



Title	Structural Analysis of the Csk SH2 domain in a complex form with a Cbp phosphopeptide
Author(s)	田中, 宏明
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58504
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【85】				
氏 名	た	なか	ひろ	あき
	田	中	宏	明
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)			
学 位 記 番 号	第	2 4 6 8 9	号	
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 3 月 25 日			
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻			
学 位 論 文 名	Structural analysis of the Csk SH2 domain in a complex form with a Cbp phosphopeptide (CskSH2ドメインおよびCbpリン酸化ペプチドの複合体における構造の解析)			
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中川 敦史 (副査) 教 授 高尾 敏文 教 授 八木 健 准教授 池上 貴久			

論 文 内 容 の 要 旨

SH2 domains play a major role in various cellular signaling pathways. So far, the structures of many SH2 domains have been analyzed and the binding regions for their ligand peptides have been elucidated in detail. These analyses were performed in most cases using short peptides composed of the phosphotyrosine followed by a few amino-acids, which correspond to the canonical binding sites known from biochemical experiments. However, it is still unknown whether their binding sites alone determine the specificity of the associated interactions. Here I report the solution structure of the Csk-SH2 domain in a complex form with a longer phosphopeptide from Cbp (Csk-binding protein). The solution structure with the biochemical experiments using gel-filtration chromatography revealed the existence of a novel binding region in the N-terminal side of the phosphotyrosine-314. The structure also showed that the Cbp peptide adopts an α -helix and a turn in the complex. This makes the conformation of the Cbp-peptide compact, allowing it to interact with the limited region around the β B/ β C loop of Csk-SH2. On the basis of these results and other NMR data I have discussed the connection between Cbp and the kinase domain of Csk through the SH2 domain.

論文審査の結果の要旨

本研究では、CskのSH2ドメインとCbpのpTyr314を含むペプチドとの複合体の立体構造を、NMR法により決定した。

細胞内の情報伝達を担う分子スイッチとして機能しているSrcファミリーキナーゼ (SFK) をリン酸化し抑制制御を行うCarboxyl-terminal Src Kinase (Csk)は、Src homology 2 (SH2)ドメインを介して脂質ラフトに局在するCsk-binding protein (Cbp/PAG)のリン酸化チロシン (pY314) を含む領域と結合し、Src family kinase (SFK)をリン酸化する。本研究の結果、これまで知られているSH2ドメインとリン酸化ペプチドの認識部位のほかに、新たにN末端側に別の認識部位が存在することを明らかにした。この成果は、SH2による分子認識機構に関する新たな知見として非常に重要なものである。さらに、複合体の構造に基づいて、リン酸化ペプチドの結合 (すなわちCbpの結合) により、Cskの活性型の構造を安定化するモデルを提唱した。これらの成果は、SH2ドメインを介した分子認識機構に関する重要な知見であるといえる。

よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として値する。