



Science: 重大发现! 揭示LZTR1突变导致一系列人类疾病机制

发布时间: 2018-11-19 10:14:49 分享到:

鸟苷三磷酸酶RAS发生的突变引发了许多最具侵袭性的肿瘤, 寻找这些蛋白的药理学抑制剂已成为一个首要的问题。

在一项新的研究中, 来自比利时弗兰德生物技术研究所 (VIB) 和鲁汶大学 (KU Leuven) 的研究人员鉴定出LZTR1是RAS通路的一个进化上的保守组分。相关研究结果于2018年11月15日在线发表在Science期刊上, 论文标题为“Mutations in LZTR1 drive human disease by dysregulating RAS ubiquitination”。论文通信作者为VIB- KU Leuven癌症生物学中心的Anna Sablina教授。

REPORT

Mutations in LZTR1 drive human disease by dysregulating RAS ubiquitination

M. Stekliv^{1,2,*}, S. Pandolfi^{1,2,*}, M. F. Baietti^{1,2,*}, A. Batiuk^{1,2}, P. Carai³, P. Najm^{1,2}, M. Zhang⁴, H. Jang⁴, F. Renzi^{1,2}, Y. Cai^{1,2}, L. Abbasi Asbagh^{1,2}, T. Pastor^{1,2}, M. De Troyer^{1,2}, M. Simicek^{1,2}, E. Radaelli⁵, H. Brems⁵, E. Legius⁵, J. Tavernier^{6,7}, K. Gevaert^{6,7}, F. Impens⁸, L. Messiaen^{5,9}, R. Nussinov^{4,10}, S. Heymans^{3,11,12}, S. Eyckerman^{6,7}, A. A. Sablina^{1,2,*}

¹VIB-KU Leuven Center for Cancer Biology, VIB, 3000 Leuven, Belgium.

²Department of Oncology, KU Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium.

³Department of Cardiovascular Sciences, Centre for Molecular and Vascular Biology, KU Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium.

⁴Cancer and Inflammation Program, Leidos Biomedical Research, Inc., Frederick National Laboratory for Cancer Research, National Cancer Institute at Frederick, Frederick, MD 21702, USA.

⁵Department of Human Genetics, KU Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium.

⁶VIB Medical Biotechnology Center, Albert Baertsoenkaai 3, 9000 Ghent, Belgium.

⁷Department of Biochemistry, Ghent University, Albert Baertsoenkaai 3, 9000 Ghent, Belgium.

⁸VIB Proteomics Core, Albert Baertsoenkaai 3, 9000 Ghent, Belgium.

⁹Department of Genetics, University of Alabama, Birmingham, AL 35294, USA.

¹⁰Department of Human Molecular Genetics and Biochemistry, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv 69978, Israel.

¹¹Department of Cardiology, CARIM School for Cardiovascular Diseases Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, Netherlands.

¹²The Netherlands Heart Institute, NHI, Utrecht, Netherlands.

*Corresponding author. Email: anna.sablina@kuleuven.vib.be

*† These authors equally contributed to this work.

- Hide authors and affiliations

Science 15 Nov 2018: eaa7607

DOI: 10.1126/science.aaa7607

多项遗传学研究都已指出LZTR1在诸如努南综合征 (Noonan Syndrome, 一种遗传疾病)、肝癌、儿童癌症和神经鞘瘤 (Schwannoma, 一种影响神经的良性肿瘤) 之类的一系列人类疾病中发挥着作用。

在这项新的研究中, 这些研究人员发现LZTR1作为CUL3泛素连接酶复合物的一部分, 介导泛素偶联到RAS蛋白上。这种偶联降低将RAS蛋白招募到细胞膜上, 因而降低它的激活和下游信号转导。

他们还发现小鼠中的LZTR1单倍剂量不足 (haploinsufficiency) 可重现努南综合征表型; 施旺细胞中的LZTR1缺失促进去分化和增殖。通过捕获来自完整的哺乳动物细胞的LZTR1复合物, 他们鉴定出RAS是LZTR1-CUL3复合物的底物。通过泛素化组 (ubiquitome) 分析, 他们发现LZTR1缺失可取消Ras蛋白在170位点上发生的泛素化。LZTR1发生的致病性突变要么破坏LZTR1-CUL3复合物形成, 要么破坏它与RAS蛋白之间的相互作用。通过LZTR1介导的泛素化对RAS蛋白进行调节解释了LZTR1在人类疾病中的作用。

Sablina说, “尽管人们为了描述RAS蛋白的特征付出了持续而又详尽的努力, 但是LZTR1是第一个与人类疾病有关的新型RAS调节剂, 它是在几年前被鉴定出来的。当然, 如果没有来自比利时鲁汶大学医院 (UZ Leuven)、VIB-UGent医疗生物技术中心、弗雷德里克国家癌症研究所和阿拉巴马大学的合作者的帮助, 这是不可能做到的。我们希望发现这种关于RAS调节的替代机制将导致人们开发出治疗RAS驱动疾病的新型治疗方法。”

来源: 生物谷