

天然変性領域のケミカルリデザインによる植物ホルモン関連転写因子の選択的阻害剤の開発

(東北大院理¹・東北大院生命科学²) ○高岡 洋輔¹・劉 瑞琦¹・李 奇¹・上田 実^{1,2}
 Development of selective inhibitors for plant hormone-related transcription factors based on chemical redesigned intrinsically disordered region peptide (¹Graduate School of Science, Tohoku University, ²Graduate School of Life Sciences, Tohoku University) ○Yousuke Takaoka¹, Ruiqi Liu,¹ Qi Li,¹ Minoru Ueda,^{1,2}

Plant hormones regulate various responses such as plant growth, differentiation or defense by simultaneously controlling multiple transcription factors. Recent reports suggested that intrinsically disordered regions (IDR), which can interact with multiple interacting partners while changing their conformation, play important roles in these signaling pathways. We herein developed selective inhibitors for plant hormone, Jasmonate (JA)-related transcription factors based on the chemically redesigned IDR peptides.

Keywords : Plant hormone; Protein-protein interaction; Intrinsically disordered region; Transcription factor

植物防御や生長・老化などを制御するジャスモン酸 (JA) は、植物体内で転写リプレッサー JAZ の分解を引き起こすことで、複数の転写因子の活性化を一挙に引き起こす。JA の下流では、虫害耐性を制御する MYC ファミリーや、病原菌耐性を制御する EIN3/EIL1 など複数の転写因子が機能しており、これらは遺伝学的に冗長的に機能したり、それぞれがクロストーク制御しているために、解析・制御が困難である。最近我々は、JA 応答の脱感作に関わるスプライスバリエント JAZ10.4 の MYC との結合ドメイン (CMID)^{1,2)} が天然変性領域 (IDR) であること、および MYC・EIN3 とともに同程度の強度で結合することを示唆する結果を得た (Fig 1)。そこで、CMID の MYC3 との結合フォーム³⁾ に化学的に構造を固定した人工ペプチドを設計したところ、MYC 活性を選択的に阻害することを見出した。開発したペプチドは、MYC 下流の応答を抑制する一方で、EIN3 下流の応答を亢進し、両者のクロストークを切り分けることに成功した。MYC ファミリーは多くの陸上植物で高度に保存されており、本ペプチド型ツールは植物種を超えて JA シグナル伝達解析に有用な化学ツールとなることが期待される。

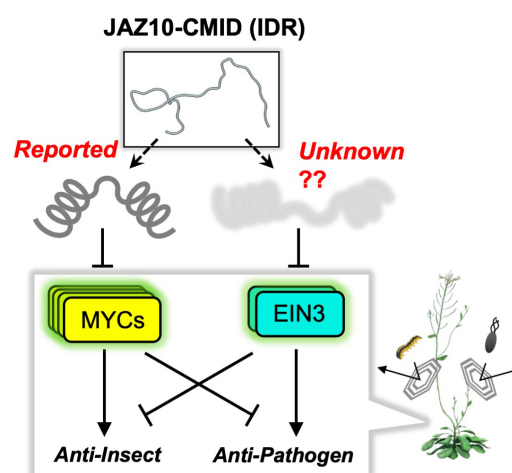


Fig 1. 天然変性領域の JAZ10-CMID が、複数の転写因子を阻害する様子。

植物防御や生長・老化などを制御するジャスモン酸 (JA) は、植物体内で転写リプレッサー JAZ の分解を引き起こすことで、複数の転写因子の活性化を一挙に引き起こす。JA の下流では、虫害耐性を制御する MYC ファミリーや、病原菌耐性を制御する EIN3/EIL1 など複数の転写因子が機能しており、これらは遺伝学的に冗長的に機能したり、それぞれがクロストーク制御しているために、解析・制御が困難である。最近我々は、JA 応答の脱感作に関わるスプライスバリエント JAZ10.4 の MYC との結合ドメイン (CMID)^{1,2)} が天然変性領域 (IDR) であること、および MYC・EIN3 とともに同程度の強度で結合することを示唆する結果を得た (Fig 1)。そこで、CMID の MYC3 との結合フォーム³⁾ に化学的に構造を固定した人工ペプチドを設計したところ、MYC 活性を選択的に阻害することを見出した。開発したペプチドは、MYC 下流の応答を抑制する一方で、EIN3 下流の応答を亢進し、両者のクロストークを切り分けることに成功した。MYC ファミリーは多くの陸上植物で高度に保存されており、本ペプチド型ツールは植物種を超えて JA シグナル伝達解析に有用な化学ツールとなることが期待される。

1) Moreno, J.E. *et al. Plant Physiol.* **162**, 1006-1017 (2013). 2) Takaoka, Y. *et al. J. Biol. Chem.* **298**, 1015404 (2022). 3) Zhang, F. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* **114**, 1720-1725 (2017).