

## PBD 依存性結合の Plk ファミリー間での特異性の解析

渡辺信元

M 期キナーゼのひとつである Plk1 は細胞分裂期の進行に重要な役割を担う。Plk1 のキナーゼ領域外に存在するポロボックスドメイン PBD はポロキナーゼファミリー間で保存された領域であり、他のタンパク質にリン酸化に依存した結合を行う単位であることが明らかにされている。PBD 依存性結合には、結合するタンパク質のリン酸化セリンまたはスレオニンとその N 端側のセリンが必要であることは示されていたが、それ以外の配列が結合にどのように寄与するのか？Plk2 や Plk3 の PBD と Plk1 の PBD は結合様式にどの程度の差があるのか？に関する詳細な解析はなされていなかった。Plk1 の PBD 依存性結合を阻害する化合物は Plk1 を標的とするがん治療に有効であるが、Plk2, Plk3 依存の結合は阻害しないことが望ましい。このような薬剤を探索する上で、Plk ファミリーの PBD 依存性結合の特異性の解析は非常に重要であり、興味深い解析結果である。

### 紹介論文

Structural and functional analyses of minimal phosphopeptides targeting the polo-box domain of polo-like kinase 1

Yun S-M., et al. & Lee KS. (Lab. Metabolism, Cent. for Cancer Res., NCI, NIH, Bethesda, MD, USA)

Nat. Struct. Mol. Biol., 16, 876-882 (2009)

### 要旨

Polo 様キナーゼ 1 (Plk1) は細胞増殖の中心的役割をもち、抗がん剤の標的と考えられている。Plk1 の非活性領域にあるポロボックス領域 (PBD) はタンパク質間相互作用におけるリン酸化ペプチド結合のための基本単位を形成する。われわれはヒト Plk1 の PBD に特異的に結合するが、非常によく似た Plk2, Plk3 の PBD には結合しない最小配列を同定したので報告する。結合の比較や最小ペプチドと結合した Plk1 の PBD の結晶構造の解析から、セリン-リン酸化スレオニンは高い親和性をもったアンカーとして機能する一方で、その N 末端側は結合の特異性や親和性を寄与するうえで極めて重要であることが分かった。Plk1 の PBD をリン酸化スレオニンに類似させたペプチドで阻害すると分裂期停止およびアポトーシスが誘導された。最小ペプチドと PBD の相互作用様式は Plk1 を標的とする治療薬をデザインする際に有効である。