

合理的設計によるメチルトランスフェラーゼ阻害剤の創生
Development of rationally designed methyltransferase inhibitors

京都大学 化学研究所 生体触媒化学研究領域

林 謙吾

研究成果概要

植物ホルモンは、植物の発芽や生長、生殖などの多様な生理応答を制御する植物内生理活性物質である。ストリゴラクトン (SL) は、植物地上部の枝分かれを抑制し、形態制御を担う重要な植物ホルモンの 1 つである。SL は植物ホルモン活性を示すと同時に、根から土壤中に放出され、貧栄養下での栄養獲得を促進するアーバスキュラー菌根菌 (AM 菌) との共生を誘導する根圏コミュニケーション物質としても機能する。これまでに、40 種類以上の SL が単離・同定されているが、枝分かれ抑制活性を担う内生の SL 活性本体は未解明である。また、シロイヌナズナの SL 生合成に関与するメチルトランスフェラーゼ遺伝子変異体 *clamt* が枝分かれ過剰な表現型を示すため、CLAMT 代謝物が植物ホルモン活性本体であることが示唆された一方、イネの CLAMT 代謝物は AM 菌との共生に影響を与えることが報告され、CLAMT 遺伝子及びその代謝物の生理機能は混迷を極めていいる。

本研究では、京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステムを利用した、タンパク質立体構造モデリングおよびリガンド-タンパク質間相互作用シミュレーションにより、CLAMT 阻害剤を合理的に設計・開発し、生物有機化学的アプローチによる CLAMT 遺伝子およびその下流代謝物の機能解析を目指す。今年度は、CLAMT モデリング構造の取得および阻害剤候補分子の CLAMT に対する結合解析を行った。CLAMT に対する結合親和性および、結合様式を指標にスクリーニングを行った結果、植物に内生する CLAMT の基質であるカーラクトン酸 (CLA) の誘導体など、複数の阻害剤候補分子を得た。

現在、設計した阻害剤の化学合成を行っている。今後、化学合成した複数の阻害剤に関して、*in vitro* での CLAMT メチルトランスフェラーゼ活性阻害能およびシロイヌナズナに投与した際の枝分かれ数に与える影響を評価し、その結果をフィードバックして、阻害剤の構造最適化を検討する予定である。