

PIKK在早发性卵巢功能不全中的研究进展

周余亮¹, 张 昊², 陈雨涵³, 周怡凡³, 王 乐^{4*}

¹湖南医药学院医学信息与工程学院, 湖南 怀化

²湖南医药学院护理学院, 湖南 怀化

³湖南医药学院检验医学院, 湖南 怀化

⁴湖南医院学院基础医学院, 湖南 怀化

收稿日期: 2025年11月16日; 录用日期: 2025年12月9日; 发布日期: 2025年12月17日

摘 要

早发性卵巢功能不全(POI)指女性40岁之前出现卵巢功能明显减退或丧失, 现为导致女性生育能力降低以及不孕不育的重要病因。POI病因复杂, 具有高度的遗传异质性。近年来随着全基因组测序技术和全外显子组测序技术的快速发展, 推动了POI遗传学病因的深入研究, 目前DNA损伤修复异常被认为是其最主要致病机制之一, 现已发现的重要致病基因(ATM、HFM1、MSH4和ERCC6等)大都富集在与DNA损伤修复密切相关的信号通路中。磷脂酰肌醇3-激酶相关激酶蛋白家族的两个成员: DNA-PK, ATM和ATR, 是DNA损伤反应中起主导作用的三种激酶, 其突变与POI的发生密切相关。近年来, 多项研究揭示了DNA-PK、ATM和ATR抑制剂在生殖系统保护中的潜在价值, 为POI的治疗提供了新的方向。

关键词

早发性卵巢功能不全, PIKK, DNA损伤应答, 抑制剂

Research Progress of PIKK in Premature Ovarian Insufficiency

Yuliang Zhou¹, Hao Zhang², Yuhua Chen³, Yifan Zhou³, Le Wang^{4*}

¹School of Medical Information and Engineering, Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan

²School of Nursing, Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan

³School of Laboratory Medicine, Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan

⁴School of Basic Medical Sciences, Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan

Received: November 16, 2025; accepted: December 9, 2025; published: December 17, 2025

*通讯作者。

文章引用: 周余亮, 张昊, 陈雨涵, 周怡凡, 王乐. PIKK 在早发性卵巢功能不全中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 2255-2264. DOI: 10.12677/acm.2025.15123651

Abstract

Premature Ovarian Insufficiency (POI) refers to the significant decline or loss of ovarian function in women before the age of 40, and it is now a major cause of reduced fertility and infertility in women. The etiology of POI is complex and exhibits high genetic heterogeneity. In recent years, with the rapid development of whole-genome sequencing technology and whole-exome sequencing technology, in-depth research on the genetic etiology of POI has been promoted. Currently, abnormalities in DNA damage repair are recognized as one of its primary pathogenic mechanisms, and most of the important pathogenic genes identified so far (such as ATM, HFM1, MSH4, and ERCC6) are enriched in signaling pathways closely related to DNA damage repair. Three members of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-related kinase (PIKK) protein family—DNA-PK, ATM, and ATR—are the three key kinases that play a dominant role in the DNA damage response (DDR). Their mutations are closely associated with the development of POI. In recent years, a number of studies have revealed the potential value of DNA-PK, ATM, and ATR inhibitors in the protection of the reproductive system, providing a new direction for the treatment of POI.

Keywords

Premature Ovarian Insufficiency, PIKK, DNA Damage Response, Inhibitors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

早发性卵巢功能不全(Premature ovarian insufficiency, POI)是一种严重影响女性身心健康的生殖系统疾病,临床常表现为月经异常(不规则、稀发或闭经),伴有促性腺激素水平增高、雌激素水平波动性降低引起的情绪波动、睡眠障碍、潮热盗汗等围绝经期综合征[1]。全球原发性 POI 发病率约为 3.7%,在中国育龄女性中发病率为 1%~5%,且该病近年呈逐年高发态势,是导致女性不孕的重要原因之一,同时还对患者骨骼、心血管、神经、内分泌代谢等多系统功能造成影响[2]。

POI 病因复杂,包括遗传因素、免疫因素、医源性因素、环境因素等。近年来随着全基因组测序技术和全外显子组测序技术的快速发展,POI 遗传学病因研究越来越受到国内外学者关注。遗传因素约占 POI 病因的 20%~25%,主要包括染色体异常和基因突变,涉及卵巢相关功能广泛,如 DNA 损伤修复(ATM、HFM1、MSH4 和 ERCC6 等)、细胞凋亡(PGRMC1 和 FMR1)、卵母细胞特异性转录因子(FIGLA 和 NOBOX)、影响卵泡发生的其他转录因子(NR5A1、WT1 和 FOXL2)等与卵巢功能相关的基因,这些通路中的任何一个关键基因突变都可导致 POI 的发生,这表明 POI 具有高度的遗传异质性[3] [4]。其中, DNA 损伤修复异常是目前研究发现的最主要的致病机制之一,其关键调控基因突变引起卵母细胞 DNA 损伤修复缺陷可能导致卵泡耗竭加速和 POI 的发生。

DNA 损伤引发细胞启动一系列 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR),DDR 中起主导作用的是 PIKK 蛋白家族 3 个成员: DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-dependent protein kinase, DNA-PK)、毛细血管扩张性共济失调症突变激酶(ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM),以及 ATM 和 Rad3 相关激酶(ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR),它们能够感知 DNA 损伤并启动一系列信号通路,同时在细胞周期阻滞、细胞凋亡、维持染色体的稳定性等其他生理过程中发挥着重要作用,以维持基因组的稳定性[5] [6]。

卵巢组织中存在着大量处于不同发育阶段的卵母细胞,这些细胞对 DNA 损伤极为敏感,而 PIKK 蛋白家族成员通过精确调控 DDR 保障卵母细胞的正常发育和卵巢功能的稳定。因此,深入研究 PIKK 蛋白家族与 POI 的相关性具有重要的临床意义,不仅有助于揭示 POI 的发病机制,还可能为开发新的治疗策略提供理论基础。

2. PIKK 蛋白家族与 DDR

在人卵母细胞生长发育过程中,内源或外源性因子会造成基因组 DNA 的双链的损伤,为了维持卵母细胞基因组的稳定性和完整性,DDR 是必不可少的[7]。DDR 从识别 DNA 损伤开始参与 DNA 修复过程,如果损伤不能迅速修复,持续的 DDR 信号将通过促进分化、衰老或细胞程序性死亡等方式改变细胞命运,以此保证细胞基因组的稳定性,以最大限度地将遗传物质完好无损地传递给下一代。

DDR 激活的修复过程包括 DNA 损伤修复、细胞周期检查点激活、细胞周期阻滞、各种细胞内信号转导途径的活化和细胞凋亡等形式[8]。其中 DNA 损伤修复主要包括以下五种机制:碱基切除修复(base-excision repair, BER)、核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)、错配修复(mismatch repair, MMR)、单链断裂修复(single strand break repair, SSBR)和 DNA 双链断裂修复(double strand break repair, DSBR) [9]。DBS 被认为是毒性最强的一种 DDR,可引起染色体缺失或易位等突变,显著增加基因组的不稳定性。DSBR 又包括同源重组(homologous recombination, HR)、非同源端连接(non-homologous end joining, NHEJ)以及微同源端连接(microhomologous end joining, MMEJ) [10]。

PIKK 蛋白家族是存在于多细胞生物体中的大分子蛋白质,属于一类独特的丝氨酸/苏氨酸激酶,该蛋白家族成员包括 mTOR、ATM、ATR、DNA-PK、TRRAP 和 SMG1。在过去的几年里,人们对 PIKK 蛋白家族进行了广泛的研究,发现它们调控真核细胞的许多生命活动,如与 DNA 损伤和修复、细胞生长和增殖、细胞周期阻滞、基因组监测、基因表达和许多其他重要功能相关的细胞信号级联反应,并且其功能障碍会导致多种疾病,包括癌症和免疫缺陷神经疾病等[11] [12]。目前已知的 DDR 过程中,首先由 DNA-PK、ATM、ATR 识别 DNA 损伤,通过激活细胞周期检查点减缓或阻滞细胞周期以保证细胞有足够的时间进行 DNA 损伤修复,并且启动细胞信号级联促进 DNA 修复。ATM 激酶主要由 DBS 激活,并通过磷酸化 p53 和 CHK2 等关键底物,协调 HR 途径;ATR 则被复制应激和 DNA 单链断裂激活,负责稳定停滞的复制叉并通过 CHK1 介导修复过程;DNA-PK 是 NHEJ 的核心组分,负责双链断裂处 DNA 末端的加工和连接[13]。

2.1. DNA-PK、ATM 和 ATR 的结构与功能

2.1.1. DNA-PK 的结构与功能

DNA-PK 是 PIKK 家族中相对分子质量最大及表达量最高的蛋白激酶,主要通过介导 NHEJ 来修复 DSB,同时在调节细胞凋亡、维持端粒稳定、控制细胞周期、调节机体代谢等活动中发挥重要作用。DNA-PK 组成成分包括 DNA-PK 催化亚基(DNA-PK catalytic subunit, DNA-PKcs)和 Ku70/80 异源二聚体。DNA-PK 由 PRKDC 基因编码,PRKDC 基因位于人类染色体 8q11.21,包含 86 个外显子,编码蛋白质长度为 4128 个氨基酸,分子量约 469 kDa [14]。

DNA-PK 是科学家在研究翻译时发现双链 DNA 污染了试剂,导致特定蛋白质磷酸化后偶然发现的。研究表明,当 DNA-PKcs 或其他 NHEJ 修复因子的突变或缺失,即 NHEJ 修复途径出现异常时,会导致辐射敏感性增加、DNA 双链断裂无法修复,并可能引起 V(D)J 重组缺陷和免疫缺陷[15]。

2.1.2. ATM 的结构与功能

ATM 是一种顶端激酶,负责全面调控细胞的 DSBR,包括 DNA 损伤修复,检查点激活,细胞凋亡、

衰老, 染色质结构、转录和前信使 RNA 剪接改变等过程[16]。ATM 基因定位于人类染色体 11q22.3, 包含 66 个外显子, 编码蛋白质长度为 3056 个氨基酸, 分子量为 350 kDa [17]。

ATM 最早在共济失调毛细血管扩张症(ataxia- telangiectasia, AT)患者的细胞系中被发现, AT 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 患者表现出显著的毛细血管扩张、放射线敏感和染色体不稳定性[18]。研究发现 ATM 突变后, 细胞对 DNA 损伤(尤其是 DSB)的修复、细胞周期调控及应激响应出现严重紊乱, 进而引发多系统病理损伤, 最终导致疾病的发生[19]。

2.1.3. ATR 的结构与功能

ATR 与 ATM 相似, 其激酶结构域与 ATM 同源, 但激活机制更依赖于 ssDNA-RPA 复合物的招募。ATR 主导复制应激与 SSB 修复, 通过磷酸化多种底物调控复制叉稳定、细胞周期 S/M 检查点、同源重组、染色质沉默及应激性转录重编程, 是细胞应对复制相关 DNA 损伤的核心枢纽[20]。ATR 基因定位于人类染色体 3q22.1-q24, 包含 35 个外显子, 编码蛋白质长度为 2644 个氨基酸, 分子量约 300 kDa [21]。

ATR 基因最早在 Seckel 综合征 1 型患者的细胞系中被鉴定为致病基因, Seckel 综合征是常染色体隐性遗传病, 患者以“小头畸形-侏儒症-智力低下”三联征为核心表现。分子机制研究表明, ATR 突变后, 其与 RPA-ssDNA 复合物及激活因子 TOPBP1 的结合能力丧失, 无法激活下游 CHK1 等信号分子, 导致复制叉停滞无法重启、细胞周期检查点失效, 细胞带着未修复的 ssDNA 损伤进入分裂, 引发染色体断裂、微核形成等基因组不稳定表型, 最终导致个体发育异常与组织功能损伤[22]。

2.2. DNA-PK、ATM 和 ATR 在 DDR 中的作用机制

2.2.1. DNA-PK 激活 NHEJ 调节 DDR

通过招募特定的酶, NHEJ 可以修复不同复杂性的 DSB, 如末端不相容或碱基受损的 DSB。NHEJ 是一个多因素同时相互作用的动态过程, DNA-PK 调控 NHEJ 的确切底物和分子机制仍不完全清楚, 其发生可能主要包括以下六个过程: 1) 末端识别: Ku70/Ku80 异源二聚体以其环形结构特异性识别并结合 DSB 末端; 2) 复合物组装: Ku 复合物通过构象变化招募 DNA-PKcs, 同步募集 XRCC4、LigIV 和 XLF 等核心修复因子; 3) 激酶激活: DNA-PKcs 发生自身磷酸化, 形成全酶结构, 进而激活 Artemis 等下游效应因子; 4) 末端处理: 针对不同末端缺陷, 活化后的 Artemis 等核酸酶对断裂末端进行特异性加工, 确保末端连接兼容性; 5) 末端连接: DNA-PK 介导 XRCC4 磷酸化, 促进其与 LigIV、XLF 形成稳定连接复合物, 完成 DNA 链的重新连接; 6) 解离与重塑: 修复完成后, DNA-PK 全酶通过泛素化途径解离, 染色质重塑因子恢复基因组空间结构[23] [24]。这一精密调控机制确保了 DNA 损伤修复的准确性和效率, 为维持基因组稳定性提供了关键保障。

2.2.2. ATM 激活 DSB 信号网络调节 DDR

ATM 介导的 DSB 信号网络可响应并处理多种来源的 DSB, 包括电离辐射诱导的直接断裂、复制叉崩溃衍生的断裂及减数分裂程序性断裂等复杂损伤。当 DSB 发生时, ATM 通过一系列精密步骤启动并完成修复, 其激活和修复过程主要包括以下关键步骤: 1) 损伤识别与 ATM 激活: DSB 发生后, MRE11-RAD50-NBS1 复合物识别并结合断裂末端, 募集 ATM。TIP60/KAT5 通过乙酰化修饰激活 ATM; 2) 信号放大与修复启动: 激活的 ATM 磷酸化组蛋白 H2AX 形成 γ H2AX 焦点, 募集 MDC1 等信号蛋白放大损伤信号。同时磷酸化 CtIP 启动 DNA 末端切除, 产生 3'单链 DNA; 3) 修复执行与检查点激活: RPA 覆盖单链 DNA, 随后被 RAD51 取代, 启动同源重组修复。ATM 通过磷酸化 CHK2 和 p53, 诱导细胞周期停滞, 为修复争取时间; 4) 修复完成与通路终止: 修复完成后, ATM 信号通路通过反馈调节逐渐失活, 细胞周期检查点解除, 恢复正常增殖[25] [26]。ATM 通过上述过程实现对 DSB 信号网络的精准调控, 进而维持 DDR 的稳态。

2.2.3. ATR 激活复制应激应答调节 DDR

通过感知并稳定停滞复制叉，ATR 可防止 ssDNA 转化为致命 DSB，进而维护基因组完整性。ATR 介导的复制压力应答是一个多因子协同的动态过程，其分子过程可分为以下四个阶段：1) 应激感知与复合物组装：复制应激产生单链 DNA 区域，RPA 迅速包裹这些区域，招募 ATR-ATRIP 复合物；2) ATR 完全激活：TopBP1 等辅助因子协助完成 ATR 的完全激活，启动下游信号通路；3) 复制叉稳定与周期调控：激活的 ATR 磷酸化 CHK1，诱导 S 期和 G2/M 期阻滞。同时通过调控 RAD51 等因子稳定停滞的复制叉，防止其坍塌；4) 应激解除与周期恢复：复制应激消除后，ATR 信号通路活性降低，细胞周期检查点解除，DNA 复制恢复正常进程[20] [27]。通过上述机制，ATR 能够有效缓解复制压力，从而保障 DNA 损伤应答系统的稳态与基因组完整性。

2.3. DDR 在正常卵巢中的生理过程

卵巢功能的稳定维系，核心依赖于原始卵泡储备的动态平衡与卵泡发育的有序调控。作为女性生殖细胞的卵母细胞的发育进程具有显著特殊性：在胚胎期即启动减数分裂，随后停滞于减数分裂 I 前期的双线期，这一“休眠状态”可持续数十年，直至青春期后每月经激素筛选激活，最终分化为成熟卵细胞[28]。

卵母细胞长达数十年停滞期，使其成为 DNA 损伤的“易感群体”，而卵巢生理活动进一步加剧这一压力。在卵泡发育、排卵及黄体形成的全周期中，均会产生内源性 DNA 损伤，其中氧化应激诱导的损伤最为突出。因此 DDR 是卵母细胞发生、卵泡成熟及减数分裂进程中不可或缺的关键过程，其功能正常与否直接决定卵巢生殖储备的质量与寿命。

研究表明，卵母细胞在胚胎期经历大量程序性 DSB 及修复，如原始/初级卵泡中的卵母细胞高表达 TAp63，当 DNA 损伤发生时，ATM-CHK2 通路激活 TAp63，进而诱导 PUMA/NOXA 介导的凋亡反应，实现受损卵母细胞的清除[29]。随着卵泡发育至窦状期，TAp63 表达降低，卵母细胞通过增强 DNA 修复能力抵御损伤，ATR 在此阶段调控纺锤体完整性与染色体分离，保障卵母细胞成熟质量[30]。

减数分裂是卵母细胞成熟的核心环节，ATM 介导的 DSB 起始与修复调控交叉形成，ATR 通过磷酸化 RAD51 等蛋白维持同源染色体配对准确性，DNA-PK 则通过 NHEJ 修复途径处理减数分裂中的异常断裂[31] [32]。三者功能异常均导致减数分裂紊乱，引发卵母细胞非整倍体增加与卵泡闭锁。

3. PIKK 蛋白家族与 POI 相关性

3.1. DNA-PK 与 POI

DNA-PK 基因突变与 POI 的相关性研究虽尚处于初期阶段，但现有证据提示其在卵巢功能维持中扮演着不可或缺的角色。DNA-PK 作为 NHEJ 的核心激酶，其功能缺陷将通过多种机制导致卵巢储备的异常耗竭。

在卵巢生理环境中，DNA-PK 主要通过以下机制维持卵巢功能：第一，作为保障原始卵泡长期基因组稳定性的关键因子，DNA-PK 通过快速启动非同源末端连接修复，应对静息期卵母细胞因代谢压力积累的 DNA 双链断裂[33]。第二，DNA-PK 还参与调控减数分裂纺锤体稳定性。研究发现 DNA-PKcs 可作用于纺锤体，通过磷酸化微管相关蛋白确保染色体正确分离，其功能障碍会导致纺锤体异常与非整倍体率升高，进而引发卵母细胞凋亡[34]。第三，DNA-PK 在卵泡激活与发育过程中发挥重要调控作用。当原始卵泡被激活进入生长阶段时，颗粒细胞由静止状态转变为快速增殖状态，这一过程伴随着显著的代谢重组和潜在的复制应激[35]。在 DNA-PK 缺陷的情况下，原始卵泡的激活模式出现紊乱，表现为过早、过度的激活，导致卵泡池的耗竭加速，这正是早发性卵巢功能不全的典型病理特征。

3.2. ATM 与 POI

ATM 与 POI 的相关性已得到广泛的临床观察与实验研究的支持。ATM 基因突变是导致 A-T 的原因,而患有 A-T 的女性患者罹患卵巢早衰的风险显著增高,这一临床现象将 ATM 功能缺陷与卵巢功能衰竭直接联系起来[36]。

在卵巢组织中,ATM 通过以下核心机制维持卵巢功能:第一,作为减数分裂的关键调控分子,ATM 通过磷酸化下游靶点监控并修复胚胎期卵原细胞程序性 DNA 双链断裂,确保染色体正确重组[37]。ATM 功能缺陷将导致减数分裂异常和卵原细胞大量凋亡,造成原始卵泡储备严重不足。第二,ATM 信号通路在出生后的卵泡发育和成熟过程中,持续保护卵母细胞和周围的体细胞免受内源性损伤,尤其是氧化应激引起的 DNA 损伤。在卵泡发育过程中 ATM 通过响应氧化应激激活 p53 和 CHK2 信号,协调抗氧化防御与 DNA 损伤修复,保护卵母细胞和颗粒细胞免受内源性损伤[38]。ATM 缺失将破坏这一保护机制,导致卵泡发育阻滞。第三,ATM 通过双向调控细胞凋亡维持卵泡池稳态,一方面引导严重受损卵泡有序闭锁,另一方面通过抑制促凋亡蛋白保护健康卵泡[39]。ATM 功能失活将破坏这一平衡,加速卵泡耗竭和卵巢储备衰退。

3.3. ATR 与 POI

ATR 与 POI 的关联近年来逐渐受到学界重视。虽然直接证据相较于 ATM 较少,但临床观察与实验研究均表明,ATR 介导的 DNA 损伤应答通路在女性生殖系统维持中扮演着关键角色。

在卵巢生理环境中,ATR 通过以下机制维护卵巢功能:第一,作为维持颗粒细胞基因组稳定性的核心因子,ATR 通过 ATRIP 被募集至复制应激位点,激活后磷酸化 CHK1 引发细胞周期阻滞,并通过调控 RAD51 等修复蛋白促进复制叉重启[40]。ATR 缺陷将导致复制叉坍塌为双链断裂,引发颗粒细胞凋亡,破坏卵泡发育。第二,ATR 在原始卵泡激活与早期发育过程中发挥关键调控作用。原始卵泡长期处于静息状态,其激活过程伴随着染色质结构和基因表达的显著改变。ATR 通过磷酸化 SMARCA1 等染色质重塑因子调控表观遗传重编程,其功能异常会导致卵泡激活不同步或发育阻滞[41]。第三,ATR 参与卵母细胞减数分裂保真性的维持。尽管卵母细胞减数分裂主要依赖于 ATM 通路,但在应对特定类型的 DNA 损伤,如链间交联时,ATR 通路同样不可或缺。研究显示,ATR 通过调控 FANCD2 的单泛素化修饰,参与 Fanconi 贫血通路介导的链间交联修复,确保减数分裂过程中染色体的完整性[42]。

4. PIKK 蛋白家族抑制剂靶向 DNA 损伤修复

随着对 DNA 损伤修复机制在早发性卵巢功能不全中作用的深入理解,针对 PIKK 蛋白家族的特异性抑制剂已成为潜在的治疗策略。这些抑制剂通过调控 DNA 损伤应答通路,影响卵泡发育、卵母细胞质量和卵巢储备功能的维持。同时必须清醒认识到,PIKK 蛋白家族作为维持基因组稳定性的核心分子,其功能抑制可能干扰正常的 DNA 损伤修复机制,导致 DNA 损伤信号传导受阻、损伤积累,甚至增加基因组不稳定性风险。尤其是在生殖系统中长期应用这类抑制剂,其潜在致癌风险与远期安全性问题值得高度关注。近年来,多项研究揭示了 DNA-PK、ATM 和 ATR 抑制剂在生殖系统保护中的潜在价值,也对其安全性提出了严峻挑战,为 POI 的治疗提供了需谨慎评估的新方向[43]。

4.1. DNA-PK 抑制剂靶向 DNA 损伤修复

DNA-PK 作为非同源末端连接途径中的关键激酶,其在生殖细胞 DSB 中的作用日益受到关注。DNA-PK 抑制剂可通过调节 NHEJ 修复效率,影响卵母细胞基因组稳定性。Peposertib 作为一种高效的 DNA-PK 特异性抑制剂,在临床前研究中显示出对卵巢颗粒细胞 DNA 修复过程的调节作用[44]。研究发

现,在化疗诱导的卵巢损伤模型中,低剂量 Pepsertib 可通过部分抑制 DNA-PK 活性,促进同源重组修复途径的补偿性激活,从而减少卵泡凋亡[45]。值得注意的是,DNA-PK 抑制剂的剂量效应关系极为关键,高浓度 DNA-PK 抑制剂可能完全阻断 NHEJ 通路,导致 DSB 无法及时修复,引起严重的基因组不稳定性,加速卵泡耗竭。即使在适当浓度下,长期抑制 DNA-PK 活性也可能增加生殖细胞突变积累风险,潜在地提高癌变概率[46]。因此,在考虑 DNA-PK 抑制剂用于卵巢功能保护时,必须严格评估其风险-获益平衡,确保治疗策略的安全性优先。

4.2. ATM 抑制剂靶向 DNA 损伤修复

ATM 作为 DNA 双链断裂修复的核心调控因子,其抑制剂在 POI 治疗研究中也显示出潜在价值。ATM 抑制剂主要通过调节 ATM-CHK2-p53 信号通路,影响卵泡发育和卵母细胞质量。目前,多种 ATM 抑制剂如 KU-55933、AZD0156 和 CPD466 已在临床前模型中进行评估,其在生殖系统中的效应复杂而多样[47]。在化疗引起的卵巢损伤模型中发现低剂量 ATM 抑制剂可暂时性阻滞卵泡发育,减少化疗药物对快速增殖的颗粒细胞的损伤[48]。这种“假死状态”为卵巢细胞提供了保护性效应,在化疗结束后卵泡可重新激活并继续发育。同时,机制研究表明 ATM 抑制剂通过抑制 CHK2 磷酸化和 p53 活化,降低颗粒细胞凋亡敏感性,从而保护卵巢储备功能[49]。然而,必须警惕 ATM 功能长期抑制带来的深远影响:ATM 信号通路持续阻断可能导致 DNA 损伤检查点功能丧失,使带有 DNA 损伤的生殖细胞得以存活和增殖,显著增加遗传突变积累和恶性转化的潜在风险。因此,ATM 抑制剂的应用必须严格限制在短期、可控的范围内,并建立完善的长效安全监测机制。

4.3. ATR 抑制剂靶向 DNA 损伤修复

ATR 作为复制应激的主要感受器,其在卵巢功能维持中的作用备受关注。ATR 抑制剂通过干扰 ATR-CHK1 信号通路,影响 DNA 复制和损伤修复过程。目前已有多款 ATR 抑制剂进入临床试验阶段,如 Berzosertib、Ceralasertib 和 M4344 [50]。在 DNA 损伤诱导的卵巢衰竭模型中,ATR 抑制剂表现出双重作用。一方面,高剂量 ATR 抑制剂可加剧复制应激,导致卵泡发育异常;另一方面,适当浓度的 ATR 抑制剂可能通过调节细胞周期检查点,为 DNA 修复争取时间[51][52]。ATR 通路在防止复制错误和维持基因组稳定性中发挥关键作用,但其长期抑制可能导致复制叉坍塌、染色体重排等严重基因组异常,特别是在长期更新的生殖细胞中,这种风险更为突出。在正常细胞系中,ATR 抑制剂表现出显著的细胞周期阻滞、 γ H2AX 增强以及凋亡诱导,提示其对非癌细胞亦有潜在毒性[53]。因此,ATR 抑制剂在生殖系统应用时必须严格限定使用时长和剂量范围,并建立长期的随访监测体系。

5. 总结与展望

PIKK 家族成员 ATM、ATR 和 DNA-PK 作为 DDR 系统中的核心激酶,在卵巢功能维持中发挥关键作用。这些基因的突变或功能异常可能导致 DNA 损伤修复缺陷,引起卵母细胞凋亡和卵泡耗竭加速,最终导致 POI。随着 NGS 技术在 POI 遗传学病因研究中的广泛应用,对 PIKK 家族在 POI 中作用的理解日益深入,为 POI 的精准诊断和治疗提供了新机遇。

尽管相关研究已取得显著进展,目前仍有几个问题值得进一步关注和研究:第一,始基卵泡长期休眠中基因组稳定性的维持机制尚不明确。我们提出静息卵泡依赖基础 ATM 活性修复内源性 DNA 损伤,而化疗等应激过度激活 ATM-p53/p63 通路,导致卵泡异常耗竭,可能是 POI 的关键诱因。第二,DNA-PK 在卵泡激活中的作用超越经典修复功能。假说认为 DNA-PK 可能通过磷酸化 PI3K-AKT 通路组分或调控染色质状态,影响卵泡休眠-激活转换,其功能缺失可能导致卵泡池过早枯竭。第三,ATR-CHK1

通路在颗粒细胞应对复制应激中的作用机制不清。我们推测 ATR 缺陷导致复制叉坍塌、颗粒细胞凋亡，破坏卵泡结构完整性，最终引起卵泡发育阻滞与闭锁。

未来研究方向可能包括：第一，利用多组学技术整合分析 POI 患者的基因表达谱和表观遗传特征，全面解析 DDR 通路在 POI 发病中的作用；第二，开发针对特定 PIKK 基因突变的靶向治疗策略，如小分子激动剂或抑制剂，以恢复 DDR 功能平衡；第三，建立人源化卵巢类器官模型，模拟人类卵巢生理和病理状态，为 POI 机制研究和药物筛选提供理想平台；第四，探索 PIKK 家族成员作为 POI 生物标志物的潜力，助力 POI 的早期诊断和干预。

综上所述，随着对 PIKK 家族在 POI 中作用机制的深入理解，以及基因检测技术和靶向治疗策略的不断发展，POI 的精准医疗时代正在到来。通过整合遗传信息、临床表型和分子机制，将为 POI 患者提供更有效的个体化治疗方案，改善其生殖健康和远期生活质量。

基金项目

湖南省科技厅区域联合项目(2025JJ70466)；湖南省教育厅重点项目(23A0731)；国家级大学生创新创业训练计划(S202412214012)。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会绝经学组, 吴洁, 任慕兰, 陈蓉, 张淑兰, 郁琦. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗专家共识(2023 版) [J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(10): 721-728.
- [2] Verrilli, L. (2023) Primary Ovarian Insufficiency and Ovarian Aging. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **50**, 653-661. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2023.08.004>
- [3] Ke, H., Tang, S., Guo, T., Hou, D., Jiao, X., Li, S., et al. (2023) Landscape of Pathogenic Mutations in Premature Ovarian Insufficiency. *Nature Medicine*, **29**, 483-492. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02194-3>
- [4] Luo, W., Ke, H., Tang, S., Jiao, X., Li, Z., Zhao, S., et al. (2023) Next-Generation Sequencing of 500 POI Patients Identified Novel Responsible Monogenic and Oligogenic Variants. *Journal of Ovarian Research*, **16**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01104-6>
- [5] Ovejero-Sánchez, M., González-Sarmiento, R. and Herrero, A.B. (2023) DNA Damage Response Alterations in Ovarian Cancer: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Cancers*, **15**, Article 448. <https://doi.org/10.3390/cancers15020448>
- [6] Xiong, H., Hua, F., Dong, Y., Lin, Y., Ying, J., Liu, J., et al. (2022) DNA Damage Response and GATA4 Signaling in Cellular Senescence and Aging-Related Pathology. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article ID: 933015. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.933015>
- [7] Fowler, F.C., Chen, B., Zolnerowich, N., Wu, W., Pavani, R., Paiano, J., et al. (2022) DNA-PK Promotes DNA End Resection at DNA Double Strand Breaks in G0 Cells. *eLife*, **11**, e74700. <https://doi.org/10.7554/elife.74700>
- [8] Song, H., Shen, R., Liu, X., Yang, X., Xie, K., Guo, Z., et al. (2022) Histone Post-Translational Modification and the DNA Damage Response. *Genes & Diseases*, **10**, 1429-1444. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.04.002>
- [9] Krenning, L., van den Berg, J. and Medema, R.H. (2019) Life or Death after a Break: What Determines the Choice? *Molecular Cell*, **76**, 346-358. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.08.023>
- [10] Jeon, Y., Lu, Y., Ferrari, M.M., Channagiri, T., Xu, P., Meers, C., et al. (2024) RNA-Mediated Double-Strand Break Repair by End-Joining Mechanisms. *Nature Communications*, **15**, Article 7935. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51457-9>
- [11] Angira, D., Shaik, A. and Thiruvengatam, V. (2020) Structural and Strategic Landscape of PIKK Protein Family and Their Inhibitors an Overview. *Frontiers in Bioscience*, **25**, 1538-1567. <https://doi.org/10.2741/4867>
- [12] Barnieh, F.M., Loadman, P.M. and Falconer, R.A. (2021) Progress Towards a Clinically-Successful ATR Inhibitor for Cancer Therapy. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, **2**, Article 100017. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100017>
- [13] Sharma, R., Mishra, A., Bhardwaj, M., Singh, G., Indira Harahap, L.V., Vanjani, S., et al. (2025) Medicinal Chemistry Breakthroughs on ATM, ATR, and DNA-PK Inhibitors as Prospective Cancer Therapeutics. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **40**, Article 2489720. <https://doi.org/10.1080/14756366.2025.2489720>

- [14] Dylgjeri, E. and Knudsen, K.E. (2022) DNA-Pkcs: A Targetable Protumorigenic Protein Kinase. *Cancer Research*, **82**, 523-533. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-1756>
- [15] Chen, Y., Li, Y., Xiong, J., Lan, B., Wang, X., Liu, J., *et al.* (2021) Role of PRKDC in Cancer Initiation, Progression, and Treatment. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 563. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02229-8>
- [16] Ueno, S., Sudo, T. and Hirasawa, A. (2022) ATM: Functions of ATM Kinase and Its Relevance to Hereditary Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 523. <https://doi.org/10.3390/ijms23010523>
- [17] Savitsky, K., Bar-Shira, A., Gilad, S., Rotman, G., Ziv, Y., Vanagaite, L., *et al.* (1995) A Single Ataxia Telangiectasia Gene with a Product Similar to PI-3 Kinase. *Science*, **268**, 1749-1753. <https://doi.org/10.1126/science.7792600>
- [18] Ambrose, M. and Gatti, R.A. (2013) Pathogenesis of Ataxia-Telangiectasia: The Next Generation of ATM Functions. *Blood*, **121**, 4036-4045. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-456897>
- [19] Stracker, T.H., Roig, I., Knobel, P.A. and Marjanović, M. (2013) The ATM Signaling Network in Development and Disease. *Frontiers in Genetics*, **4**, Article ID: 37. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00037>
- [20] Saldivar, J.C., Cortez, D. and Cimprich, K.A. (2017) The Essential Kinase ATR: Ensuring Faithful Duplication of a Challenging Genome. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **18**, 622-636. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.67>
- [21] O'Driscoll, M., Ruiz-Perez, V.L., Woods, C.G., Jeggo, P.A. and Goodship, J.A. (2003) A Splicing Mutation Affecting Expression of Ataxia-Telangiectasia and Rad3-Related Protein (ATR) Results in Seckel Syndrome. *Nature Genetics*, **33**, 497-501. <https://doi.org/10.1038/ng1129>
- [22] Frattini, C., Promonet, A., Alghoul, E., Vidal-Eychenie, S., Lamarque, M., Blanchard, M., *et al.* (2021) Topbp1 Assembles Nuclear Condensates to Switch on ATR Signaling. *Molecular Cell*, **81**, 1231-1245.e8. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.12.049>
- [23] Xu, J., Bradley, N. and He, Y. (2023) Structure and Function of the Apical Pikks in Double-Strand Break Repair. *Current Opinion in Structural Biology*, **82**, Article ID: 102651. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2023.102651>
- [24] Chen, S., Lees-Miller, J.P., He, Y. and Lees-Miller, S.P. (2021) Structural Insights into the Role of DNA-PK as a Master Regulator in NHEJ. *Genome Instability & Disease*, **2**, 195-210. <https://doi.org/10.1007/s42764-021-00047-w>
- [25] Qiu, S. and Huang, J. (2021) MRN Complex Is an Essential Effector of DNA Damage Repair. *Journal of Zhejiang University-Science B*, **22**, 31-37. <https://doi.org/10.1631/jzus.b2000289>
- [26] Wu-Baer, F., Wong, M., Tschoe, L., Lin, C., Jiang, W., Zha, S., *et al.* (2023) ATM/ATR Phosphorylation of CTIP on Its Conserved Sae2-Like Domain Is Required for Genotoxin-Induced DNA Resection but Dispensable for Animal Development. *Cells*, **12**, Article 2762. <https://doi.org/10.3390/cells12232762>
- [27] Jansma, M. and Hopfner, K. (2021) Structural Basis of the (in)Activity of the Apical DNA Damage Response Kinases ATM, ATR and Dna-pkcs. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **163**, 120-129. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.10.009>
- [28] Telfer, E.E., Grosbois, J., Odey, Y.L., Rosario, R. and Anderson, R.A. (2023) Making a Good Egg: Human Oocyte Health, Aging, and *in Vitro* Development. *Physiological Reviews*, **103**, 2623-2677. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2022>
- [29] Huang, C., Zhao, S., Yang, Y., Guo, T., Ke, H., Mi, X., *et al.* (2023) TP63 Gain-of-Function Mutations Cause Premature Ovarian Insufficiency by Inducing Oocyte Apoptosis. *Journal of Clinical Investigation*, **133**, e162315. <https://doi.org/10.1172/jci162315>
- [30] Luan, Y., Yu, S., Abazarikia, A., Dong, R. and Kim, S. (2022) Tap63 Determines the Fate of Oocytes against DNA Damage. *Science Advances*, **8**, eade1846. <https://doi.org/10.1126/sciadv.ade1846>
- [31] Láscarez-Lagunas, L.I., Nadarajan, S., Martinez-Garcia, M., Quinn, J.N., Todisco, E., Thakkar, T., *et al.* (2022) ATM/ATR Kinases Link the Synaptonemal Complex and DNA Double-Strand Break Repair Pathway Choice. *Current Biology*, **32**, 4719-4726.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.08.081>
- [32] Chaplin, A.K., Hardwick, S.W., Liang, S., Kefala Stavridi, A., Hnizda, A., Cooper, L.R., *et al.* (2021) Dimers of DNA-PK Create a Stage for DNA Double-Strand Break Repair. *Nature Structural & Molecular Biology*, **28**, 13-19. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-00517-x>
- [33] Kobayashi, H. and Imanaka, S. (2024) Mitochondrial DNA Damage and Its Repair Mechanisms in Aging Oocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 13144. <https://doi.org/10.3390/ijms252313144>
- [34] Shang, Z., Yu, L., Lin, Y., Matsunaga, S., Shen, C. and Chen, B.P.C. (2014) DNA-Pkcs Activates the CHK2-Brcal Pathway during Mitosis to Ensure Chromosomal Stability. *Oncogenesis*, **3**, e85-e85. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2013.49>
- [35] Kavarthapu, R., Lou, H., Pham, T., Do, H., Soliman, M.E., Badger, T., *et al.* (2024) Single-Nucleus and Spatial Transcriptomics of Paediatric Ovary: Molecular Insights into the Dysregulated Signalling Pathways Underlying Premature

- Ovarian Insufficiency in Classic Galactosemia. *Clinical and Translational Medicine*, **14**, e70043. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70043>
- [36] Nissenkorn, A., Levy-Shraga, Y., Banet-Levi, Y., Lahad, A., Sarouk, I. and Modan-Moses, D. (2016) Endocrine Abnormalities in Ataxia Telangiectasia: Findings from a National Cohort. *Pediatric Research*, **79**, 889-894. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.19>
- [37] Lange, J., Pan, J., Cole, F., Thelen, M.P., Jasin, M. and Keeney, S. (2011) ATM Controls Meiotic Double-Strand-Break Formation. *Nature*, **479**, 237-240. <https://doi.org/10.1038/nature10508>
- [38] Aird, K.M., Worth, A.J., Snyder, N.W., Lee, J.V., Sivanand, S., Liu, Q., *et al.* (2015) ATM Couples Replication Stress and Metabolic Reprogramming during Cellular Senescence. *Cell Reports*, **11**, 893-901. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.04.014>
- [39] Xu, Y., Ashley, T., Brainerd, E.E., Bronson, R.T., Meyn, M.S. and Baltimore, D. (1996) Targeted Disruption of ATM Leads to Growth Retardation, Chromosomal Fragmentation during Meiosis, Immune Defects, and Thymic Lymphoma. *Genes & Development*, **10**, 2411-2422. <https://doi.org/10.1101/gad.10.19.2411>
- [40] McCarthy-Leo, C., Darwiche, F. and Tainsky, M.A. (2022) DNA Repair Mechanisms, Protein Interactions and Therapeutic Targeting of the MRN Complex. *Cancers*, **14**, 5278. <https://doi.org/10.3390/cancers14215278>
- [41] Couch, F.B., Bansbach, C.E., Driscoll, R., Luzwick, J.W., Glick, G.G., Bétous, R., *et al.* (2013) ATR Phosphorylates Smarcal1 to Prevent Replication Fork Collapse. *Genes & Development*, **27**, 1610-1623. <https://doi.org/10.1101/gad.214080.113>
- [42] Kupculak, M., Bai, F., Luo, Q., Yoshikawa, Y., Lopez-Martinez, D., Xu, H., *et al.* (2023) Phosphorylation by ATR Triggers FANCD2 Chromatin Loading and Activates the Fanconi Anemia Pathway. *Cell Reports*, **42**, Article 112721. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112721>
- [43] Huang, X., You, L., Nepovimova, E., Psotka, M., Malinak, D., Valko, M., *et al.* (2023) Inhibitors of Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) and Phosphoinositide 3-Kinase-Related Protein Kinase Family (PIKK). *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **38**, Article 2237209. <https://doi.org/10.1080/14756366.2023.2237209>
- [44] Zenke, F.T., Zimmermann, A., Sirrenberg, C., Dahmen, H., Kirkin, V., Pehl, U., *et al.* (2020) Pharmacologic Inhibitor of DNA-PK, M3814, Potentiates Radiotherapy and Regresses Human Tumors in Mouse Models. *Molecular Cancer Therapeutics*, **19**, 1091-1101. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-19-0734>
- [45] Romesser, P.B., Capdevila, J., Garcia-Carbonero, R., Philip, T., Fernandez Martos, C., Tuli, R., *et al.* (2024) A Phase Ib Study of the DNA-PK Inhibitor Peposertib Combined with Neoadjuvant Chemoradiation in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Clinical Cancer Research*, **30**, 695-702. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-1129>
- [46] Wise, H.C., Iyer, G.V., Moore, K., Temkin, S.M., Gordon, S., Aghajanian, C., *et al.* (2019) Activity of M3814, an Oral DNA-PK Inhibitor, in Combination with Topoisomerase II Inhibitors in Ovarian Cancer Models. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 18882. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54796-6>
- [47] Lee, S., Kim, J., Jeong, E. and Myung, K. (2025) DNA Damage Response Inhibitors in Cancer Therapy: Mechanisms, Clinical Development, and Combination Strategies. *DNA Repair*, **153**, Article 103887. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2025.103887>
- [48] Soleimani, R., Heytens, E., Darzynkiewicz, Z. and Oktay, K. (2011) Mechanisms of Chemotherapy-Induced Human Ovarian Aging: Double Strand DNA Breaks and Microvascular Compromise. *Aging*, **3**, 782-793. <https://doi.org/10.18632/aging.100363>
- [49] Kim, S., Nair, D.M., Romero, M., Serna, V.A., Koleske, A.J., Woodruff, T.K., *et al.* (2019) Transient Inhibition of P53 Homologs Protects Ovarian Function from Two Distinct Apoptotic Pathways Triggered by Anticancer Therapies. *Cell Death & Differentiation*, **26**, 502-515. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0151-2>
- [50] Gorecki, L., Andrs, M., Rezacova, M. and Korabecny, J. (2020) Discovery of ATR Kinase Inhibitor Berzosertib (VX-970, M6620): Clinical Candidate for Cancer Therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, **210**, Article 107518. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107518>
- [51] Ngoi, N.Y.L., Pilié, P.G., McGrail, D.J., Zimmermann, M., Schlacher, K. and Yap, T.A. (2024) Targeting ATR in Patients with Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **21**, 278-293. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00863-5>
- [52] Pacheco, S., Maldonado-Linares, A., Garcia-Caldés, M. and Roig, I. (2019) ATR Function Is Indispensable to Allow Proper Mammalian Follicle Development. *Chromosoma*, **128**, 489-500. <https://doi.org/10.1007/s00412-019-00723-7>
- [53] Haciefendi, A. and Guney Eskiler, G. (2023) The Suppression of ATR/CHK1 Pathway by Elimusertib ATR Inhibitor in Triple Negative Breast Cancer Cells. *American Journal of Translational Research*, **15**, 4902-4911.