

## プロテインキナーゼ PDK1 に対する低分子量活性化因子のアロステリック効果

齋藤 臣雄

フォスホイノシチド依存型キナーゼ 1 (PDK1)は、細胞内のさまざまなシグナル伝達に関わる“ハブ”タンパク質である。その下流にはプロテインキナーゼ B (PKB、Akt) や PKC、S6 キナーゼ (S6K) など、癌や糖尿病、中枢神経系疾患などに関わる因子が存在するため、PDK1 の活性化機構、特に、小分子化合物による活性化調節を解明することは、今後の新薬開発に役立つ知見を与えてくれると期待される。

### 紹介論文

Structure and allosteric effects of low-molecular-weight activators on the protein kinase PDK1.

Valerie Hindie, et al. & Ricardo M Biondi.

Research Group PhosphoSites, Dept. Internal Medicine I, Universit tesklinikum Frankfurt, Frankfurt, Germany.

Nature Chem. Biol. **5**, 758-764.

### 要旨

タンパク質のリン酸化は多くの細胞内シグナルを伝達している。標的となるタンパク質や相互作用するタンパク質の構造変化は、リン酸化が情報伝達を仲介する機構のひとつであると考えられる。これまでの研究により、アロステリック部位の構造変化が、AGC キナーゼのリン酸化に依存した活性化を調節していることが示されている。AGC キナーゼである PDK1 は、基質のリン酸化されたモチーフが結合することにより活性化される。本稿では、理論に基づき開発した低分子量活性化因子が結合した PDK1 の結晶構造データを示しながら、蛍光アッセイや重水素交換実験により示された、結晶あるいは溶液において小分子化合物が誘導する構造変化について論じる。われわれの研究結果は、化合物の結合により標的部位である PIF 結合ポケットに局所的な変化が生じ、ATP 結合部位や活性化ループにもアロステリックな変化が起こることを示している。総じて、小分子化合物の結合により引き起こされ、リン酸化依存的な構造変化の模倣によって PDK1 を活性化する引き金となるアロステリックな変化について、分子レベルで詳細に論じる。