

疾病机制——激酶失控

受体酪氨酸激酶的致病突变通过解离一种抑制受体酪氨酸激酶活性的“刹车分子”，从而可以导致不同的癌症。



众

多不同的人类的癌症和疾病都是由于具有活性的受体酪氨酸激酶突变引起的。在《分子细胞》

(Molecular Cell) 上的报道中，陈和他的同事们已经阐述了这种抑制受体酪氨酸激酶活性的“刹车分子”是由三个亚基构成的。导致受体酪氨酸激酶活性增加的致病性突变直接的或者是间接的解离了这种“刹车机制”。

先前在RTK成纤维细胞生长因子受体-2 (FGFR-2) 中，经过耐心的筛选已经发现了一些致病的突变。通过测量多个致病性FGFR2突变在体内的激酶活性，陈和他的同事们发现这些突变赋予了环——自磷酸化和多肽底物磷酸化作用更高的激活率。

为了探明为什么会是这样，作者研究了野生型FGFR2的激酶结构域的结构，包括去磷酸化和自磷酸化的两种形式。重要的是，紧接着自磷酸化，激酶结构域的N-末端突起部位向里面旋转，朝着C-末端突起的方向。另外，一个三联体残基(E565、N549、K641)形成了一个由氢键结合的，并且存在于去磷酸化的FGFR2（而不是自磷酸化了的FGFR2）的激酶铰链区的结构网络。作者认为这个氢键网络的作用就是作为一个“刹车分子”用来抑制N-末端的旋转，因此可以保持激酶处于一个自抑制的状态。

为了证实这个发现，作者又确定了7个去磷酸化的致病性的突变FGFR2K的结构，其中有5个都是在E565、N549或者K641中产生突变的。事实上，这些亚基的突变直接解离了网络结构。而且，另外两个突变是通过大范围的变构效应来间接的解离网络结构，其中要牵涉到A-loop和C螺旋调节区域。

重要的是，这三个构成刹车分子的亚基在所有的FGFRs和其他的RTKs中都是保守的——包括来源于血小板生长因子受体和血管内皮生长因子受体，并且追溯过往的晶体结构分析揭示了同样的具有抑制效应的氢键结合网络也存在于许多RTKs。这样，这种分子刹车代表了大多数RTK调节的保守机制。致病性的突变解离了这种刹车分子并且使得RTKs更容易采用他们的活化形式。一个遭到破坏的刹车分子能否被修复从而使疾病的致病过程变慢还有待于证实。

参考文献

[1]Chen, H. et al. A molecular brake in the kinase hinge region regulates the activity of receptor tyrosine kinases. Mol. Cell 27, 717-730 (2007)

原文检索: <http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200711/nrm2280.html?>

付留春 编译