
研究发现新型MST-MOB复合物调控Hippo通路与胰腺癌的作用机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/2334.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！

研究发现新型MST-

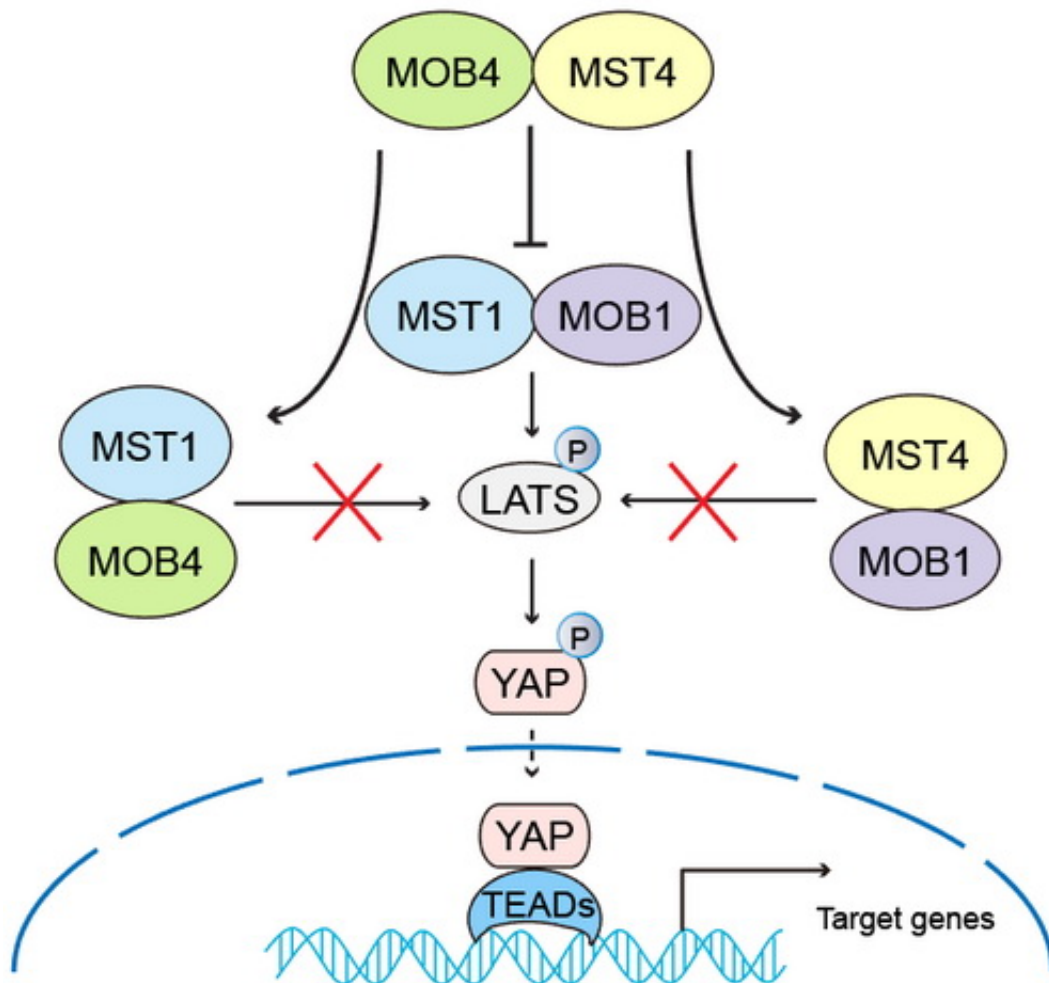
MOB复合物调控Hippo通路与胰腺癌的作用机制。8月2日，国际学术期刊Journal of Biological Chemistry在线发表了中国科学院生物化学与细胞生物学研究所周兆才研究组的最新科研成果“ The MST4 – MOB4 complex disrupts the MST1 – MOB1 complex in the Hippo – YAP pathway and plays a pro-oncogenic role in pancreatic cancer ”。该研究解析了MST-MOB蛋白间保守的相互作用模式，并揭示了MST4-MOB4复合物与MST1-MOB1复合物相拮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 Cell2014;Cell Research2014;Oncogene2017;Journal of Experimental Medicine2018)，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MST1/2-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。



MST4通过MST-MOB复合物组装调控Hippo-YAP信号

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](https://www.iikx.com)转发