



Ligand point mutation:植物ホルモン様天然物コロナチンの 立体異性体を用いた標的選択性チューニング

Ligand point mutation: Tuning the Target Selectivity of a Natural Product (+)-Coronatine by Using the Possible Stereoisomers

林 謙吾、渡部 楽、戸澤 聖、加藤信樹、石丸泰寛、高岡洋輔、上田 実
(東北大院理)

我々は、複数の不斉炭素原子をもつ天然有機化合物の立体異性体を用いて、その標的選択性と生物活性をチューニングすることが可能であることを見出した。タンパク質中の一部のアミノ酸に変位を導入することで機能を改変する手法を **point mutation** とよぶが、本法はリガンドのもつ不斉点の **point mutation=ligand point mutation** による活性チューニング法である。本発表では、複数の標的タンパク質に結合し、多様な生物活性をもつ植物ホルモン様天然物コロナチン (**1**) に **ligand point mutation** を適用し、その標的選択性と生物活性をチューニングした例について紹介する。

コロナチン (**1**) の標的タンパク質は COI1-JAZ 共受容体であることが知られているが、例えばモデル植物シロイヌナズナは JAZ1-13 のサブタイプをもっており、いずれの JAZ に結合するかによって、異なる生物活性が誘導されると考えられている。我々は、**1** の全 16 種類の立体異性体 (図 1b) を立体選択的に合成し、シロイヌナズナおよびイネを用いて、標的選択性と生物活性の評価を行った。

シロイヌナズナでは、全立体異性体の JAZ サブタイプ選択性評価より、病原菌耐性強化に重要な JAZ9 に選択的かつ強く結合する立体異性体が 5 種類見出された。これらのうち 4 種は、**1** の典型的な副作用として知られる生長抑制を誘導することなく、病原菌耐性遺伝子の発現を強く誘導した。これは、立体異性体の JAZ サブタイプ選択性によるものと解釈できた。また、イネにおいては、生長抑制を誘導することなく、抗菌性二次代謝産物ファイトアレキシンの生産を誘導する立体異性体が見出された。これらの結果は、天然有機化合物の **ligand point mutation** が、標的選択性と生物活性をチューニングの新たな戦略として有効であることを示唆している。

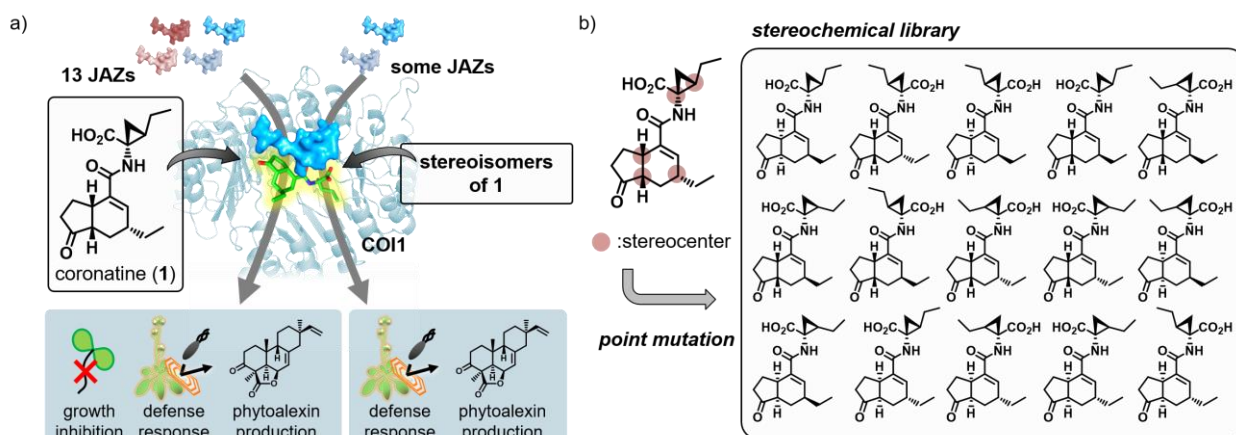


Figure1: a) Differences of bioactivity between coronatine and stereoisomers of **1**, derived from the target selectivity b) Chemical structure of stereoisomers of **1**

発表者紹介

氏名 林 謙吾 (はやし けんご)
所属 東北大学大学院理学研究科化学専攻
学年 博士課程 (後期) 1年
研究室 有機化学第一研究室

