

## $\beta$ -TrCP は Cdc25A, B の非リン酸化モチーフに結合する

岩崎 潤一

細胞内のタンパク質は秩序だった分解を受けているが、これに関与するタンパク質の分解系がユビキチン化プロテアソーム依存分解系である。76 アミノ酸からなる小タンパク質ユビキチンが標的タンパク質(不要になったタンパク質)にいくつも連なることでユビキチン化がおこり、そのユビキチン化が目印となることで、プロテアソームによって標的タンパク質は分解される。ユビキチン化に重要な役割を果たすユビキチンリガーゼ SCF 複合体の構成成分である F-box タンパク質はユビキチン化を行う標的タンパク質の種類に対応しており、多くのタンパク質の中から基質タンパク質を認識するための重要なはたらきをしている。

また細胞周期調節タンパク質 Cdc25A, B ホスファターゼを認識する F-box タンパク質、 $\beta$ -TrCP はリン酸化されたアミノ酸を含む配列 (DSG motif) を認識するとされてきた。しかし今回の報告では、Cdc25A, B フォスファターゼに含むリン酸化されない配列 (DDG motif) に  $\beta$ -TrCP が結合し、さらにユビキチン化やタンパク質の分解を誘導することなどが明らかにされたので紹介する。

### 紹介論文

$\beta$ -TrCP recognizes a previously undescribed nonphosphorylated destruction motif in Cdc25A and Cdc25B phosphatases

Yoshinori Kanemori, Katsuhiko Uto, Noriyuki Sagata PNAS (2005) 102 6279-6284

### 要旨

$\beta$ -TrCP を F-box として含む SCF ユビキチンリガーゼは、その標的とするタンパク質中に二つのリン酸化されたアミノ酸を含む配列、DSG motif (DpSG $\Phi$ XpS) と結合する。また、細胞周期制御を行う Cdc25A ホスファターゼは DNA 損傷の際、急速なユビキチンプロテアソームにより分解を受ける。 $\beta$ -TrCP は Chk1 やほかのキナーゼによるリン酸化に依存した人 Cdc25A (Hu-Cdc25A) の DSG motif に結合する。しかし、カエル Cdc25A (Xe-Cdc25A) は Hu-Cdc25A と一致するような DSG motif はない。今回、これまでに知られていなかった DDG motif (DDG $\Phi$ XD) が Xe-Cdc25A と Hu-Cdc25A の両方に存在し、 $\beta$ -TrCP によって結合することが明らかになった。 $\beta$ -TrCP の DDG motif への結合は Chk1 に依存した Xe-Cdc25A のユビキチン化や、分解、さらに Hu-Cdc25A の分解にも役割を果たすことが明らかになった。

また、他の細胞周期制御にはたらく Hu-Cdc25B にも DDG motif が存在し、 $\beta$ -TrCP との結合、さらにユビキチン化や分解にも重要であることがわかった。Cdc25A と Cdc25B ともに含む DDG motif に  $\beta$ -TrCP が結合することは、付近のアミノ酸残基によって制御されると同時に、ユビキチン化に関しては DDG motif に制御されていることが明らかになった。その結果、 $\beta$ -TrCP はほかの多くのタンパク質に存在する DDG motif のような非リン酸化部位を認識することが明らかになった。