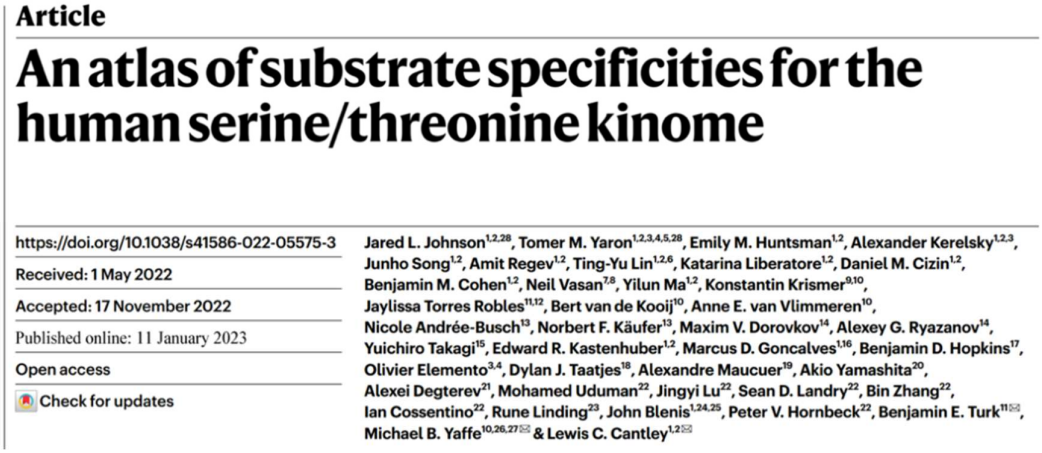
Nature | 人类细胞蛋白激酶组底物特异性综合图谱

蛋白质磷酸化是生物学中最广泛的翻译后修饰之一【1,2】，其中丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸和组氨酸残基上的蛋白质磷酸化几乎控制着真核细胞各个功能，迄今，基于质谱的磷酸化蛋白质组学技术已帮助人们鉴定出 90000 个丝氨酸（Ser）和苏氨酸（Thr）磷酸化位点，其中数千个与人类疾病和生物过程有关。**解读这些蛋白激酶信号的必须手段就是阐明其下游的效应底物**，然而到目前，对于绝大多数的磷酸化事件，人们都不知道这 300 多种的 Ser/Thr 激酶参与了哪些信号转导通路？它们的底物究竟是谁？这大大限制了人们对细胞磷酸化网络的理解，也限制了药物靶点的开发。

众所周知，激酶识别基序可以促进人们对新底物的发现，早年 Lewis C Cantley 和 Benjamin E Turk 发表的组合肽库筛选方法能够基于肽底物的磷酸化快速确定单个激酶的特异性【3,4】。

近日，来自美国威尔康奈尔医学院的 Lewis C Cantley、麻省理工学院 Michael B. Yaffe、和耶鲁大学 Benjamin E Turk 研究小组再度合作，在 *Nature* 杂志上发表题为 *An atlas of substrate specificities for the human serine/threonine kinome* 的研究论文，这篇文章**在前期方法的基础上确定 Ser/Thr 激酶的最佳特异性底物，基于基序表征激酶之间的关系，构建了人细胞中 300 多种蛋白激酶的综合图谱。并使用全基因组数据集来计算注释和鉴定能够磷酸化人 Ser/Thr 磷酸化蛋白质组中每个报道的磷酸化位点的激酶，结果显示作者所预测的和报道的非常吻合。这项研究揭示了人 Ser/Thr 激酶组的内在底物特异性，为细胞信号转导过程中的磷酸化事件及生物学过程的研究带来了更多的资源。**



Article

An atlas of substrate specificities for the human serine/threonine kinome

https://doi.org/10.1038/s41586-022-05575-3
Received: 1 May 2022
Accepted: 17 November 2022
Published online: 11 January 2023
Open access
Check for updates

Jared L. Johnson[1,2,28], Tomer M. Yaron[1,2,3,4,5,28], Emily M. Huntsman[1,2], Alexander Kerelsky[1,2,3], Junho Song[1,2], Amit Regev[1,2], Ting-Yu Lin[1,2,6], Katarina Liberatore[1,2], Daniel M. Cizin[1,2], Benjamin M. Cohen[1,2], Neil Vasan[7,8], Yilun Ma[1,2], Konstantin Krismer[9,10], Jaylissa Torres Robles[11,12], Bert van de Kooij[10], Anne E. van Vlimmeren[10], Nicole Andrée-Busch[13], Norbert F. Käufer[13], Maxim V. Dorovkov[14], Alexey G. Ryazanov[14], Yuichiro Takagi[15], Edward R. Kastenhuber[1,2], Marcus D. Goncalves[1,16], Benjamin D. Hopkins[17], Olivier Elemento[3,4], Dylan J. Taatjes[18], Alexandre Maucuer[19], Akio Yamashita[20], Alexei Degterev[21], Mohamed Uduman[22], Jingyi Lu[22], Sean D. Landry[22], Bin Zhang[22], Ian Cossentino[22], Rune Linding[23], John Blenis[1,24,25], Peter V. Hornbeck[22], Benjamin E. Turk[11]✉, Michael B. Yaffe[10,26,27]✉ & Lewis C. Cantley[1,2]✉

现如今癌症基因组测序数据浩如烟海，而这其中却寻觅不到蛋白激酶与信号通路的相关研究，假如这些信息被人类所发现，对于疾病的治疗将会带来更多线索与契机。作者首先通过位置扫描肽阵列分析（PSPA），确定了人 Ser/Thr 激酶的底物识别基序，成功获得了 303 个 Ser/Thr 激酶的磷酸化位点基序（图 1）。

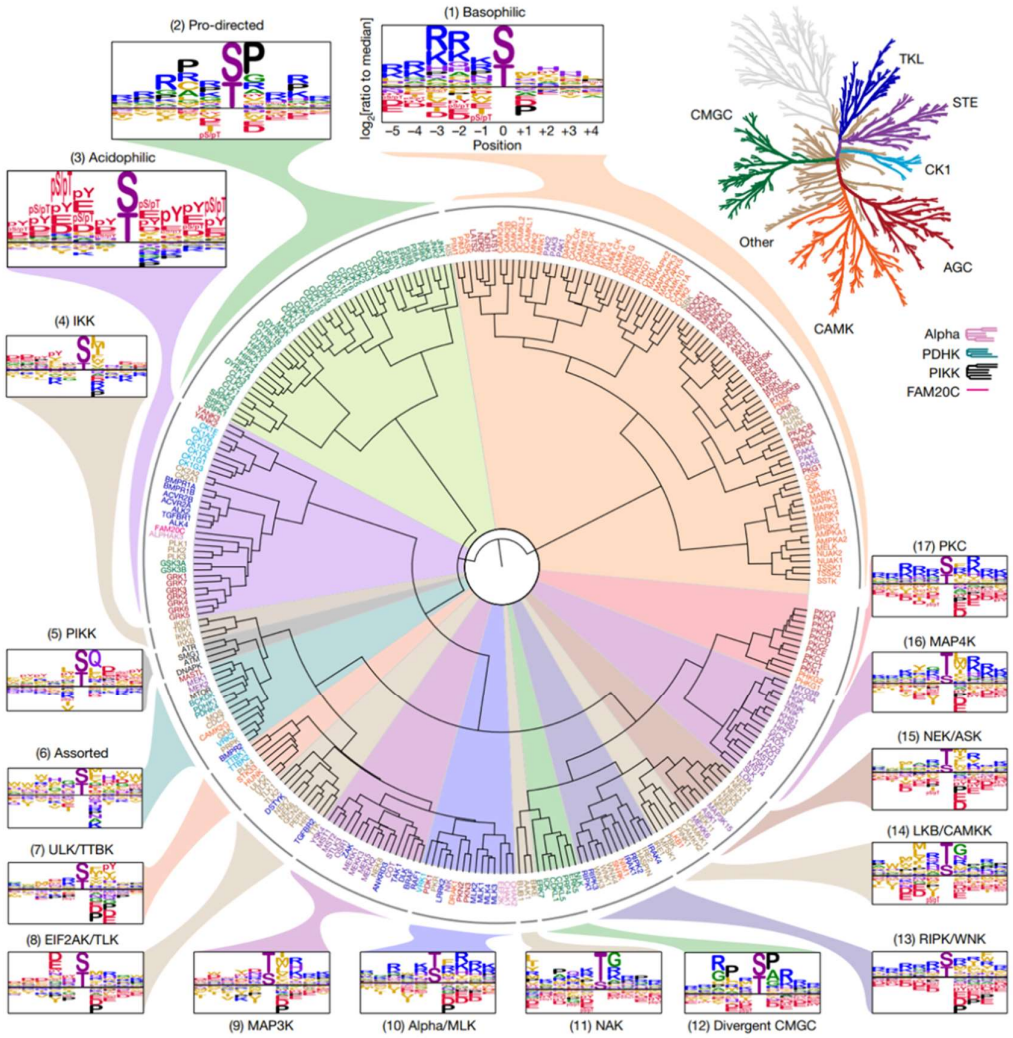


图 1：人丝氨酸/苏氨酸激酶组的磷酸化位点基序树。

作者对磷酸化蛋白质组学结果进行全基因组注释，发现大多数情况下，磷酸化位点的线性序列背景对激酶-底物关系发挥重要的贡献。

值得注意的是，该基序预测还成功识别了磷酸化激酶研究中的首个里程碑事件【5】——1959 年，**Edwin G. Krebs** 和 **Edmond H. Fischer** 两位诺奖得主发现的糖原磷酸化酶的 Ser15 磷酸化，以及迄今为止报道最多的 ATM-p53 Ser15 磷酸化互作。

由于细胞信号转导网络的复杂性和动态性，作者需要对磷酸化蛋白质组进行全局基序分析，作者使用 PLK1 抑制剂处理 HeLa 细胞，含有 PLK1 基序的底物显著下调，另外 ATM 和 ATR 磷酸化的底物上调，与先前报道的结果高度一致，PLK1 能够抑制有丝分裂细胞中的 DNA 损伤信号【6.7】。

另外，作者还分析了复杂干预条件所导致的信号变化事件，例如在电离辐射情况下，参与 DNA 损伤反应的经典激酶如 ATM、ATR、DNA-PK 上调，而参与细胞周期进展的经典激酶如 CDK1、CDK2、CDK4、CDK6 下调，与 G1/S 和 G2/M 阻滞一致。

此外，时间尺度的磷酸化变化也能够被该方法所解析，例如胰岛素刺激 1 min 后，MAPK 通路激活，AMP 激活的蛋白激酶在 60 分钟内下调。

总体而言，在这篇文章中，作者使用合成肽文库来分析了 303 种 Ser/Thr 激酶的底物序列特异性，**这种新的激酶图谱能够有助于研究人员识别正常和疾病状态下不**

同的信号通路，通过激酶来解码信号网络变化，应用这些信息能够捕获遗传学、药理学、代谢和环境变化后细胞和组织中信号通路的复杂改变，即便在疾病驱动基因不明确的情况下，也有可能帮助识别出驱动疾病发生的信号通路。

原文链接：

https://doi.org/10.1038/s41586-022-05575-3