

プロテアソーム(proteasome)

細胞内のタンパク質は秩序だった分解を受ける。これに関与する分解系がユビキチン依存性プロテアソーム系である。プロテアソームによるタンパク質分解は、細胞周期を遂行するうえで必須の出来事である。

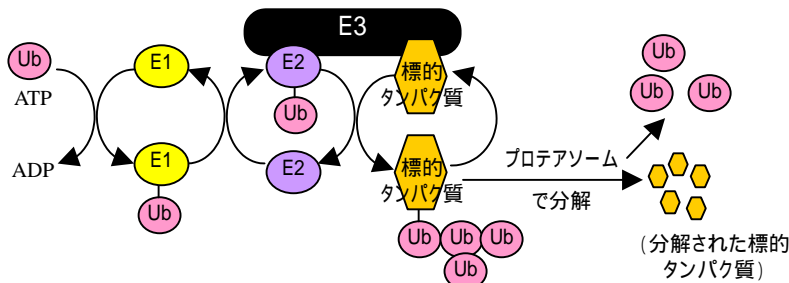


図1 標的タンパク質のユビキチン化

ユビキチン化を触媒する酵素は、ユビキチン活性化酵素 (Ub activating enzyme, E1), ユビキチン結合酵素 (conjugating enzyme, E2), ユビキチンリガーゼ (ubiquitin ligase, E3) から構成される。ユビキチンは ATP のエネルギーを利用して E1 の Cys 残基に結合する。次いで、E1 のユビキチンは E2 に渡される。E2 を経て活性化されたユビキチンは E3 上で標的タンパク質へと渡される。この時、ユビキチンの C 末端 Gly がタンパク質の Lys 残基に結合する。このユビキチンの Lys 残基にさらにユビキチンが付加されていく。

ユビキチン(ubiquitin, Ub)

プロテアソームで分解されるためには、標的タンパク質に特定の目印が付かなければならない。この目印の代表がユビキチンである。ユビキチンはアミノ酸 76 個から成るポリペプチドで、標的タンパク質の Lys 残基にイソペプチド結合で結合する。ユビキチンは種を超えて極めて保存性の高いタンパク質である。

```

5   10   15   20   25   30   35   40   45   50   55   60   65   70   75
1  MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRRLGG
2  MQIFVKTLTGKTITLEVEASDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRRLGG
3  MQIFVKTLTGKTITLEVESSDTIDNVKAKIQDKEGIPPDQQRLLIFAGKQLEDGRTLADYNIQKESTLHLVLRRLGG
4  MQIFVKTLTGKTITLEVEASDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLLIFAGKQLEEGRTLADYNIQKESTLHLVLRRLGG
5  MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLLIFAGKQLEEGRTLSDYNIQKESTLHLVLRRLGG
6  MQIFVKTLTGKTITLEVESSDTIDNVKQKIQDKEGIPPDQQRLLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRRLGG
7  MQIFVKTLTGKTITLEVESSDTIDNVKSKIQDKEGIPPDQQRLLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRRLGG
8  MQIFVKTLTGKTITLDVEPSDTIDNVKQKIQDKEGIPPDQQRLLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRRLGG
9  MQIFVKTLTGKTITLDVEQSDTIDNVKTKIQDKEGIPPDQQRLLIFAGKQLEDGRTLADYNIQKESTLHLVLRRLGG
10 MQIFIKTLTGKTITAEETEPEETVADLKQKIADKEGVPVVDQQRLLIFAGKQLEDSTMDADYNIQKESTLHMVLRRLGG

```

図2 各種生物のユビキチンの配列

- 1: 動物[ヒト, ウサギ, ウシ, ニワトリ, マウス, *Drosophila melanogaster* (ショウジョウバエ)]
- 2: *Caenorhabditis elegans* (線虫)
- 3: 植物[soybean, garden pea, common sunflower, potato, maize, oat, *Arabidopsis thaliana*]
- 4: *Trypanosoma brucei*
- 5: *Leishmania tarentolae*
- 6: *Neurospora crassa*
- 7: *Saccharomyces cerevisiae* (酵母)
- 8: *Phytophthora infestans*
- 9: *Euplotes eurystomus*
- 10: *Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus

ユビキチンリガーゼ(ubiquitin ligase, E3)

E3 は数種のタンパク質からなるヘテロ複合体で、E2 と結合するサブユニット、標的タンパク質を識別するサブユニットなどがある。E3 は 3 つに分類できる。これらは、標的タンパク質を識別するサブユニット(X, F-box, SOCS)にどんなタンパク質が使われるかで、基質を異にする。

RING フィンガー系:

APC/C, SCF, VBC 複合体,
MDM2, BRCA1, c-Cbl1 など。

HECT 系:

HECT(homologous to E6-AP carboxyl terminas)ドメインを含む。

U-box 系:

Zn²⁺非要求性。Ufd2a, KIAA0860, PRP19 など。

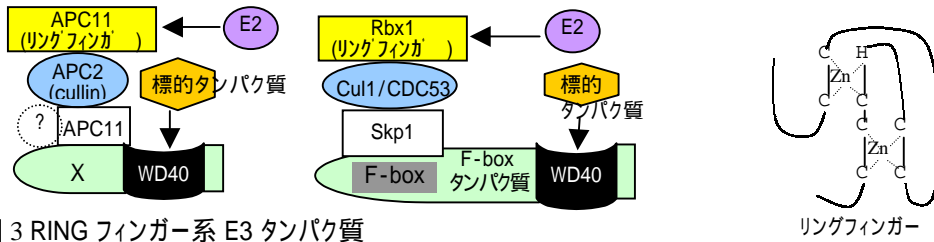


図3 RING フィンガー系 E3 タンパク質

(左) APC/C (anaphase-promoting complex あるいは cyclosome)。

X には、Cdc20 (サイクリンやセクリン分解), Slp1 (セクリン分解), Fzy, Fzr1, Srw1 (M や G₁ サイクリン分解), Cdh1 (M サイクリンや Scc1 分解) などがある。

(右) SCF: Skp1-Cul1-F-box タンパク質から成る複合体。

F-box タンパク質には、Cdc4, Grr1, Met30, Pop1/2, Skp2, β-TrCP などがある。

Cdc4 は CKI や cdc6, Grr1 は G₁ サイクリン, β-TrCP は βカテニン, Skp2 は E2F-1 や p27^{Kip1} を認識。

プロテアソーム

ユビキチン化されたタンパク質を分解するのがプロテアソームで、次の3つがある。

ATP 依存型 26S プロテアソーム

ATP 非依存型 20S プロテアソーム

フットボール型プロテアソーム

・20S プロテアソームは7つのαサブユニットから成るαリング, 7つのβサブユニットから成るβリングが, α, β, β, αの順に筒状に積み重なった中空の構造。

・ATP 依存的に, 20S プロテアソームの上下に PA700 が結合すると, 26S プロテアソームになる。

・フットボール型は PA700 の代わりに PA28 をもつ。

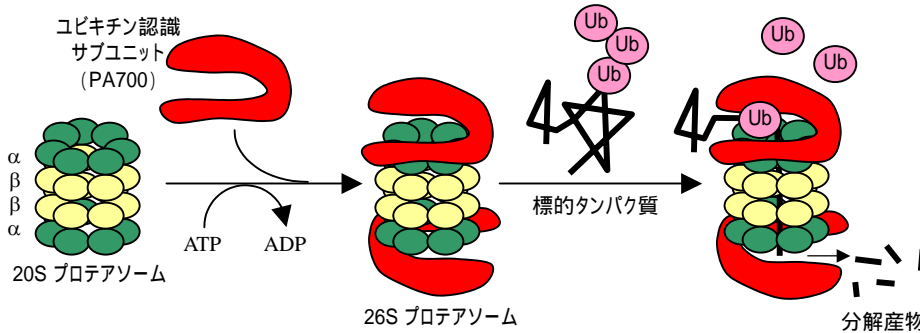
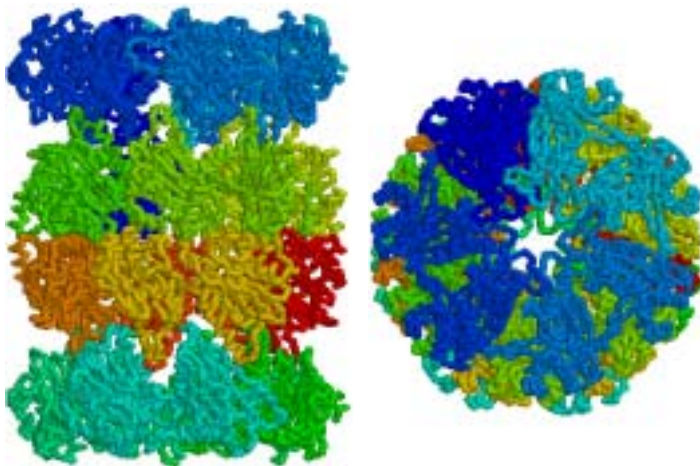


図4 プロテアソームによるタンパク質の分解(左)と, 20S プロテアソームの立体構造(右)

ユビキチン化された標的タンパク質は認識サブユニットからプロテアソームに入り, 変性を受けるとともにユビキチンが遊離。

タンパク質はβサブユニットで6-12 mers にまで分解され, さらに, オリゴペプチダーゼやアミノペプチダーゼでアミノ酸にまで分解される。



横から見た図

上から見た図