

Src 酪氨酸激酶

作者: David Goodsell 时间: 2003-7 杂志名: 分子月报

译者: 周福来 (农科院作科所)

关键词: 信号转导, 原癌基因蛋白, 蛋白激酶活性, 细胞内信号级联反应, 癌症

引言

人的身体是由很多的细胞组成。每个细胞都是一个具有特殊功能的独立个体, 细胞个体之间是通过相互协作来保持身体健康。细胞利用稳定的通讯去告知相邻的细胞它的需要和下一步计划。它们之间相互发送信号, 传递激素、化学因子和一些分子信号。这些信号分子被细胞膜上的蛋白质分子所接收, 通过级联效应, 将信号转运到细胞内各个不同的部位。

Src 的功能

Src 蛋白 (PDB 登陆号 2src) 是一个信号蛋白, 专门传递信号, 也可以控制细胞的生长。Src 蛋白位于细胞膜的内部。它的作用是将各种信号从受体传递到能开启蛋白合成和细胞生长的蛋白。Src 是一个酪氨酸激酶, 通过使蛋白质链上特殊的酪氨酸磷酸化来传递信号。Src 将磷酸基团添加到很多的蛋白上, 通过打开或者关闭蛋白的功能来完成控制细胞的结构、细胞的通讯和细胞的生长等任务。

冗余

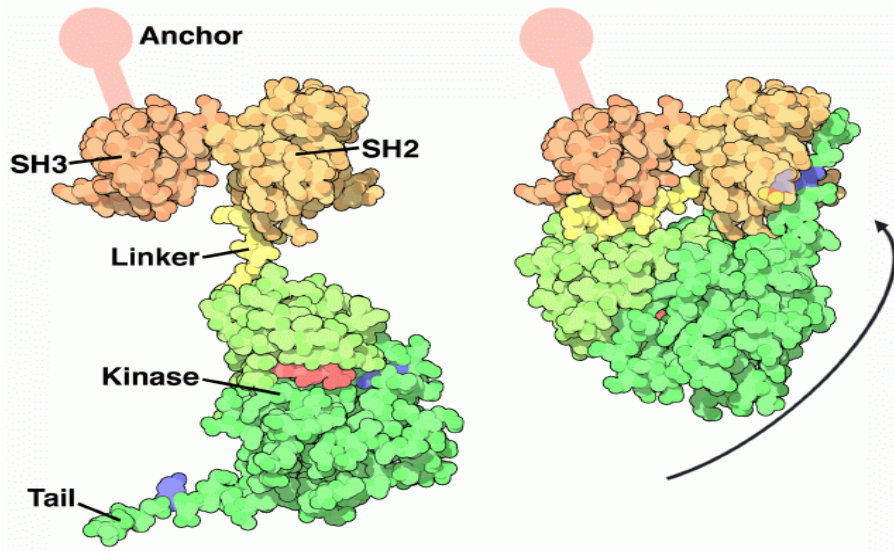
在这个复杂的信号系统中存在很多的冗余。研究者发现了很多和 Src 酪氨酸蛋白激酶相似的蛋白。研究人员在实验室阻断了 Src 蛋白的活动, 发现没有起到任何相应的效果。一些其他的相似的蛋白能够填补 Src 蛋白的功能。在 PDB 数据库中有一些相似的蛋白, 如: Hck 蛋白 (登录号为 2hck), Abl 蛋白 (登录号为 1opl)。正常来说, 这些蛋白监督着很多交叉的信号。我们是按照预定的计划来生活、生长、治愈病痛。在很多情况下, 一种蛋白质功能的丧失只能引起很小的效应, 但是如果这种蛋白质很活跃, 后果就是灾难性的。

Src 致癌基因

编码 Src 蛋白的基因是一种致癌基因。该基因与癌症的发生有着密切的关系, 它的发现与癌症有关。研究者发现劳氏肉瘤病毒注射一种与正常 Src 蛋白相似的蛋白 (viral Src) 到鸡的体内, 能导致起肿瘤发生。与细胞内的 c-Src 比较, v-Src 更活跃。Src 发送一种稳定持续的信号让很多蛋白磷酸化, 细胞将会不受控制的生长, 导致癌症了的发生。在人的癌症中经常会发现正常 Src 的基因的突变和其他相似致癌基因蛋白的突变, 这种突变通常将一种蛋白改变成另一种活性蛋白。现在研究者正在努力寻找办法去阻止这些蛋白激酶, 让细胞正常生长。格列卫这种药就是一个很好的例子, 它阻断了 Abl 蛋白的活动, 对癌症的治愈是有很好的。

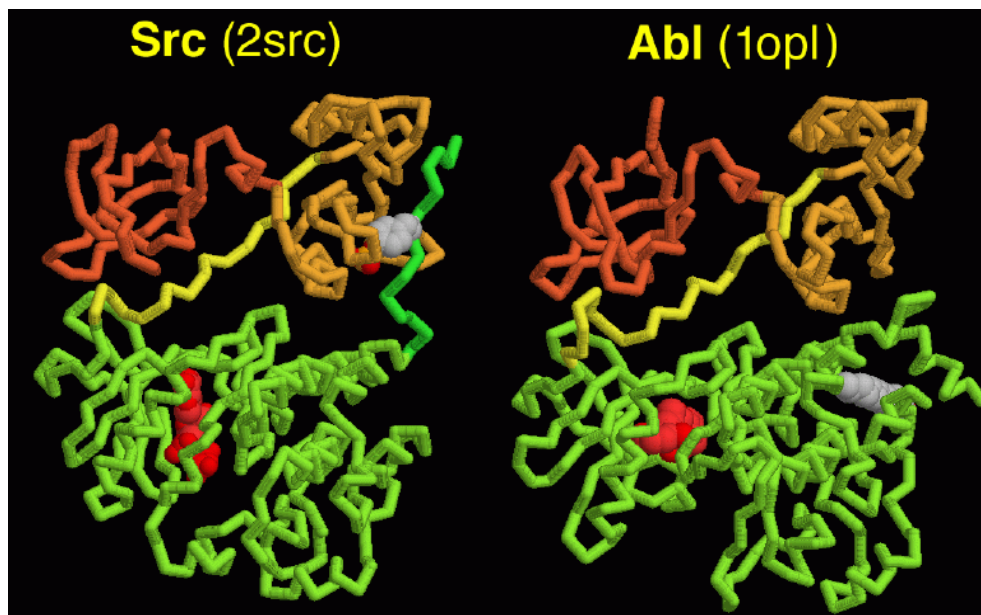
蛋白可活动部位

当 Src 开启或关闭功能的时候, 铰链会发生移动。右边的晶体结构图显示的是 Src 蛋白的非活性形式。当蛋白张开就变成了左边的活性形式。Src 蛋白由一系列的功能部分组成单一的蛋白质链。从蛋白的一个末端到另外一个末端, 由锚、SH3 结构域、SH2 结构域、弹性链接区、激酶结构域和尾巴组成。



结构的搜索

查找致癌基因蛋白 Src, PDB 是一个好的选择。非活性形式的 Src 折叠成一个紧密的球。在激酶的活性位点绑定了一个核酸 (如下图右边分子, 红色部分), 酪氨酸 527 (如下图右边分子) 的有一个磷酸附着区。Hck 蛋白 (PDB 登录号 2hck) 的结构和 Src 相似。在 PDB 中也可以查到 AbI (PDB 登录号 1opl) 的结构, 它的全长要比 Src 和 Hck 要长。但是和它们又不一样, 没有尾巴稳定闭环。它的结构包括一个在活性位点的药物分子 (红色部分) 和脂质绑定在一个深口袋里 (灰色部分)。



这些图片由 RasMol 提供, 也可以先单击上方登陆号, 然后选择 View 去查看结构。注: 2hck 和 1opl 蛋白的结果都有两条链, 需要查看的是 A 链。

Src 蛋白的其他信息

M. T. Brown and J. A. Cooper (1996) Regulation, Substrates and Functions of Src. *Biochimica et Biophysica Acta* 1287, 121-149.

C. L. Abram and S. A. Courtneidge (2000) Src Family Tyrosine Kinases and Growth Factor Signaling. *Experimental Cell Research* 254, 1-13.

Src Tyrosine Kinase - annotation of the Src protein and its family relationships, available from InterPro.

结构讨论：

