دانشکده علوم

پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته زیست شناسی گرایش سلولی و مولکولی

اثر جهش‌های Y279C و T468M مرتبط با سندرم لئوپارد بر ساختار SHP-2

به کوشش:

زهرا کیانی

استاد راهنما:

دکتر نوید مقرب

بهمن ۱۳۹۰

بسم الله الرحمن الرحيم

به نام خدا

اظهارنامه

اینجانب.زهرا کیانی . دانشجوی رشته...زیست شناسی..گرایش..علوم سلولی و مولکولی.. دانشکده‌ی..علوم..اظهارمی کنم که این پایان نامه حاصل پژوهش خودم بوده و در جاهایی که از منابع دیگران استفاده کرده ام، نشانی دقیق و مشخصات کامل آن را نوشته ام. همچنین اظهارمی کنم که تحقیق و موضوع پایان نامه ام تکراری نیست و تعهد می نمایم که بدون مجوز دانشگاه دستاوردهای آن را منتشر ننموده و یا در اختیار غیر قرار ندهم. کلیه حقوق این اثر مطابق با آیین نامه مالکیت فکری و معنوی متعلق به دانشگاه شیراز است.

نام ونام خانوادگی: زهرا کیانی

تاریخ و امضا:

۱۳۹۰/۱۱/۱۲

به نام خدا

عنوان:

اثر جهش‌های Y279C و T468M مرتبط با سندرم لئوپارد بر ساختار SHP-2

بوسیله:

زهرا کیانی

پایان نامه

ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه شیراز به عنوان

بخشی از فعالیت های تحصیلی لازم برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

در رشته ی

زیست شناسی سلولی- مولکولی

از دانشگاه شیراز

شیراز

جمهوری اسلامی ایران

ارزیابی شده توسط کمیته ی پایان نامه، با درجه: عالی

دکتر نوید مقرب، استادیار بخش زیست شناسی (رئیس کمیته) .....

دکتر مهریار امینی نسب، استادیار بخش زیست شناسی.....

دکتر ایرج سعادت، استادیار بخش زیست شناسی.....

دکتر مصطفی سعادت، استاد بخش زیست شناسی.....

بهمن ۹۰

تقدیم

به

همه خوانندگان

این پایان نامه

سپاسگزاری

اکنون که این رساله به پایان رسیده است بر خود فرض می دانم که از استاد ارجمند جناب آقای دکتر نوید مقرب بخاطر راهنمایی‌های گرانبهای‌شان و اساتید گرانقدر دکتر مصطفی سعادت، دکتر ایرج سعادت و دکتر مهریار امینی نسب بخاطر راهنمایی‌های‌شان مراتب سپاس را بجای آورم و از دوستان عزیزم در آزمایشگاه بیوفیزیک بخاطر همیاری‌شان قدردانی می‌کنم و از ایزد یکتا بهروزی و پیروزی‌شان را خواهانم.

چکیده

اثر جهش های Y279C و T468M مرتبط با سندرم لئوپارد بر ساختار SHP-2

به کوشش:

زهرا کیانی

سندرم لئوپارد یک ناهنجاری غالب آتوزوم است که دارای نشان ویژگی‌هایی شامل، لکه‌های پوستی، الکتروکاردیوگرام غیر طبیعی، فاصله زیاد بین چشم‌ها، تنگی مجاری تنفسی، دستگاه تناسلی غیر طبیعی، عقب ماندگی در رشد و ناشنوایی می‌باشد. سندرم لئوپارد به وسیله جهش تغییر دهنده معنا در ژن *PTPN11*، که پروتئین تیروزین فسفاتاز SHP-2 را کد می‌کند ایجاد می‌گردد. پروتئین SHP-2 مرکب از یک دومین کاتالیتیک (PTP) و دو دومین تنظیمی (N-SH2 و C-SH2) است. دومین‌های SH2 در اتصال به اجزا پیام رسانی سلول و کنترل فعالیت آنزیم از طریق محدود کردن دسترس پذیری جایگاه کاتالیتیک نقش دارند. پروتئین نوع وحشی SHP-2 و دو ساختار جهش یافته مرتبط با سندرم لئوپارد (Y279C و T468M)، که روی باقی‌مانده‌های دومین PTP اثر می‌گذارند، با روش شبیه سازی مولکولی مورد آنالیز قرار گرفتند. شبیه سازی‌ها نشان می‌دهد که هر دو جهش باعث کاهش فاصله مراکز جرم لوپ‌های(باقی‌مانده ۸۹-۹۲) BG و (باقی‌مانده ۶۶-۶۸) EF و تغییر در ساختار جایگاه کاتالیتیک شده‌اند.

کلید واژه: شبیه سازی دینامیک مولکولی، SHP-2، سندرم لئوپارد

فهرست مطالب

عنوان و شماره صفحه

فصل اول

۱- مقدمه ۱

۱-۱- معرفی پروتئین فسفاتازها ۱

۱-۲- معرفی پروتئین SHP-2 ۲

۱-۲-۱- مکانیسم کاتالیتیکی SHP-2 ۳

۱-۲-۲- SHP-2 در سیتوپلاسم ۴

۱-۲-۳- SHP-2 در هسته و میتوکندری ۵

۱-۳- ساختار کریستالی SHP-2 ۶

۱-۳-۱- سازمان‌دهی دومین‌ها وساختار ۶

۱-۳-۲- N-SH2 و C-SH2 ۱۰

۱-۴- مکانیسم مهار ۱۰

۱-۵- دومین N-SH2 یک سوییچ مولکولی است ۱۳

۱-۶- مدلی برای تنظیم SHP-2 ۱۳

۱-۷- انتهای SHP-2 C در فعال‌سازی و عملکرد زیستی آنزیم چه نقشی دارد؟ ۱۵

۱-۸- بیماری‌های انسانی مرتبط با SHP-2 ۱۷

۱-۸-۱ بیماری‌های مرتبط با جهش‌های فعال کننده ۱۷

۱-۸-۲- بیماری‌های مرتبط با جهش‌های غیر فعال کننده‌ی SHP-2 ۱۸

۱-۸-۳- دیگر بیماری‌ها ۱۹

۱-۹- مکانیسم‌های احتمالی مرتبط با بیماری‌زایی SHP-2 ۱۹
۱-۱۰- شبیه سازی دینامیک مولکولی ۲۰

فصل دوم
۲-مروری بر مطالعات پیشین ۲۳
فصل سوم
۳- مواد و روش‌ها ۲۶
۳-۱- مدل سازی ساختار ۲۶
۳-۲- شبیه سازی دینامیک مولکولی ۲۷
فصل چهارم
۴-نتایج ۳۱
۴-۱- کلیات ۳۱
۴-۲- مدل‌سازی و دینامیک ساختارها ۳۴
۴-۲-۱- انرژی گرومکس ۳۹
۴-۳- شعاع ژیراسیون ۴۱
۴-۴- ساختار دوم پروتئین ۴۳
۴-۵- فاصله لوپ EF از لوپ BG ۴۵
۴-۶- فاصله لوپ بلوکه کننده از جایگاه کاتالیتیک ۴۸
۴-۷- جایگاه کاتالیتیک ۵۱
۴-۸- سطح در دسترس حلال ۵۵
۴-۹- پیوندهای هیدروژنی ۵۹
فصل پنجم
۵- نتیجه‌گیری و بحث ۶۸
۵-۱- مدل Y279C ۶۹
۵-۲- مدل T468M ۷۰
فهرست منابع ۷۱

فهرست جدول‌ها

عنوان و شماره صفحه

جدول۴-۱. مشخصات جعبه شبیه سازی در مدل‌های مختلف..... ۳۲
جدول۴-۲. مقادیر دما، فشار و چگالی در مدل‌های مختلف..... ۳۴
جدول۴-۳. مقادیر متوسط RMSD کربن آلفا (Å) کل پروتئین طی ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی..... ۳۷
جدول۴-۴. انرژی‌های میانگین مدل طبیعی و جهش یافته برحسب مگا ژول بر مول که در ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی میانگین گرفته شده‌است..... ۳۹
جدول۴-۵. شعاع ژیراسیون مدل‌ها بر حسب آنگستروم در طول زمان شبیه سازی میانگین گرفته شده‌است..... ۴۲
جدول ۴-۶. شعاع ژیراسیون دومین‌های N-SH2، C-SH2، PTP و کل پروتئین بر حسب آنگستروم که طی در ۱۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده‌است..... ۴۲
جدول۴-۷. مقایسه متوسط فاصله کربن آلفا گلیسین ۶۷ از آسپاراژین ۹۲ در فرم T468M و فرم Y279C نسبت به فرم طبیعی که در طی ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی میانگین گرفته شده‌است..... ۴۵
جدول۴-۸. فاصله مرکز جرم آسپارتات ۶۱ از مرکز جرم سیستئین ۴۵۹ در طی ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی میانگین گرفته شده‌است..... ۵۰

جدول۴-۹. جذر میانگین مجذور انحرافات جایگاه کاتالیتیک بر مبنای ساختار تعادلی که در ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی میانگین گرفته شده‌است.....۵۳
جدول۴-۱۰. فاصله کربن آلفا برخی از باقی‌مانده‌های جایگاه کاتالیتیک در طی ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی میانگین گرفته شده‌است.....۵۴
جدول۴-۱۱. وسعت میانگین سطوح در معرض حلال آب گریز، آب دوست وکل پروتئین بر حسب نانو مترمربع در ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده‌است.....۵۵
جدول۴-۱۲. وسعت میانگین سطوح در معرض حلال آب گریز، آب دوست وکل دومین‌ها بر حسب نانو مترمربع در ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده‌است.....۵۶
جدول۴-۱۳. وسعت میانگین سطوح آب گریز، آب دوست و کل جایگاه کاتالیتیک که در ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی میانگین گرفته شده‌است.....۵۷
جدول۴-۱۴. وسعت میانگین سطوح در معرض حلال آب گریز، آب دوست وکل لوپEF بر حسب آنگستروم مربع در ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده‌است.....۵۸
جدول۴-۱۵. وسعت میانگین سطوح در معرض حلال آب گریز، آب دوست وکل لوپ BG بر حسب آنگستروم مربع در ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده‌است.....۵۸
جدول۴-۱۶. وسعت میانگین سطوح در معرض حلال آب گریز، آب دوست وکل لوپ بلوکه کننده بر حسب آنگستروم مربع در ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده‌است.....۵۹
جدول۴-۱۷. میانگین تعداد پیوندهای هیدروژنی و در صد تصرف پیوند هیدروژنی به ازای هر یک از فریم‌ها در طی ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی محاسبه شده توسط نرم افزار .V.M.D 1.8.7.....۶۰
جدول۴-۱۸. جدول شاخص باقیمانده‌های دهنده و گیرنده پیوند هیدروژنی بین دومین N-SH2 و دومین PTP در طی ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی.....۶۴

فهرست اشکال

عنوان و شماره صفحه

شکل ۱-۱. تبدیل حالت غیرفعال به فعال پروتئین SHP-2.....۳

شکل ۱-۲. فرآیند دو مرحله‌ای واکنش پروتئین تیروزین فسفاتازها..... ۳

شکل ۱-۳. مکانیسم کاتالیتیک پروتئین تیروزین فسفاتازها.....۴

شکل ۱-۴. ساختار SHP-2 در حالت خود مهار شده.....۸

شکل ۱-۵. صف بندی توالی اسید آمینه SHP-2 انسانی علیه SHP1، Csw و دومین‌های PTP از PTPα انسانی و PTP1B.....۹

شکل ۱-۶. جایگاه فعال SHP-2.....۱۱

شکل ۱-۷. مهار PTP در مقایسه با شناسایی سوبسترا.....۱۲

شکل ۱-۸. وجوه بین دومین‌های N-SH2 و PTP که به صورت "کتاب باز " نشان داده شده است.۱۲

شکل ۱-۹ تغییر کنفورماسیونی در دومین N-SH2 پروتئین SHP-2 را تنظیم می‌کند.....۱۶

شکل ۳-۱. ساختار SHP-2 به همراه مناطق تعیین نشده در ساختار کریستالی که با خط چین‌های سبز رنگ نمایش داده شده‌اند.....۲۷

شکل ۳-۲. پروتئین در مرکز یک جعبه مکعبی قرار داده شده‌است.....۲۸

شکل۴-۱. ساختار کلی پروتئین SHP-2 در حالت غیرفعال و به ترتیب دومین‌های N-SH2 (صورتی)، C-SH2 (آبی) و PTP (سبز).....۳۲

شکل ۴-۲. انرژی پتانسیل مدل‌های جهش یافته و طبیعی پس از کمینه سازی انرژی.....۳۳

شکل ۴-۳. نمایش سه بعدی ساختار میانگین مدل طبیعی و مدل‌های جهش‌یافته.....۳۵

شکل ۴-۴. جذر میانگین مجذور انحرافات RMSD کل اتم‌ها بـر حسـب آنگسـتروم در طـول زمـان شبیه‌سازی.....۳۶
شکل ۴-۵. RMSF کل اتم‌ها بـه ازای هـر باقیمانـده‌ی آمینواسـیدی کـه در ۱۰ نـانو ثانیـه پایـانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده‌است.....۳۷
شکل ۴-۶. نمودار انرژی‌های پتانسیل، کینتیک و کل در مدل‌های شبیه‌سازی‌شـده در طـول زمـان شبیه سازی.....۴۰
شکل ۴-۷. شعاع ژیراسیون بر حسب آنگستروم در طول زمان شبیه‌سازی.....۴۱
شکل ۴-۸. ساختار دوم میانگین مدل طبیعی و مدل T468M در ۱۰ نانو ثانیه پایانی.....۴۳
شکل ۴-۹. ساختار دوم میانگین مدل طبیعی و مدل Y279C در ۱۰ نانو ثانیه پایانی.....۴۴
شکل ۴-۱۰. مقایسه وضعیت سـاختار اسـکلتی لـوپ‌هـای BG و EF در فـرم T468M (صـورتی) و Y279C (آبی) نسبت به فرم طبیعی (سبز).....۴۶
شکل ۴-۱۱. مقایسه وضعیت لـوپ‌هـای EF (66-68) و BG (89-92) در فـرم‌هـای جهـش یافتـه Y279C و T468M نسبت به فرم طبیعی و فرم دارای لیگاند.....۴۷
شکل ۴-۱۲. دومین N-SH2 (صورتی) و دومین PTP (سبز) و لوپ بلوکه کننـده (زرد) نشـان داده شده‌است ۴۸
شکل ۴-۱۳. لوپ بلوکه کننده در فرم‌های طبیعی، T468M و Y279C به ترتیب سبز، آبی و صورتی و جایگاه کاتالیتیک نیز در فرم‌های ذکر شده قرمز، صورتی و سبز هستند که به ترتیب در شکل الف، ب و ج نشان داده شده‌است.....۴۹
شکل ۴-۱۴. نمودار مجذور میانگین انحرافات کل اتم‌های لوپ بلوکه کننده در طـی ۱۰ نـانو ثانیـه پایانی شبیه سازی.....۵۰
شکل ۴-۱۵. RMSF کل اتم‌های لوپ بلوکه کننده به ازای هر باقیمانده که در ۱۰ نانو ثانیه پایـانی شبیه‌سازی میانگین گرفته شده‌است.....۵۰
شکل ۴-۱۶. مقایسه جایگاه کاتالیتیک، باقیمانده‌هـای (۴۵۸-۴۶۶) و باقیمانـده‌هـای طـرفین (۴۶۸ قرمز ۴۵۷ نارنجی و سیستئین ۴۵۹ زرد) به ترتیب در (الف) فرم طبیعی، (ب) فـرم T468M و (ج) فرم Y279C در ساختار میانگین ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی.....۵۲

شکل ۴-۱۷. نمودار RMSF جایگاه کاتالیتیک، باقیمانده‌های (۴۵۸-۴۶۶) که در ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی میانگین گرفته شده‌است.....۵۳
شکل ۴-۱۸. نقشه حضور پیوند هیدروژنی بین ناحیه میانکنشی دومین N-SH2 و دومین PTP در طی ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی در فرم طبیعی (الف)، فرم T468M (ب) و فرم Y279C (ج).....۶۳
شکل ۴-۱۹. نقشه حضور پیوند هیدروژنی در طی ۱۰ نانو ثانیه پایانی شبیه سازی در فرم طبیعی (الف)، فرم T468M (ب) و فرم Y279C(ج).....۶۵

فصل اول

۱- مقدمه

۱-۱- معرفی پروتئین فسفاتازها

استر فسفات یک پیوند شیمیایی بسیار مهم در سلول زنده است، این پیوند به عنوان یک منبع انرژی، عامل اتصال مولکول‌های مهم زیستی مثل DNA، RNA و همچنین به عنوان مکانیسمی مؤثر در جهت تنظیم فعالیت آنزیم‌ها و پروتئین‌ها از طریق تغییر زنجیره‌های آمینواسیدی می‌باشد. فسفریلاسیون پروتئین‌ها یک فرآیند تنظیم شده است که به واسطه‌ی آن انتقال اطلاعات از سطح سلول به درون هسته صورت می‌گیرد دو کلاس از آنزیم‌ها که پیام رسانی را از طریق فسفریلاسیون و د-فسفریلاسیون پروتئین‌ها تنظیم می‌کنند پروتئین کینازها و پروتئین فسفاتازها هستند (Johnson *et al.* 1996).

پروتئین کینازهای یوکاریوتی براساس سوبسترای اختصاصی شان به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند:

۱. سرین/ترئونین کیناز[1]

۲. تیروزین کیناز[2]

بطور مشابه پروتئین فسفاتازهای یوکاریوتی براساس سوبسترای اختصاصی‌شان به سه دسته طبقه‌بندی می‌شوند:

۱. سرین/ترئونین فسفاتازها[3]

۲. تیروزین فسفاتازها[4]

۳. فسفاتازهای اختصاصی دوگانه[5]

دسته‌ی سوم از فسفاتازها گاهی به همراه دسته‌ی دوم در یک گروه قرار می‌گیرند.

فسفاتازهای اختصاصی دوگانه قادر به د-فسفریله کردن باقی‌مانده‌های آمینواسیدی سرین، ترئونین و تیروزین می‌باشند (Forrest *et al.* 2003).

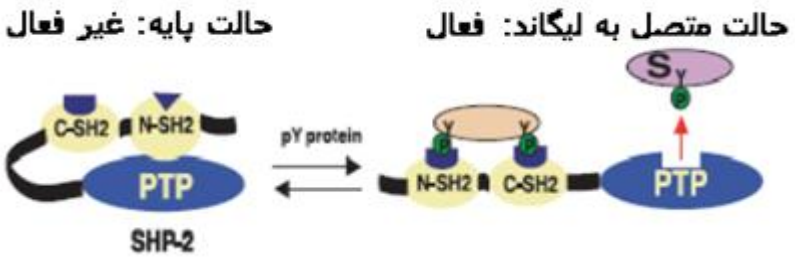
1- Serine/Threonine Kinases
2- Tyrosine kinases
3- Serine/Threonine Phosphatases
4- Tyrosine Phosphatases
5- Dual specificity phosphatases (DSPs)

۱-۲- معرفی پروتئین SHP-2

پروتئین SHP-2[1] یک فسفاتاز، متعلق به دسته تیروزین فسفاتازها و کلاس یک از تیروزین فسفاتاز غیر گیرنده‌ای می‌باشد. این پروتئین به لحاظ عملکردی مشابه سایر پروتئین تیروزین فسفاتازهای هم کلاس خود وابسته به اسید آمینه سیستئین است و بطور اختصاصی بر روی فسفوتیروزین عمل می‌کند. SHP-2 بطور جداگانه توسط گروه‌های مختلفی به عنوان یک پروتئین سیتوزولی و فسفاتاز دارای دومین SH2 شناسایی و این اسامی بر روی آن گذاشته شد PTP1D, SHPTP2, Syp, PTP1D2, PTP2C, SH-PTP3 (Feng *et al.* 1993; Freeman *et al.* 1992).

این پروتئین به وسیله ژن *PTPN11*[2] که بر روی کروموزوم و در ناحیه ۱۲q۲۴.۱ واقع شده‌است، کد می‌شود (Alonso *et al.* 2004) و شامل سه ایزوفرم است، ایزوفرم ۱: ۱-۵۹۷؛ ایزوفرم ۲: ۱-۵۹۳؛ ایزوفرم ۳: ۱-۴۶۰. SHP-2 شامل دو دومین SH2 که به ترتیب N-SH2 (۱-۱۰۳) و C-SH2 (۱۱۲-۲۱۶) نامیده می‌شوند و یک دومینPTP (۲۲۱-۵۲۵) است که در پی آن یک ناحیه غنی از پرولین و دم که بعنوان دنباله انتهایی C است، قرار دارد. مکانیسم تنظیمی SHP-2 به واسطه احیا اسید آمینه سیستئین جایگاه کاتالیتیک و میانکنش بین دومین‌های N-SH2 و PTP ایجاد می‌گردد که باعث ایجاد کنفورماسیون بسته و نهایتاً حالت مهار شده پروتئین می‌شود(Hof *et al.* 1998). شواهد نشان می‌دهد که این فسفاتاز نقش مهمی را در مسیرهای مختلف پیام رسانی در جهت تنظیم فرآیندهای سلولی مانند رشد، تمایز، تحرک، زنده ماندن سلول و غیره بازی می‌کند. از دیگر ویژگی‌های این پروتئین حضور در نقاط مختلف سلول شامل سیتوپلاسم، هسته و میتوکندری می‌باشد. در صورت بر همکنش آنزیم با فسفوتیروزین پروتئین به حالت فعال و کنفورماسیون باز پیش می‌رود (شکل ۱-۱) و در این حالت جایگاه فعال آنزیم در معرض قرار می‌گیرد و واکنش کاتالیتیکی شروع می‌گردد.

1- Src homology 2 (SH2)-containing protein-tyrosine phosphatase (SHP-2)
2- Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11



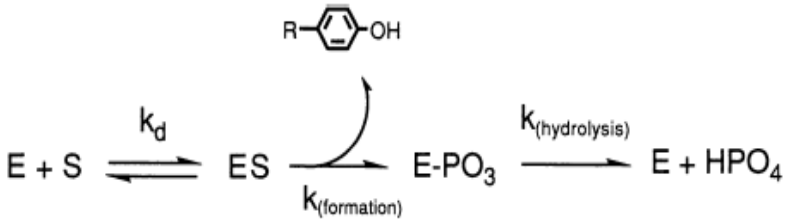
شکل ۱- ۱- تبدیل حالت غیرفعال به فعال پروتئین SHP-2.

۱-۲-۱- مکانیسم کاتالیتیکی SHP-2

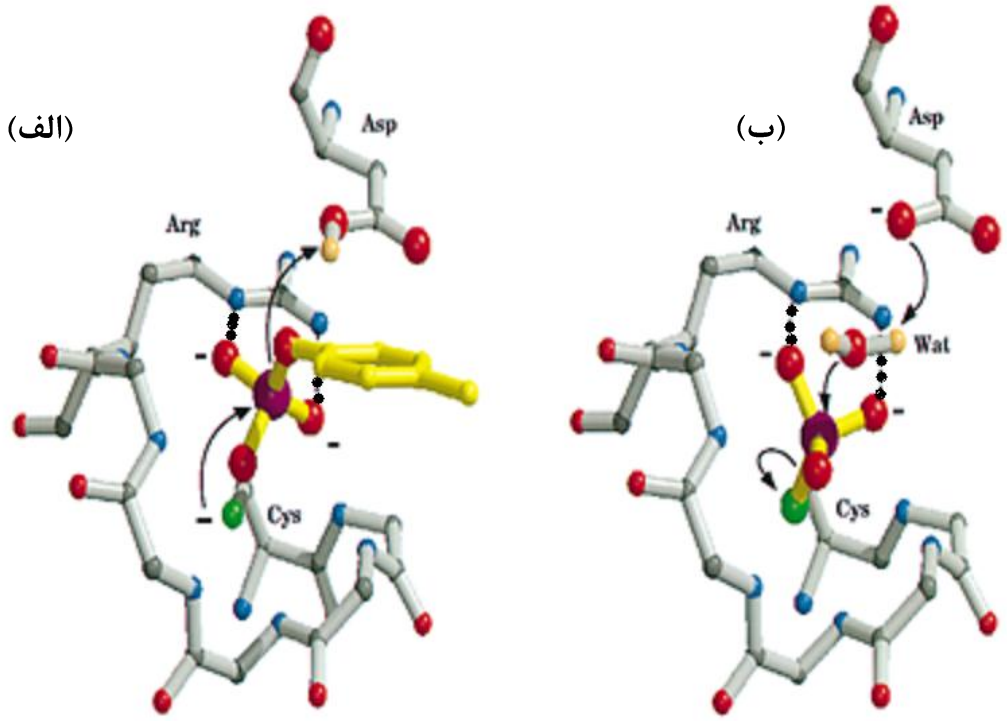
واکنش د-فسفریلاسیون در پروتئین تیروزین فسفاتازها یک فرآیند دو مرحله‌ای می‌باشد، که قبل از مرحله اول لازم است اسید آمینه سیستئین موجود در جایگاه کاتالیتیک د-پروتونه شود تا آنیون تیولات سیستئین ایجاد شود همچنین یک اسید آمینه آسپارتیک که در لوپی به نام WPD است با ربایش پروتون از مولکول‌های آب اطراف پروتونه گردد (Denu *et al.* 1996; Zhang *et al.* 1995).

مرحله اول، تشکیل کمپلکس فسفوآنزیم به واسطه حمله نوکلئوفیلیک آنیون تیولات سیستئین موجود در جایگاه کاتالیتیک به اتم فسفر سوبسترا می‌باشد که در پی آن سوبسترا د-فسفریله و به بیرون رانده می‌شود، برای رانده شدن موثر سوبسترا، اسید آسپارتیک پروتونه نقش مهمی را با احیا حلقه فنولی تیروزین سوبسترا بازی می‌کند.

مرحله دوم، حدواسط تیول-فسفات هیدرولیز و گروه فسفات آزاد می‌گردد و سیستئین احیا می‌شود، کلیه مراحل واکنش در شکل‌های ۱-۲ و ۱-۳ نشان داده شده‌است (Stuckey *et al.* 1994; Jia *et al.* 1995).



شکل ۱- ۲ .فرآیند دو مرحله‌ای واکنش پروتئین تیروزین فسفاتازها



شکل ۱-۳. مکانیسم کاتالیتیک پروتئین تیروزین فسفاتازها. (الف) حمل نوکلئوفیلیک سیستئین به فسفر سوبسترا و احیا حلقه فنول تیروزین. (ب) هیدرولیز فسفو سیستئین. اتم‌ها بصورت اشکال کروی با رنگ‌های مختلفی نشان داده شده‌اند: Cα و کربن‌های کربونیل، خاکستری؛ O، قرمز؛ N، آبی؛ P، سرخابی؛ S، سبز و H، نارنجی. تصاویر توسط نرم افزار Molscript و 3D Raster رسم شده‌است.

۱-۲-۲- SHP-2 در سیتوپلاسم

SHP-2 در اصل در سیتوپلاسم حضور دارد و در مسیرهای پیام رسانی سلولی که توسط فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها و هورمون‌ها آغاز می‌گردد، در جهت تنظیم، زنده نگه‌داشتن، رشد و تمایز سلول دخالت دارد. SHP-2 همچنین در تعدیل عملکرد مولکول‌های چسباننده سلولی، القا پیام رسانی، مهاجرت و تحرک سلولی نقش دارد.

این پروتئین در مسیرهای پیام‌رسانی MAP-kinase[۱]، JAK[۳]-STAT[۲]، PI3k[۴]-Akt، Rho، NF-κB[۵] و NFAT[۶] نقش مهمی را بازی می‌کند.

1- Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK).
2- Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT).
3- The Janus Kinase (JAK).
4- The Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K).
5- Nuclear Factor-KappaB (NF-kB).
6- Nuclear Factor of Activated T cells (NFAT).