

HOIL-1L NZF ドメインによる直鎖型ポリ Ub 鎖 特異的認識機構の構造的基盤

Structural basis for specific recognition of linear polyubiquitin chains by NZF domain of HOIL-1L.

佐藤裕介^{1,2}, 藤田宏明³, 吉川梓^{1,4}, 山下雅美^{1,2}, 山形敦史^{1,2},
Stephen E. Kaiser⁵, 岩井一宏^{3,6}, 深井周也^{1,2}

(1.東大放射光, 2.東大院新領域, 3. 阪大院生命機能, 4.東工大院生命理工,
5. Department of Biology, Stanford, 6.阪大院医学系)

HOIL-1L と HOIP からなるリガーゼ複合体 LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex) は、ユビキチンが N 末端を介して結合した直鎖状ポリユビキチン鎖を合成する。生体内で LUBAC は TNF- α などの炎症性サイトカイン刺激により、IKK 複合体のサブユニットである NEMO に直鎖状ポリユビキチン鎖を付加することで、古典的 NF- κ B シグナル伝達系を活性化する。本研究では、HOIL-1L の Npl4 zinc finger (NZF) ドメインが直鎖状ユビキチン鎖と特異的に結合することを明らかにし、さらに HOIL-1L の NZF ドメインと直鎖状ユビキチン 2 量体の複合体の結晶構造を 1.6 Å 分解能で決定した。結晶構造から HOIL-1L の NZF ドメインは一般的な NZF と同様の構造を持つ「NZF-core」領域に加え、 α ヘリカルな「NZF-tail」領域を持つことが明らかとなった (模式図)。NZF-core と Distal ユビキチンの結合は一般的な NZF と同様、ユビキチンの Ile44 を中心とした疎水性のパッチとの疎水性相互作用によるものであった。一方 NZF-core と Proximal ユビキチンの結合はユビキチンの Phe4 を中心とした疎水性のパッチを認識する珍しい結合様式であった。さらに NZF-tail が Proximal ユビキチンと結合することで HOIL-1L と直鎖状ユビキチン鎖との結合を強める事がわかった。

また、結晶構造情報をもとにした変異体解析の結果から、HOIL-1L による直鎖状ユビキチン鎖の認識が NF- κ B シグナル伝達経路において重要な役割を果たすことが明らかとなった。

