

ジャスモン酸関連転写因子選択的なステープル JAZ ペプチドの開発

(東北大院理¹・東北大院生命²) ○高岡 洋輔¹・鈴木 華穂¹・上田 実^{1,2}

Rational design of a stapled JAZ peptide as the jasmonate-related transcription factor-selective inhibitor (¹*Graduate School of Science, Tohoku University*, ²*Graduate School of Life Science, Tohoku University*) ○Yousuke Takaoka,¹ Kaho Suzuki,¹ Minoru Ueda^{1,2}

Plant hormone jasmonate (JA) induces protein-protein interaction between F-box protein COI1 and transcriptional repressor JAZ, and causes plant defense responses as well as growth inhibition. In the absence of JA, JAZ binds to and represses the MYC transcription factors. Upon JA biosynthesis, JA recruits JAZ to COI1 for JAZ degradation, and then, the derepressed MYC upregulates the expression of JA-related genes. Here, we successfully developed a MYC-selective peptide inhibitor based on the crystal structure of MYC-JAZ complex. This designed stapled JAZ peptide selectively inhibited MYC-mediated gene expression in *Arabidopsis thaliana*, whereas it has almost no affinity with COI1.

Keywords : Plant hormone; Chemical Biology; Transcription factor; Stapled peptide

ジャスモン酸 (JA) は、F-box タンパク質 COI1 と転写リプレッサー JAZ との共受容体に認識され、植物の生長や免疫などを制御する重要な植物ホルモンである。定常状態で JAZ は主要転写因子 MYC などに結合して機能を抑制するが、JA 活性本体 JA-Ile を介して JAZ が COI1 と結合するとユビキチン化され、分解される。続いて JAZ による抑制が解除された転写因子 (TF) が活性化され、様々な JA 関連遺伝子の発現が誘起される。シロイヌナズナに JAZ は 13 種、JA 関連 TF は 25 種以上が発現しており、それぞれの下流を複雑に制御すると考えられているが、詳細は不明な点が多い。

結晶構造解析から、JAZ は MYC との結合時には結合ドメイン全体がヘリックス構造を形成するのに対し、COI1/JA-Ile との三者複合体形成時には同じドメインの一部をランダムループ構造に変化させることが分かっている (Fig. 1)。そこで本研究では、JA 関連 TF 選択的なツール開発を目指し、JAZ の構造を MYC 結合型ヘリックス構造に固定したステープルペプチド (JAZst) を開発した¹⁾。まず JAZst は、

COI1 には全く結合せず MYC 選択的に結合すること、及び MYC との結合がステープル化によって 50 倍向上することなどを確認した。さらにシロイヌナズナに JA と JAZst を共投与すると、JA による MYC 下流の遺伝子発現が顕著に抑制されることが示唆された。JAZst は複雑な JA 応答を制御する新規ケミカルツールとして期待される。

1) K. Suzuki, Y. Takaoka, M. Ueda, *RSC Chem. Biol.* in press.

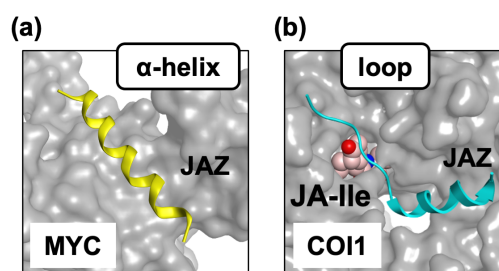


Fig. 1. (a) MYC3 及び (b) COI1 と JAZ との共結晶構造 (PDB ID: 4RS9, 3OGL) .