

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.048

蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-2 与疾病的相关性研究进展 *

李 辉¹ 王曙辰¹ 李庆腊² 宋玉文² 刘晓谦^{2Δ}

(1 哈尔滨二四二医院神经外科 黑龙江 哈尔滨 150066;

2 哈尔滨医科大学第四附属医院神经外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 蛋白酪氨酸磷酸酶家族由 130 多种蛋白酪氨酸磷酸酶组成, 它们和蛋白质酪氨酸激酶家族一起调控蛋白质中酪氨酸残基的磷酸化以及去磷酸化的动态平衡, 它们的活性直接决定细胞内蛋白质的磷酸化水平的高低。SHP-2 是蛋白酪氨酸磷酸酶家族的一员, 在各种细胞和组织中均有广泛的表达, 参与多个信号传导通路, 介导细胞的生长、分化、迁移、粘附及凋亡等。SHP-2 的表达异常会导致多种疾病的产生, 但是相关综述较少, 同时未见文献报道其在胶质瘤中的作用, 因此本文简要介绍 SHP-2 的结构、功能、信号传导, 并阐述了 SHP-2 与常见疾病的关系。

关键词: 蛋白酪氨酸磷酸酶; 磷酸化; 去磷酸化; 疾病

中图分类号: Q591; Q75 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)08-1595-03

The Development of Protein-tyrosine Phosphatase SHP-2 and Correlated Diseases*

LI Hui¹, WANG Shu-chen¹, LI Qing-la², SONG Yu-wen², LIU Xiao-qian^{2Δ}

(1 The neuro-surgery department, Harbin 242 Hospital, Harbin, Heilongjiang, 150066, China;

2 The neuro-surgery department, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Protein-Tyrosine Phosphatase (PTPs) Family is constructed by more than 130 protein-tyrosine phosphatases, and could work together with protein-tyrosine kinase to modulate of phosphorylation and dephosphorylation balancing of tyrosine residue of proteins. Their activities affect the phosphorylation level of cellular proteins directly. SHP-2 is a member of PTPs Family, expressed extensively in cells and tissues. SHP-2 is involved in several cell signal pathways, as well as inducing cell proliferation, differentiation, migration, adhesion and apoptosis. The abnormality of SHP-2 would result in many disorders and disease, but the related review is less. At the same time, the literature that reported its role in the glioma has not been found. So this article reviewed the structure, functions, cell signal transduction of SHP-2, as well as the diseases which are induced by SHP-2 dysfunction.

Key words: Protein-Tyrosine Phosphatase; Phosphorylation; Dephosphorylation; Disease

Chinese Library Classification(CLC): Q591; Q75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)08-1595-03

前言

细胞的生长、有丝分裂、侵袭、粘附、以及凋亡等生理功能均与胞内信号的传导有着密不可分的关系。其中在细胞信号转导的过程中, DNA 双链中的氨基酸残基的磷酸化以及去磷酸化是关键部分, 这里的氨基酸主要指酪氨酸。在细胞的生理功能中, 酪氨酸的磷酸化以及去磷酸化形成一个动态的平衡, 这一平衡是由蛋白质酪氨酸激酶 (Protein tyrosine kinases, PTKs) 和蛋白质酪氨酸磷酸酶 (Protein tyrosine Phosphatases, PTPs) 共同参与调节达到的^[1]。世界上第一个蛋白质酪氨酸磷酸酶是在 1988 年被分离出来, 到今天为止已经过去了 25 年, 在这 25 年中人们又陆续发现了 130 多种蛋白酪氨酸磷酸酶, 这些酶类具有相同的催化活性, 所以人们将这些酶类称之为蛋白酪氨酸磷酸酶家族 (protein tyrosine phosphatases, PTPase)^[2]。这些特异性

的酪氨酸磷酸酶维护着机体的健康, 如果它们的功能异常或缺失就可以引起人类各种不同的疾病, 甚至肿瘤。其中, SHP-2 就是 PTPase 中的一分子, 作为整个细胞信号传导过程中的下游信号靶标分子, 接受细胞因子和胞外刺激因素的作用, 并在各种细胞和组织中均有广泛的表达, 参与调节许多重要的细胞生命活动。现对这种蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-2 的结构与功能特点、信号转导过程、生物学作用机制以及其与临床疾病的关系等方面作一综述。

1 SHP-2 的分子结构及功能特点

1.1 SHP-2 的分子结构

SHP-2 隶属于蛋白酪氨酸磷酸酶家族, 在其分子结构中含有 SH2 功能结构域, 在上个世纪 90 年代几个实验小组通过克隆的方法发现, 并分别命名为 PTPID、sH-PTP3、sH-PTP2 以及

* 基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目面上项目 (D201140)

作者简介: 李辉 (1980-), 男, 硕士, 主治医师, 主要研究方向: 胶质瘤的诊治, E-mail: liuyedao80@163.com

Δ 通讯作者: 刘晓谦 (1960-), 男, 博士, 主任医师 胶质瘤的诊治, E-mail: liuxiaoqian@vip163.com

(收稿日期: 2014-08-29 接受日期: 2014-09-22)

Syp. PTPN11 基因定位于染色体 12q24.1, 编码蛋白质 SHP-2, 分子量 72kDa。SHP-2 含有 2 个 SH2 结构域[N-SH2(3~104)、C-SH2(112~216)], 其中一个结构域是 PTP 结构域, 具有催化功能; 另一结构域是由脯氨酸残基和酪氨酸残基组成, 具有结合功能^[9]。SHP-2 被外界条件激活后, 通过其结合位点连接到酪氨酸磷酸残基的结合位点上, 这样就激活了蛋白质酪氨酸磷酸酶, 激活的蛋白质酪氨酸激酶和蛋白质酪氨酸磷酸酶共同参与蛋白质的磷酸化和去磷酸化的动态平衡中来。

1.2 功能特点

N-SH2 功能域为一个高度保守的氨基酸基团, 该基团含有一个专一的磷酸酪氨酸结合位点。该基团的结合位点和酪氨酸激酶的催化基团通过两者分子内部的相互抑制作用而都处于钝化状态, 此时的酪氨酸磷酸酶不具有催化活性, 一旦与磷酸化状态的酪氨酸残基配体发生特异性的识别后, 其空间构型的改变将会导致蛋白酪氨酸激酶隐藏的催化结构域的活性位点暴露出来, 这样就会消除两者之间的相互抑制作用, 最终将发生由蛋白酪氨酸磷酸化所启动的信号转导过程中的一系列相互作用^[9], 进而引起包括肿瘤在内的多种疾病的发生。SH2 的结合位点和配体的结合激活磷酸酶, 因此推断它可能控制着细胞内 SHP-2 的两个重要生理功能: 调节催化底物反应速度以及酶与底物的结合程度。C-SH2 基团的功能特点可能是进一步加强磷酸酶与底物相互作用的特异性、专一性和紧密性, 而含有丰富的脯氨酸残基和酪氨酸磷酸化残基的尾巴段, 其功能目前尚不十分清楚。

2 SHP-2 与信号转导过程

SHP-2 在细胞信号转导过程中的所起到的细节问题还不是十分明了。多数研究者认为, SHP-2 在信号转导过程中的角色是一种适配子(adaptor molecule), 通过活化功能域的结合位点结合到酪氨酸磷酸残基的适配子受体上, 使酪氨酸达到磷酸化状态, 从而通过细胞内激活的磷脂酰肌醇 3- 激酶和促分裂原活性蛋白激酶这两条路径把细胞外的刺激信号传入细胞内, 蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-2 的生理功能就是增加外来刺激信号对细胞的作用^[9]。在大多数情况下, SHP-2 在 PTKs 受体的转导过程中是正向调节; 然而在某些情况下, SHP-2 在信号转导过程却是负向调节, 那么这就表明 SHP-2 在细胞的信号转导过程中起到双重作用^[9]。

SHP-2 参与 RAS-RAF-MAPK、JAK-STAT、ERK 及 PI3K 等多种信号转导通路的调节^[7], 但关于这些种信号转导过程的具体作用机制目前仍不十分清楚。不过现在已经达成共识的是 SHP-2 在信号转导过程中的下游信号分子包括 SHPS-1、PZR、Gab1 和 Gab2, 其中 Gab2 是 SHP-2 的主要结合对象^[8]; 与此同时, SHP-2 的上游信号分子包括白血病抑制因子、干扰素、促黑色素、促红细胞生成素、白介素 -2 和白介素 -6 等^[9]。总之, SHP-2 是在细胞质中广泛存在的一种蛋白酪氨酸磷酸酶^[10], 在很多种细胞和组织中均有表达并且参与多种细胞信号转导过程。

3 SHP-2 的生物学作用机制

3.1 SHP-2 与胚胎干细胞的生理功能

通过对细胞在体外的培养证实, SHP-2 调节着细胞的许多重要的生理功能。胚胎干细胞在适当的培养液中加入诱导剂, 经过一段时间的培养, 就会分化成造血干细胞系、成骨细胞系以及纤维细胞系等各种细胞系。Chan 等^[11]在研究中发现, 通过人为诱导因素促使 SHP-2 发生突变, 造血干细胞系的分化功能将会严重受阻, 并且前 T 和前 B 细胞的发育与成熟也同样不能正常进行。同时体内由突变 SHP-2 调控的胚胎干细胞发育而来的嵌合体小鼠在接下来的实验过程中则被发现不能发育形成肝脏系统。通过对造血干细胞的进一步研究证实, 纯合突变体胚胎中卵黄囊的造血功能也明显受到抑制。通过对剔除胚胎干细胞野生型 SHP-2 基因的小鼠的研究中发现, 在小鼠早期胚胎发育的过程中存在红系、粒系和淋巴细胞系等多个造血细胞系统发育障碍^[12]。在体内细胞存在 SHP-2 突变的嵌合体小鼠中有许多有意义的表型, 如因成骨细胞系的分化障碍而不能正常发育所造成的肢体畸形, 50% 的嵌合体小鼠具有开放性的眼睑表型等^[13]。大量事实表明, 由于 SHP-2 的突变, 胚胎干细胞的分化潜能将会被抑制, 与此同时即使已经完成早期分化阶段的细胞系也将停止继续分化。造成降低胚胎干细胞分化潜能的因素可能有两种情况, 其一缺失 SHP-2 结合位点的 gp130 突变导致胚胎干细胞失去了分化能力; 其二 SHP-2 负向调节抑制 LIF 诱导的胚胎干细胞分化。

3.2 SHP-2 与细胞的迁移和粘附

一些体内和体外实验研究表明蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-2 具有调控细胞分化、迁移、粘附和形成骨架结构等功能。Wang^[14]等在 MCF-7 乳腺癌细胞的研究中发现, 野生型 SHP-2 可以增加金属蛋白酶 MMP-1 和 MMP-9 的分泌, 过多的金属蛋白酶可破坏细胞外基底膜的完整性; 同时下调 E- 钙粘连蛋白的表达, 使细胞之间的连接性和细胞与基质之间的粘附性受到破坏, 进而为细胞的移动创造有利条件^[15]。同时, Tsutsumi 等^[16]对胃上皮细胞的研究结果表明, SHP-2 同样控制着粘着激酶在细胞迁移过程中磷酸化和去磷酸化的动态平衡。这说明 SHP-2 通过调控局部黏着激酶的磷酸化和去磷酸化来达到调控局部黏附性的目的, 进而控制细胞的迁移能力的大小。

4 SHP-2 的突变与疾病的关系

SHP-2 是信号转导过程中关键的调控因子, SHP-2 的异位表达、片段缺失和点突变都将导致 SHP-2 的突变, 继而引起人类疾病的发生。

4.1 Noonan 综合征(Noonan Syndrome, NS)

Noonan 综合征是一种常染色体显性遗传疾病, 在临床上比较罕见, 新生儿中发病率为 1/2,000-1/1,500, 其主要临床表现为身材矮小、智力发育迟缓、骨骼畸形并伴有先天性心脏病为特征的多发性先天畸形^[17]。2001 年 Tartaglia 等报道了第 1 个 Noonan 综合征基因 PTPN11, 该基因位于染色体 12q24.1, 其研究结果表明约有 50% 的 Noonan 综合征患者属于 PTPN11 突变所导致的 1 型 Noonan 综合征。

4.2 LEOPARD 综合征(LEOPARD syndrome, LS)

LS 又称为豹皮综合征, 该病以多发性黑痣、心电图异常、先天性心脏病、生殖系统异常、骨骼发育异常、神经性耳聋以及神经系统发育障碍等为主要临床表现。LS 几乎均是 PTPN11

基因突变所编码异常的 SHP-2 引起的。通过和 NS 的对比,研究发现这种突变使 SHP-2 的催化活性位点未能暴露,使 PTP 结构域催化基团的活性降低,负性调控 RAS /MARK 通路所导致^[18]。

4.3 青少年粒-单核细胞型白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)

SHP-2 在造血细胞中也呈高表达状态,参与白介素 3、白介素 5、促红细胞生成素和巨噬细胞集落刺激因子等的信号转导过程^[19],同时 SHP-2 也促进淋巴细胞的生长与分化,SHP-2 的缺陷可阻碍前 T 和前 B 细胞的发育与成熟。在大约 35% 的 JMML 患者中发现 SHP-2 存在突变点,如:T73I、G60R、D61Y、D61V、D61N、Y62D 及 E69K 等^[20]。研究表明 SHP-2 突变后至少可能通过上调的 NF-KB 信号转导途径,而促使白细胞粘附、聚集并侵袭至各组织器官,同时其分泌炎症因子的能力也明显增加,造成炎症因子介导的组织损伤。

4.4 肥胖

随着物质生活水平的日益提高,越来越多的人加入到肥胖的行列,随之而来的不仅仅是美观的问题,同时肥胖还损害着人们的健康。Burnham 研究所的 Feng 博士在研究过程中发现 SHP-2 能调节 leptin (瘦素)的表达水平。瘦素由脂肪细胞产生,其受体定位于丘脑下部,是一种能调节生长、发育、体重和生殖的激素蛋白质。Feng 博士在建立的小鼠动物模型研究过程中,利用基因敲除技术将这些小鼠丘脑下部中的 SHP-2 敲除,其后代出现了早期性肥胖,即使吃正常量的食物它们体重也会较对照组有着明显的增加,这说明 SHP-2 在小鼠的代谢过程中起到一定的作用。因此,SHP-2 有潜力成为一种治疗肥胖的新药物作用靶点^[21]。

4.5 SHP-2 与胶质瘤的关系

胶质瘤患者术后易复发,与其肿瘤呈浸润性生长手术不易全切和其对放化疗的不敏感密切相关。我们在研究中发现,胶质瘤同大肠癌、乳腺癌和宫颈癌等实体肿瘤一样,SHP-2 同样呈高表达状态,并且影响着胶质瘤细胞的增殖和浸润性生长。因此我们推测胶质瘤细胞可能通过高表达 SHP-2,降低胶质瘤细胞对放疗的敏感性,SHP-2 可能是影响胶质瘤对放疗敏感性的关键因子。因此,SHP-2 很有可能成为抗胶质瘤治疗的新靶点。

4.6 其他

在宫颈癌中,SHP-2 的阳性表达情况与人乳头状瘤病毒的感染呈正相关^[22];在乳腺癌中,SHP-2 的高表达状态与 HER-2 的阳性表达、激素受体(ER、PR)的核内积聚、肿瘤的高级别以及淋巴结的转移等呈正相关^[23];近年来随着人们生活水平的提高、粗放式经济的发展所造成的环境污染,肺癌和结肠癌的发病率也越来越高,SHP-2 的致病作用受到研究者的重视,但尚缺乏足够的证据^[24]。

5 小结与展望

自从 SHP-2 上世纪 90 年代被发现以来,人们已经详细的研究了它的分子结构、功能特点、信号传导通路以及与临床疾病的关系等方面,对 SHP-2 在信号传导、疾病的发生发展中的作用有了深入的了解,但有关 SHP-2 的基础理论仍需更进一步

的探讨,例如随着人们物质生活水平的提高,高血压、糖尿病和肥胖已成为社会性疾病,并呈年轻化的趋势,SHP-2 在这些疾病中的作用机制又是什么?我们在研究中发现胶质瘤同体内其他实体肿瘤一样,SHP-2 呈高表达状态,鉴于其能够直接与 EGFR 等细胞因子受体相结合,并且调节着 PI3K-AKT、MEK-ERK、MAPK 等信号通路的正常运转,而这些分子恰恰与放疗敏感性密切相关,因此我们推测胶质瘤细胞可能通过 SHP-2 的高表达来影响细胞的生命活动,降低胶质瘤细胞对放疗的敏感性,SHP-2 的具体作用机制尚不明确。随着 SHP-2 作用机制的不断明确,其将会成为一个新的抗肿瘤药物研发的作用靶点,为肿瘤患者的临床治疗带来质的飞跃。

参考文献(References)

- [1] Hunter T. Signaling-2000 and beyond[J]. Cell, 2000, 100(1): 113-127
- [2] Tonks NK, Neel BG. From form to function: signaling by protein tyrosine phosphatases[J]. Cell, 1996, 87(3): 365-368
- [3] Gordon C, Dmetrios K, Benjamin N. The tyrosine phosphatase Shp2 in cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2008, 27(2): 179-192
- [4] Leonardo S, Arkaitz C, Pier P. Tenets of PTEN tumor suppression [J]. Cell, 2008, 133(3): 403-414
- [5] Lindsey S, Huang W, Wang H, et al. Activation of SHP2 protein-tyrosine phosphatase increases HoxA10-induced repression of the genes encoding gp91 (PHOX) and p67 (PHOX)[J]. J Biol Chem, 2007, 282(4): 2237-2249
- [6] Denu JM, Stuckey JA, Saper MA, et al. Form and function in protein dephosphorylation[J]. Cell, 1996, 87(3): 361-364
- [7] Feng GS, Hui CC, Pawson T. SH2- containing phosphotyrosine phosphatase as a target of protein-tyrosine kinases [J]. Science, 1993, 259(5101): 1607-1611
- [8] Freeman RM, Plutzky Jr J, Neel BG. Identification of a human src homology 2-containing protein-tyrosine-phosphatase: a putative homolog of Drosophila corkscrew[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89(23): 11239-11243
- [9] Ahmad S, Banville D, Zhao Z, et al. A widely expressed human protein tyrosine phosphatase containing src homology 2 domains[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(6): 2197-2201
- [10] Takashi M, Yoji M, Yasuyuki, et al. Protein tyrosine phosphatase SHP-2: A proto-oncogene product that promotes Ras activation [J]. Cancer Sci, 2009, 100(10): 1786-1793
- [11] Vogel W, Lammers R, Huang J. Activation of a phosphotyrosine phosphatase by tyrosine phosphorylation [J]. Science, 1993, 259(5101): 1611-1614
- [12] Lindholt JS, Erlandsen EJ, Henneberg EW. Cystatin C deficiency is associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms [J]. Br j Surg, 2001, 88(11): 1472-1475
- [13] Adachi M, Fischer EH, Ihle JN, et al. Mammalian SH2-containing protein tyrosine phosphatases[J]. Cell, 1996, 85(1): 15
- [14] Wang FM, Liu HQ, Liu SR, et al. The role in move and adhesion of the protein tyrosine phosphatase SHP - 2 in breast cancer cells [J]. Chinese journal of biochemistry and molecular biology, 2003, 19 (4): 523-527
- [15] Yi T, Cleveland JL, Ihle JN. Identification of novel protein tyrosine phosphatases of hematopoietic cells by polymerase chain reaction amplification[J]. Blood, 1991, 78(9): 2222-2228 (下转第 1491 页)

- 力性尿失禁的护理[J].宁夏医科大学学报, 2010, 32(8): 941
- Lin Li-zhi, Zhao Jun-jie, Shi Hong-mei, et al. Nursing care of transobturator Midurethral sling in the treatment of female stress urinary incontinence[J]. Journal of Ningxia Medical University, 2010, 32(8): 941
- [12] 赵瑞芬, 张为远. 女性压力性尿失禁诊疗进展[J]. 中国妇幼保健, 2013, 13(04): 732-736
- Zhao Rui-fen, Zhang Wei-yuan. Advances in diagnosis and treatment of female stress urinary incontinence [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2013, 13 (04): 732-736
- [13] 郭志强, 程大丽, 夏志军. 经闭孔无张力尿道中段悬吊术治疗压力性尿失禁后排尿功能恢复的影响因素[J]. 广东医学, 2013, 13(03): 410-412
- Guo Zhi-qiang, Cheng da-li, Xia Zhi-jun. The influencing factors of recovery of urination function transobturator tension-free vaginal tape for stress urinary incontinence after factor [J]. Guangdong Medical Journal, 2013, 13(03): 410-412
- [14] 杨翔, 李怀芳. 尿道中段悬吊术并发症的处理及预防[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 24(02): 152-156
- Yang Xiang, Li Huai-fang. The treatment and prevention of complication of urethral suspension surgery [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2014, 24 (02): 152-156
- [15] 苗娅莉, 王建六. 女性压力性尿失禁的治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 21(07): 485-487
- Miao Ya-li, Wang Jian-liu. The treatment of female stress urinary incontinence [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2013, 21 (07): 485-487
- [16] 章振保, 安黎明, 李超, 等. TVT 与 TVT-O 治疗女性压力性尿失禁疗效对比[A]. 第十五届全国泌尿外科学术会议论文集[C]. 中华医学会泌尿外科学分会, 2008
- Zhang Zhen-bao, An li-ming, Li Chao, et al. Comparison of TVT and TVT-O in treatment of female stress urinary incontinence treatment [A]. The Fifteenth National Symposium in Department of Urology[C]. Department of Urology branch of Chinese Medical Association, 2008
- [17] 左春梅, 金若芃, 王泽倩, 等. 改良经闭孔无张力阴道悬吊术对女性压力性尿失禁伴轻度阴道前壁膨出的影响[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2008, 33(04): 42-43
- Zuo Chun-mei, Jin Ruo-fan, Wang Ze-qian, et al. Effects of a modified tension free vaginal tape obturator for female stress urinary incontinence with mild vaginal anterior wall prolapse [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology and Pediatrics (Electronic Edition), 2008, 33 (04): 42-43
- [18] 李燕. 压力性尿失禁四种不同手术方式治疗的临床效果分析[D]. 新疆医科大学, 2009
- Li Yan. Analysis of the clinical effect of four different operation modes for stress urinary incontinence [D]. Xinjiang Medical University, 2009
- [19] 刘桂芝, 李斌, 简萍. 经闭孔无张力尿道中段悬吊术治疗女性压力性尿失禁 32 例临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2010, 3(21): 3031-3032
- Liu Gui-zhi, Li Bin, Jian Ping. Clinical analysis on 32 cases with female stress urinary incontinence treated with transobturator inside-out tension-free urethral suspension [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2010, 3 (21): 3031-3032
- [20] 刘素芬, 施如霞, 谢畔玲. 两种悬吊术治疗女性压力性尿失禁疗效比较[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 14(09): 680-683
- Liu Su-fen, Shi Ru-xia, Xie Ye-ling. Comparison of two kinds of suspension in the treatment of female stress urinary incontinence[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2011, 14 (09): 680-683

(上接第 1597 页)

- [16] Friederichs K, Schmitz J. Interleukin-6-induced proliferation of pre-B cells mediated by receptor complexes lacking the SHP2/PSOCS3 recruitment sites revisited [J]. Eur J Biochem, 2001, 268(24): 6401-6407
- [17] Yu L, Min W, He Y, et al. JAK and SHP2 reciprocally regulate tyrosine phosphorylation and stability of proapoptotic protein ASK1 [J]. J Biol Chem, 2009, 284(20): 13481-13488
- [18] Kontaridis M I, Swanson KD, David FS et al. PTPN11 (Shp2) mutations in LEOPARD syndrome have dominant negative, not activating, effects[J]. J Biol Chem, 2006, 281(10): 6785-6792
- [19] Huyer G, Alexander DR. Immune signaling: SHP-2 docks at multiple ports[J]. Curr Biol, 1999, 9(4): R129-132
- [20] Shi ZQ, Lu W, Feng GS. The shp-2 tyrosine phosphatase has opposite effects in mediating the activation of extracellular signal regulated and c-jun NH2-terminal mitogen-activated protein kinases [J]. J Biol Chem, 1998, 273(9): 4904-4908
- [21] You M, Yu DH, Feng GS. Shp-2 tyrosine phosphatase functions as a negative regulator of the interferon-stimulated Jak/STAT pathway [J]. Mol Cell Biol, 1999, 19(3): 2416-2424
- [22] Wang FM, Liu HQ, Liu SR, et al. Noonan syndrome /leukemia-associated gain-of-function mutations in SHP-2 phosphatase (PTPN11) enhance cell migration and angiogenesis[J]. J Biol Chem, 2009, 284(2): 913-920
- [23] Gu H, Griffin JD, Neel BG. Characterization of two SHP-2-associated binding proteins and potential substrates in hematopoietic cells[J]. J Biol Chem, 1997, 272(26): 16421-16430
- [24] Qu CK, Feng GS. Shp-2 has a positive regulatory role in ES cell differentiation and proliferation[J]. Oncogene, 1998, 17(4): 433-439
- [25] Shultz LD. Pleiotropic effects of deleterious alleles at the motheaten locus[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 1988, 137: 216-222