

## 活性部位の形状を描き出すことで SRC-family キナーゼのドメイン間の結合を明らかにする 徳永倫

細胞内では機能維持のためにタンパク質のリン酸化、脱リン酸化する反応が繰り返されており、この反応によって細胞内のシグナルが伝達され、タンパク質の酵素活性や局在が変化することがわかっている。重要な生命機能を維持しているタンパク質リン酸化酵素だからこそ多くの疾患に関与することが明らかとなっている。がんにおいてもキナーゼは重要な役割を果たしている。近年上市されている抗がん剤にはタンパク質リン酸化酵素をターゲットとし、その酵素の ATP 結合部位に競合して結合し機能を阻害する薬剤が多く存在する。したがって ATP 結合部位における薬剤の結合を定量的に測定できることは、リン酸化酵素をターゲットとした薬剤の研究開発において有用であると考えられる。今回紹介する論文では薬剤の結合を迅速にそして定量的に測定する方法を見出したことを報告している。

### 紹介論文

Active site profiling reveals coupling between domains in SRC-family kinases

Ratika Krishnamurty, et al. & Dustin J Maly (Department of Chemistry, University of Washington, Seattle, Washington, USA.)

*Nature Chemical Biology*, Vol 9, 43-50 (2013. Jan:9)

### 要旨

タンパク質リン酸化酵素（細胞内シグナル伝達の鍵制御因子）は重要な薬剤ターゲットとして見つかってきた。タンパク質リン酸化酵素の活性部位の機能的解明を助けるケミカルプロテオミック手法は、この大きな酵素ファミリーの制御を明らかにし、阻害剤を選択的に見つけるのに有用な手法である。今回私たちは、セルライセートや細胞内のタンパク質リン酸化酵素の活性部位の即時かつ定量的な分析を可能にする新たな架橋法を紹介する。この方法論を SRC ファミリーキナーゼ(SFKs)と HCK に適用することで、自己抑制構造をとるキナーゼに明らかな優先性を持って結合する ATP-競合阻害剤など、構造特異的な分類へと導く。さらにこの選択性を示すリガンドが SRC と HCK の制御ドメインを、分子内相互作用について促進能力の調節できることを示す。これらの研究はこのチロシンキナーゼの重要なファミリーにおける制御に関する知見をもたらす。

### 参考論文

Gabriel M. Simon and Benjamin F. Cravatt., *Journal of Biological Chemistry*. Vol 285, 11051-11055 (2010)