

TAB2, TAB3 による K63 結合型ポリユビキチン鎖 特異的認識機構の構造的基盤

Structural basis for specific recognition of K63-linked polyubiquitin chains by TAB2 and TAB3

佐藤裕介^{1,2}, 吉川梓^{1,3}, 山下雅美^{1,2}, 山形敦史^{1,2}, 深井周也^{1,2}
(1.東大放射光, 2.東大大学院新領域, 3.東工大大学院生命理工)

ユビキチン (Ub) は 76 残基からなる進化的に非常によく保存されたタンパク質で、C 末端グリシン残基が標的タンパク質とイソペプチド結合を介して結合することで標的タンパク質の機能を制御する。また、結合した Ub の N 末端メチオニン残基、もしくはリジン残基にさらに Ub が付加して形成されるポリ Ub 鎖によって標的タンパク質の機能を制御することも多く、この場合どの残基を用いてポリ Ub 鎖を形成するかでその役割は異なる。生体内で最も豊富に存在するのは K48 結合型のポリ Ub 鎖で、分解される基質タンパク質に付加される。K48 結合型以外のポリ Ub 鎖については完全にその機能が理解されているわけではないが、K63 結合型ポリ Ub 鎖については DNA 修復や受容体の下方制御、NF- κ B シグナル伝達などにおいて重要なシグナルとして機能することが報告されている。例えば、TNF- α 、IL-1 β といったサイトカインによる刺激を受けると細胞内に K63 結合型ポリ Ub 鎖が合成される。TAB2 とそのホモログである TAB3 は NZF ドメインにより K63 結合型ポリ Ub 鎖特異的に結合することで、JNK や NF- κ B シグナル伝達経路を活性化する。

我々は、TAB2 および TAB3 による K63 結合型ポリ Ub 鎖特異的な認識機構を明らかにするため、TAB2 および TAB3 の NZF ドメインを K63 結合型 Ub 二量体との複合体として X 線結晶構造解析の手法を用いて構造決定した (図)。これまでに、Ub 鎖の選択性がない NZF である Npl4 と Ub 単量体との複合体の構造は決定されていたが、TAB2、TAB3 による distal Ub との結合様式は Npl4 による Ub 単量体との結合様式と同様のものであることがわかった。一方、proximal Ub は TAB2、TAB3 のみに保存された特徴的な領域と結合しており、この 2 番目の相互作用領域が Ub 選択性を生み出していることを明らかとした。

