

Abstrakt

Kináza Src hraje zásadní roli v přenosu signálu z aktivovaných povrchových receptorů. Je součástí signálních drah podílejících se na kontrole buněčné proliferace, diferenciace nebo motility. Její aktivace proto podléhá přísné a komplexní regulaci. V inaktivní konformaci je Src držen intramolekulárními inhibičními vazbami. SH3 doména asociuje s polyprolinovým helixem CD linkeru, zatímco SH2 doména váže fosforylovaný C-koncový tyrosin 527. Obě regulační domény udržují kontakty s laloky kinázové domény, čímž stabilizují její katalyticky neaktivní formu. Přejít do aktivního stavu je spjat s rozrušením těchto inhibičních interakcí. Všechny konformační přestavby jsou významnou měrou ovlivněny fosforylačním statusem klíčových tyrosinů 416 a 527.

Byl nalezen nový *in vivo* fosforylovatelný tyrosinový zbytek, jenž se projevil jako další regulátor aktivity kinázy. Jedná se o Tyr 90 SH3 domény Src, který pomáhá vytvářet jednu z hydrofobních vazebných kapes jejího interakčního povrchu. Na základě exprese fosfomimikující mutanty Src 90E v kvasinkách *S. pombe* a linii SYF je patrné, že fosforylace Tyr 90 vede ke zvýšení kinázové aktivity Src. Příčinou je vnesení záporného náboje fosfátu do hydrofobního vazebného povrchu SH3 domény, což způsobí snížení její afinity k CD linkeru. Src 90E má částečný transformační potenciál. Deregulace fosforylace Tyr 90 může tedy vést k aberantní aktivaci Src.