

我国科学家发现肿瘤发生中磷酸酶底物特异性调控新机制

日期 2014-02-24 来源：医学科学部 作者：俞文华 朱虹 李萃 江虎军 【大】 【中】 【小】 【打印】 【关闭】

清华大学医学院常智杰教授课题组和上海交通大学医学院健康科学研究所秦樾研究员课题组于2014年2月12号在《Molecular Cell》在线合作发表了题为“GdX/UBL4A Specifically Stabilizes the TC45/STAT3 Association and Promotes Dephosphorylation of STAT3 to Repress Tumorigenesis”的研究论文。

对于信号转导与转录激活因子3（STAT3）信号通路的调控一直是肿瘤领域研究的热点。STAT3在多种肿瘤中都处于持续磷酸化激活的状态。而对激活的STAT3起直接负调控作用的是酪氨酸磷酸酶。与一般酶具有高度的底物特异性不同，酪氨酸磷酸酶的特异性比较差，同一种酪氨酸磷酸酶往往可以作用于不同的底物，例如，磷酸酶TC45可以作用于STAT家族的不同成员。体内磷酸酶发挥作用时其识别底物的分子机制一直不清。本研究发现一个X染色体连锁的管家基因编码的蛋白产物GdX决定了TC45作用于STAT3的特异性。GdX特异地将TC45带到激活的STAT3上，实现STAT3的去磷酸化。进一步的功能性研究发现，GdX可以抑制肿瘤细胞的增殖及迁移能力，*GdX*基因敲除小鼠加速了AOM/DSS诱导的炎症相关的结肠癌的发生发展。因此，GdX有可能作为一个新的肿瘤抑制因子。此研究提出了磷酸酶作用于特定底物的一种新机制，认为GdX是一种新的肿瘤抑制因子，对靶向STAT3持续激活的肿瘤治疗提供新的靶点及理论依据。

这一研究成果得到了国家自然科学基金重点项目(81230044)和面上项目81372167, 30871286, 31071225等的联合资助。本研究是继常智杰教授课题组2012年在国际著名杂志《Cancer Cell》上发表论文后的又一重要发现。