,4,5)-trisphosphate signaling. *Nat Immunol* 2011; 12(8): 752-60.

- 13 Morrissey JH, Choi SH, Smith SA. Polyphosphate: an ancient molecule that links platelets, coagulation, and inflammation. *Blood* 2012; 119(25): 5972-9.
- 14 Müller F, Mutch NJ, Schenk WA, Smith SA, Morrissey JH, Renné T, *et al.* Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators *in vivo*. *Cell* 2009; 139(6): 1143-56.
- 15 Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate enhances fibrin clot structure. *Blood* 2008; 112(7): 2810-6.
- 16 Semeraro F, Ammollo CT, Morrissey JH, Dale GL, Friese P, Esmon CT, *et al.* Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood* 2011; 118(7): 1952-61.
- 17 Ghosh S, Shukla D, Suman K, Lakshmi BJ, Manorama R, Bhandari R, *et al.* Inositol hexakisphosphate kinase 1 maintains hemostasis in mice by regulating platelet polyphosphate levels. *Blood* 2013; 122(8): 1478-86.
- 18 Hill R, Lee PW. The DNA-dependent protein kinase (DNA-PK): More than just a case of making ends meet. *Cell Cycle* 2010; 9(17): 3460-9.
- 19 Vousden KH, Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell* 2009; 137(3): 413-31.
- 20 Rao F, Cha J, Xu J, Xu R, Vandiver MS, Snyder SH, *et al.* Inositol pyrophosphates mediate the DNA-PK/ATM-p53 cell death pathway by regulating CK2 phosphorylation of Tti1/Tel2. *Mol Cell* 2014; 54(1): 119-32.
- 21 Hill R, Madureira PA, Waisman DM, Lee PW. DNA-PKCS binding to p53 on the p21WAF1/CIP1 promoter blocks transcription resulting in cell death. *Oncotarget* 2011; 2(12): 1094-108.
- 22 Rao F, Xu J, Fu C, Cha JY, Barrow JC, Snyder SH, *et al.* Inositol pyrophosphates promote tumor growth and metastasis by antagonizing liver kinase B1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(6): 1773-8.
- 23 Goodwin JM, Svensson RU, Lou HJ, Winslow MM, Turk BE, Shaw RJ. An AMPK-independent signaling pathway downstream of the LKB1 tumor suppressor controls Snail1 and metastatic potential. *Mol Cell* 2014; 55(3): 436-50.
- 24 Boregowda SV, Ghoshal S, Booker CN, Krishnappa V, Chakraborty A, Phinney DG. IP6K1 reduces mesenchymal stem/stromal cell fitness and potentiates high fat diet-induced skeletal involution. *Stem Cells* 2017; 35(8): 1973-83.
- 25 Markel TA, Wang Y, Herrmann JL, Crisostomo PR, Lahm T, Meldrum DR, *et al.* VEGF is critical for stem cell-mediated cardioprotection and a crucial paracrine factor for defining the age threshold in adult and neonatal stem cell function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295(10): H2308-14.
- 26 Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007; 129(7): 1261-74.
- 27 Zhang Z, Liang D, Gao X, Zhao C, Liu B, Cao F, *et al.* Selective inhibition of inositol hexakisphosphate kinases (IP6Ks) enhances mesenchymal stem cell engraftment and improves therapeutic efficacy for myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2014; 109(4): 417.
- 28 Xu Y, Li H, Bajrami B, Kwak H, Cao S, Luo HR, *et al.* Cigarette smoke (CS) and nicotine delay neutrophil spontaneous death via suppressing production of diphosphoinositol pentakisphosphate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(19): 7726-31.