



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展,  
率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



官方微博



官方微信

首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

## 研究发现新型MST-MOB复合物调控Hippo通路及胰腺癌的作用机制

文章来源: 上海生命科学研究院 发布时间: 2018-09-28 【字号: 小 中 大】

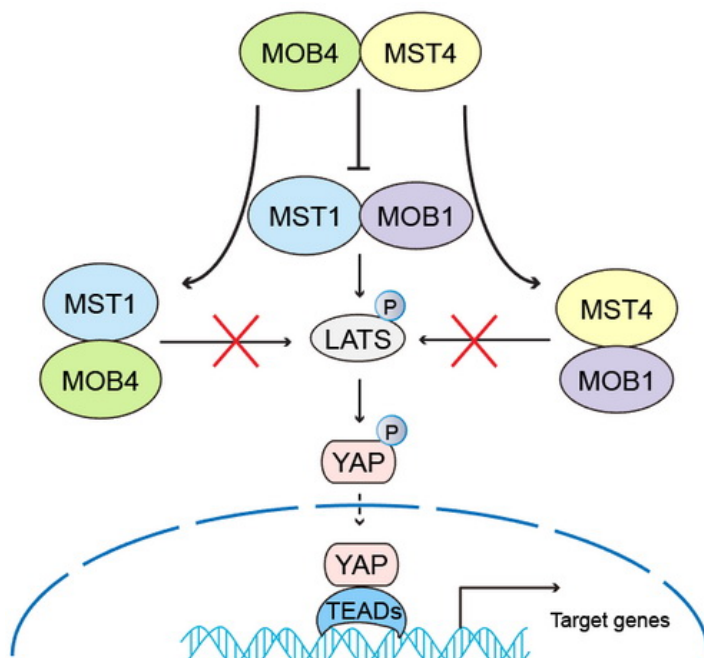
我要分享

8月2日, 国际学术期刊Journal of Biological Chemistry 在线发表了中国科学院生物化学与细胞生物学研究所周兆才研究组的最新科研成果“The MST4-MOB4 complex disrupts the MST1-MOB1 complex in the Hippo-YAP pathway and plays a pro-oncogenic role in pancreatic cancer”。该研究解析了MST-MOB蛋白间保守的相互作用模式, 并揭示了MST4-MOB4复合物与MST1-MOB1复合物拮抗调控胰腺癌的作用机制。

Hippo信号通路在进化上高度保守, 参与调控器官大小、组织稳态以及再生等多种生理过程, 并与肿瘤发生发展等病理过程密切相关; 而MOB1与MST1/2激酶的结合对于Hippo通路的信号转导至关重要。研究表明, 除MOB1之外, MOB3A/B/C也可以与MST1结合, 并参与调控多形性胶质母细胞瘤。然而, 目前并未系统研究不同MST激酶与MOB蛋白之间的相互作用。对于是否存在其他MST-MOB复合物, 以及对Hippo信号通路及肿瘤发生的潜在调控效应, 尚不清楚。

周兆才研究组长期致力于研究肿瘤发生及免疫应答的分子细胞信号机制, 探究了Hippo通路调控胃肠道肿瘤的功能与机制(Cancer Cell 2014; Cell Research 2014; Oncogene 2017; Journal of Experimental Medicine 2018), 并围绕MST4蛋白激酶取得了一系列研究进展, 解析了MST4激酶及其与调节因子MO25和CCM3等形成复合物的结构与功能(Structure, 2013a; Structure, 2013b), 揭示了MST4通过磷酸化关键信号分子TRAF6而动态调节巨噬细胞炎症反应的作用机制(Nature Immunology, 2015)。在此基础上, 该研究综合运用生化结构与细胞生物学技术方法, 系统研究了MST和MOB蛋白之间的相互作用, 发现了两类蛋白之间保守的结合模式, 并重点探究了MST4-MOB4与MST1-MOB1之间的结构与功能差异。该研究发现, MST4和MOB4能够以磷酸化依赖性的方式结合, 而且MST4-MOB4复合物的整体结构与之前报道的MST2-MOB1复合物的结构类似。然而, 与MST1-MOB1复合物的抑癌作用相反, MST4-MOB4复合物可以促进胰腺癌细胞PANC-1的增殖和迁移。由于两种复合物相互作用界面上的关键氨基酸十分保守, 因而MST4和MOB4可以通过竞争性结合的方式干扰MST1-MOB1复合物的组装, 从而影响其激酶活性, 导致下游YAP活性增强。这项研究表明进化过程中结构保守的MST-MOB复合物最终演化出不同的生物学功能, 为进一步深入理解Hippo通路在肿瘤发生发展中的作用机制提供了新的角度。值得注意的是, MST4是否能以其他方式调控Hippo信号通路, 未来仍然需要进一步研究。

该研究得到中科院战略性科技先导专项、国家科技部重点研发计划、国家自然科学基金委杰出青年基金、中科院青年创新促进会和中国博士后科学基金会的经费资助。上海光源BL19U1线站在实验数据收集集中提供了支持与帮助, 生化与细胞所细胞生物学平台、分子生物学平台也提供了支持。



### 热点新闻

#### 中科院召开警示教育大会

中科院第34期所局级领导人员上岗班开班  
第二届《中国科学》和《科学通报》理事...  
中科院卓越创新中心建设工作交流研讨会召开  
国科大教授李佩先生塑像揭幕  
我国成功发射两颗北斗三号全球组网卫星

### 视频推荐



【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【朝闻天下】“吴文俊人工智能科学技术奖”揭晓: 首次评出人工智能最高成就奖

### 专题推荐



(责任编辑: 叶瑞优)



© 1996 - 2018 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们

地址: 北京市三里河路52号 邮编: 100864