



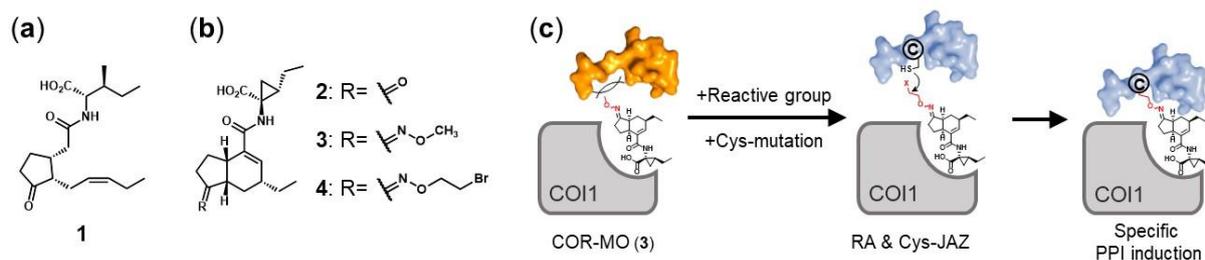
## 植物ホルモン受容体サブタイプ選択的活性化を可能にする反応性 アンタゴニスト

### Reactive antagonist approach for the subtype-selective regulation of plant hormone receptor

小崎 航、糠塚祐希、野本春菜、高岡洋輔、上田 実 (東北大院理)

植物ホルモンに関する生物学は、近年大きな発展を見せている。特に、その受容体とシグナル伝達機構が次々と明らかになり、植物増産に貢献する新たな化学的手法開発への期待は大きい。一方で、植物ホルモン研究において、常に大きな問題となるのは遺伝的冗長性 (Genetic redundancy) である。植物ホルモン受容体には多くのサブタイプが存在し、ホルモン活性に重要なサブタイプの特定は、現在の最重要課題と位置づけられている。例えば、植物ホルモンの一つである 7-*iso*-ジャスモノイル L-イソロイシン (**1**) は、F-box タンパク質 COI1 と転写リプレッサータンパク質 JAZ からなる COI1-JAZ 共受容体に結合するが (Fig 1a) <sup>1)</sup>、モデル植物シロイヌナズナのゲノム中には、COI1 は 1 種類、JAZ は 13 種類がコードされており、これらが冗長的にあるいは特異的に、様々なジャスモン酸 (JA) 応答を引き起こす。遺伝的冗長性の解決には、しばしば化学遺伝学的アプローチが有効な戦略となるが、現在の所、任意の JAZ サブタイプに対して特異性をもつサブタイプ選択的アゴニストを開発できる戦略は実現されていない。今回我々は、任意の COI1-JAZ 共受容体サブタイプを選択的に活性化できる反応性アンタゴニスト (RA) 戦略を提案する。

Solano らは、**1** の構造ミミック天然物コロナチン (**2**) をもとに、強力な COI1-JAZ アンタゴニスト COR-MO (**3**) を開発した (Fig 1b) <sup>2)</sup>。**3** は、メチルオキシム部分により JAZ の COI1-3 複合体への結合を阻害する。一方、**3** に求電子性反応基を導入した RA は、野生型 JAZ (WtJAZ) に対してアンタゴニスト活性を保持しつつ、JAZ 中の適切な部位のアミノ酸を Cys に置換した Cys-JAZ に対しては、共有結合形成によりアゴニストとして機能すると期待された (Fig 1c)。実際に COI1-2-JAZ1 の結晶構造を用いた *in silico* Docking により、RA として **4**、Cys-JAZ として <sup>1203</sup>CJAZ1 を設計し、*in vitro* での結合を MALDI-TOF-MS、蛍光異方性、二重標識プルダウンの三つの手法を用いて評価した結果、**4** が全ての WtJAZ に対してアンタゴニスト活性を示す一方で、<sup>1203</sup>CJAZ1 とは共有結合を形成し、かつそれが COI1-<sup>1203</sup>CJAZ1 の PPI 誘導を介して起こっていることが確認された。したがって、RA 戦略が Cys 導入 JAZ に対し特異的に PPI を誘導できる有用な手法である事が示唆された。発表では、他の JAZ サブタイプへの展開などについても報告する。



**Figure 1.** (a) Chemical structure of 7-*iso*-jasmonoyl-L-isoleucine. (b) Chemical structures of coronatine (**2**), COR-MO (**3**), and RA (**4**). (c) Schematic illustrations of reactive antagonist (RA) approach for subtype-specific agonist of jasmonate co-receptor COI1-JAZs.

#### <参考文献>

- 1) Wasternack, C., Hause, B., *Annals of Botany* **2013**, *111*, 1021.
- 2) Monte, I. *et al.*, *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 671.

#### 発表者紹介

氏名 小崎 航 (こざき わたる)  
所属 東北大学理学研究科化学専攻  
学年 博士課程 (前期) 1年  
研究室 有機化学第一研究室

