

## 第24回“脳と末梢”セミナー

【日時】 平成26年8月26日(火) 15:00~16:30

【場所】 理学部8番教室

### 渡辺 信元 先生

理研・環境資源科学研究センター・生理活性物質探索研究ユニット  
ユニットリーダー

### タンパク質間相互作用阻害物質による 細胞周期阻害物質探索

タンパク質リン酸化酵素群によるタンパク質のリン酸化は、タンパク質の翻訳後調節の中でも中心的な役割を担う。われわれは、細胞分裂開始を調節するリン酸化酵素を中心に、タンパク質のリン酸化によって制御されるタンパク質間相互作用について解析してきた。リン酸化依存性結合は細胞分裂のみならず、細胞の異常な増殖すなわち癌化にも重要な役割を有する。

最近われわれは、他のタンパク質のリン酸化に依存した結合を阻害する物質の探索系を構築した。これは結合ドメインを蛍光タンパク質と融合発現し、融合タンパク質の標的リン酸化ペプチドへの結合を蛍光プレートリーダーによって測定することで、阻害物質をハイスループットに探索するシステムである。このシステムをもちいて理研NPDepo所蔵の数万化合物からなる化合物ライブラリー探索の探索を行い、分裂期タンパク質リン酸化酵素Plk1(Polo Like Kinase 1)のポロボックスドメイン(PBD)に依存した結合を阻害する物質、SCF型ユビキチン化酵素の基質認識サブユニットのひとつであるSkp2タンパク質とその基質であるp27Kip1タンパク質のリン酸化に依存した結合を阻害する物質などを得ている。本講演では、この探索系を紹介するとともに、得られた阻害物質の細胞周期進行への影響から、これらのドメインが細胞周期進行に有する役割について解析した結果について紹介する。