
Life Med 松阳洲马文宾周志芬揭示NME1组氨酸磷酸化调控Hippo信号通路的新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/42612.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！

Life Med

松阳洲马文宾周志芬揭示NME1组氨酸磷酸化调控Hippo信号通路的新机制。论文标题：Histidine phosphorylation of NME1 regulates the Hippo pathway via the ARHGAP17 – CDC42 – cytoskeleton axis

期刊：Life Medicine

作者：Xian Liu, Zhongnan Chen, Jianxi Zhu, Shengcheng Deng, Zhifen Zhou, Wenbin Ma, Zhou Songyang Author Notes

发表时间：12 March 2026

DOI：10.1093/lifemedi/lnag002

微信链接：点击此处阅读微信文章



蛋白质磷酸化是最常见、最重要的翻译后修饰之一，在细胞的信号转导、增殖、分化和代谢等生命过程中发挥着不可替代的调控作用。长期以来，研究高度集中于相对稳定的丝/苏/酪氨酸O-磷酸化，而发生在组氨酸等残基上的N-磷酸化因磷酸胺键对热和酸高度敏感、检测困难，研究进展极为缓慢，其在哺乳动物细胞中的调控功能和生物学意义长期未被充分理解，被称为被遗忘的磷酸化修饰。

NME1（又称NM23-H1）是首个被鉴定的人类转移抑制基因。NME1兼具核苷二磷酸激酶（NDPK）和组氨酸蛋白激酶活性，其自身能够在组氨酸残基（主要是第118位组氨酸）上发生自磷酸化。该位点的自磷酸化被认为与其抑制肿瘤转移的功能密切相关，但下游信号机制长期不清。与此同时，Hippo通路作为调控器官大小、细胞增殖和肿瘤发生的关键通路，其核心MST1/2-LATS1/2激酶级联可通过磷酸化YAP/TAZ抑制其入核转录活性。细胞骨架动态和小Rho GTPase，尤其是CDC42，已被认为是Hippo通路的重要上游调控因素。因此，NME1的组氨酸磷酸化是否通过细胞骨架相关机制调控Hippo信号，成为一个值得深入探索的问题。

OXFORD
ACADEMIC



Life Medicine



Higher Education Press

JOURNAL ARTICLE

Histidine phosphorylation of NME1 regulates the Hippo pathway via the ARHGAP17–CDC42–cytoskeleton axis

Xian Liu, Zhongnan Chen, Jianxi Zhu, Shengcheng Deng, Zhifen Zhou ✉, Wenbin Ma ✉, Zhou Songyang ✉ Author Notes

Life Medicine, Volume 5, Issue 1, January 2026, lnag002,

<https://doi.org/10.1093/lifemedi/lnag002>

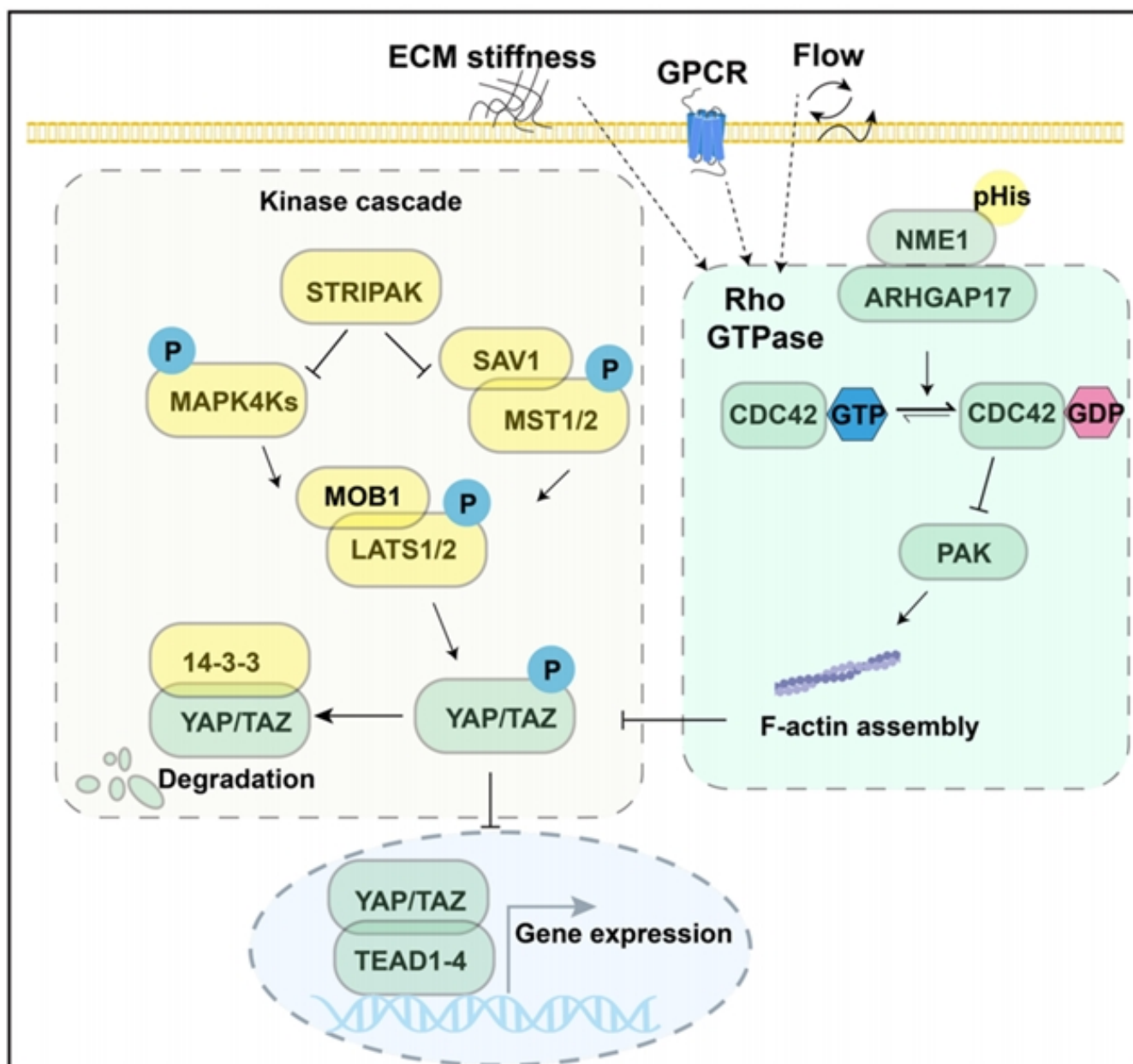
2026年3月，中山大学生命科学学院松阳洲课题组与海南医科大学海南省医学科学院、中山大学孙逸仙纪念医院合作在Life Medicine杂志在线发表了题为Histidine phosphorylation of NME1 regulates the Hippo pathway via the ARHGAP17 – CDC42 – cytoskeleton axis的研究论文。该研究首次揭示了NME1依赖组氨酸磷酸化调控Hippo通路的新机制，为理解NME1抑制肿瘤转移和参与发育调控提供了新的分子依据。

为系统鉴定NME1的组氨酸磷酸化依赖性互作蛋白，研究人员采用PhastID邻近标记技术，在HEK 293T细胞中分别获取了野生型NME1（Ph-NME1）和激酶失活突变体NME1-H143F（Ph-H143F；该位点对应经典短转录本中的H118）的邻近蛋白质组。差异比较发现，Ph-NME1互作组中显著富集了肌动蛋白细胞骨架组织和Hippo信号相关通路，STK38、STK4、STK24等Hippo通路组分在Ph-NME1组中显著上调。

接下来，研究人员构建了NME1敲低的HEK293T细胞系，发现NME1敲低显著降低了YAP1 Ser127磷酸化，而总YAP1水平不变；免疫荧光显示YAP1发生核转位，qPCR进一步证实YAP1靶基因CTGF和CYR61的mRNA水平显著升高。这些结果表明NME1缺失会抑制Hippo信号并激活YAP1。更重要的是，回补野生型NME1能够恢复YAP1的磷酸化和细胞质定位，而激酶失活突变体NME1-H143F不能挽救该表型，说明NME1对Hippo通路的调控依赖其组氨酸磷酸化活性。

在上述PhastID数据中，研究人员进一步锁定了ARHGAP17这一CDC42特异性RhoGAP作为潜在下游效应器。AlphaFold2结构预测提示，NME1的H143位点可能与ARHGAP17的T879形成氢键。免疫共沉淀实验显示，ARHGAP17可与野生型NME1结合，而与NME1-H143F突变体的互作明显减弱，表明NME1组氨酸磷酸化有助于稳定其与ARHGAP17的结合。体外激酶实验显示NME1不能直接磷酸化ARHGAP17，说明ARHGAP17是互作蛋白而非底物。功能实验进一步证明，在NME1敲低细胞中过表达ARHGAP17可提高YAP1磷酸化水平，并促进YAP1在细胞质中的滞留，部分挽救了NME1缺失造成的Hippo信号异常。

进一步分析显示，NME1互作组中还富集了CDC42信号通路。研究人员通过His-PBD pull-down检测CDC42-GTP（活性形式）的水平，证实该NME1可通过ARHGAP17影响CDC42的GTP/GDP循环。过表达组成型活性CDC42-G12V可降低p-YAP1水平，提示CDC42异常激活能够影响Hippo信号输出，并参与NME1缺失后的YAP1激活过程。



总体而言，该研究建立了一条从NME1组氨酸磷酸化到Hippo信号调控的机制链条：NME1组氨酸磷酸化促进其与ARHGAP17结合，ARHGAP17调控CDC42活性，进而影响细胞骨架动态和YAP1磷酸化状态。由此，研究人员提出了NME1 – ARHGAP17 – CDC42 – 细胞骨架 – Hippo信号调控轴，将NME1从经转移抑制因子进一步拓展为Hippo通路的上游调控因子。该发现不仅为理解NME1抑制肿瘤转移的分子机制提供了新的解释，也为靶向NME1-Hippo轴的潜在治疗策略开发提供了理论基础。

中山大学生命科学学院抗衰老研究中心松阳洲教授、马文宾教授以及海南医科大学海南省医学科学院周志芬助理研究员为本文的共同通讯作者，中山大学生命科学学院博士生刘贤为本文的第一作者。该研究得到了科技部国家重点研发计划的经费支持。

英文全文链接：

<https://doi.org/10.1093/lifemedi/lnag002>

引用本文：

Xian Liu, Zhongnan Chen, Jianxi Zhu, Shengcheng Deng, Zhifen Zhou, Wenbin Ma, Zhou Songyang, Histidine phosphorylation of NME1 regulates the Hippo pathway via the ARHGAP17 – CDC42 – cytoskeleton axis, Life Medicine, Volume 5, Issue 1, January 2026, lnag002, <https://doi.org/10.1093/lifemedi/lnag002>

作者简介

松阳洲

中山大学生命科学学院

松阳洲，中山大学生命科学学院教授，广州市抗衰老重点实验室主任，海南医科大学特聘研究员，973项目和国家重点研发计划项目首席科学家，曾任中山大学生命科学学院院长、美国贝勒医学院终身讲席教授。松阳教授长期聚焦衰老机制研究，迄今已在Nature, Science, Cell等国际知名杂志上发表论文200多篇，总引用次数超过25000次，H-index为74。入选2026年时代周刊全球健康领域最具影响力的100人（TIME100health）。2022年度ELSEVIER颁布的全球顶尖科学家排名生命科学领域华裔科学家前100名，曾荣获Scientist报年度最佳论文奖和Cell杂志30年最佳30篇文章奖。

马文宾

中山大学生命科学学院



马文宾，中山大学生命科学学院教授、长期致力于端粒、干细胞及衰老相关机制研究，在Mol Cell，Cell Research，cell reports等期刊发表SCI 论文 70 余篇，总引用次数超过4000次。主持科技部国家重大科学研究计划课题和国家自然科学基金项目累计超过10项。

周志芬

海南医科大学海南省医学科学院



周志芬，海南医科大学海南省医学科学院助理研究员，研究工作主要致力于肿瘤与衰老相关分子机制研究，聚焦乳腺癌发生与转移机制、相分离、DNA复制与损伤修复等方向。近年来在Cancer

Research、iScience、Life Medicine等期刊以第一作者或通讯作者发表多篇研究论文。

来源：Life Medicine

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