蛋白质液液相分离致人类发育性疾病新机制揭示

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/11352.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

蛋白质液液相分离致人类发育性疾病新机制揭示。为什么努南综合征、豹皮综合征这两个由不同类别的基因突变导致的疾病，却存在极其相似的临床症状？我国科学家一项最新研究成果揭开了这个科学界长期以来的未解之迷。

中科院上海有机所生物与化学交叉研究中心研究员朱继东与研究员刘聪团队合作首次发现了非受体酪氨酸磷酸酶SHP2在人类发育性疾病如努南综合症和豹皮综合症中的基因突变能够导致SHP2蛋白的异常液液相分离，并将野生型SHP2蛋白招募至相分离体系中，激活SHP2的磷酸酶活性和下游的MAPK信号通路，解答了为何努南综合症和豹皮综合症中不同类别的SHP2突变却导致相似临床表型的分子机制，并为小分子药物治疗与SHP2突变相关的人类疾病提供了新的治疗策略。相关研究成果9月30日在线发表于《细胞》。

中科院上海有机所生物与化学交叉研究中心成立于2012年，秉承生物与化学交叉研究的理念，以揭示人类重大疾病的致病机理为目标。应对‘卡脖子清单’，在生物医药领域，我们的科研清单是聚焦会给我们国民经济发展会带来沉重负担的、会威胁国民生命健康的重大疾病（包括神经退行性疾病、肿瘤等），发现原创的药物靶标和治疗药物，这项工作正是遵循这个方向开展的。中科院上海有机所生物与化学交叉研究中心负责人如是说。

生物大分子的液液相分离是近几年来生命科学领域突破性的发展方向。研究表明，蛋白质相分离广泛存在于细胞中，驱动多种重要的生物学功能。液液相分离不仅在生理过程中扮演着重要角色，也与人类多种重大疾病的病理过程密切相关，包括肿瘤，自身免疫性疾病，和神经退行性疾病等。

非受体酪氨酸磷酸酶SHP2在RAS/MAPK信号通路传导中起关键作用。SHP2蛋白的突变与多种人类疾病有关，包括50%的努南综合症和90%的豹皮综合症患者都携带SHP2的胚系杂合突变。SHP2磷酸酶活性受其自身构象变化调节，当蛋白处于关闭状态，磷酸酶活性被抑制；当蛋白处于打开状态，磷酸酶活性被激活。努南综合症中的SHP2突变使SHP2处于打开的构象，导致SHP2酶活性被激活。而豹皮综合症中的突变位于SHP2催化结构域上,使SHP2磷酸酶功能失去活性。

奇怪的是，努南综合症和豹皮综合症两种发育障碍的患者却有着极其相似的临床症状。为什么酶活性缺失的SHP2突变与酶活性增强的SHP2突变会导致临床表型相似的疾病？

为了找到答案，朱继东和刘聪联合开展研究。刘聪研究组长期聚焦蛋白质的相分离与人类重大疾病研究，我的研究组致力于SHP2为核心的重要疾病的致病机理研究以及药物研发。朱继东向《中国科学报》告诉记者，我们的合作成果非常完美地结合了彼此的研究优势。

历经两年联合攻关，团队首次发现，在努南综合症和豹皮综合症中存在的SHP2突变，都能够促进SHP2蛋白在体外和细胞中发生异常的液液相分离。

研究显示，突变的SHP2蛋白相分离是由磷酸酶催化结构域表面电荷的静电相互作用介导，并且SHP2相分离的能力受蛋白的构象变化调控。更重要的是，SHP2突变体的相分离对于RAS-MAPK通路的活化是至关重要的，SHP2突变体所形成的相分离能够招募野生型的SHP2蛋白，在局部提高酶浓度，促进SHP2磷酸酶功能，从而激活MAPK信号通路。

研究结果首次揭示了磷酸酶蛋白能够发生相分离现象，表明相分离可能是细胞调节磷酸酶活性的一个重要调控方式；基因突变可直接改变蛋白的相分离能力，进而改变蛋白功能、导致人类疾病的发生。

同时，研究发现SHP2变构抑制剂ET070通过将SHP2蛋白锁定在关闭构象，抑制SHP2突变蛋白的相分离能力，为小分子药物调控磷酸酶功能和相关疾病治疗提供了新的策略。SHP2变构抑制剂ET070是与我们合作的一家生物医药公司开发的，该化合物具有优秀的体外和体内活性。通过将基础科研与产业相结合，加速我国生物医药的突破和发展，也是我们交叉中心的一个重要发展方向。 朱继东解释道。

专家认为，该成果首次发现了酶的相分离异常调控在人类发育性疾病中起到重要的作用。提出了通过小分子调节蛋白质分相来靶向蛋白功能，为治疗相关疾病提供理论基础，有助于开发治疗这类疾病的小分子药物，为患者带来曙光。（来源：中国科学报社 何静）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.002

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：朱继东等 来源：《细胞》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发