

特集：酵母から動植物まで包括するユビキチン-プロテアソーム系の新展開

植物 F-box タンパク質の多様な機能

松 井 南

植物ゲノム上には、約 300 以上の F-box タンパク質遺伝子が存在する。この数は、シロイヌナズナでは、694、イネで 687 遺伝子、ポプラで 337 遺伝子と植物は総じて多いのに対して、動物では、ショウジョウバエで 22 遺伝子、ヒトで 38 遺伝子と動物と植物では、大きな隔りがある¹⁾。植物では、近年植物ホルモンの受容体が F-box タンパク質であることが報告され、単に特定のタンパク質分解に関わるのみならず、ホルモン受容体としての機能を有することがわかってきている。また植物の概日性リズム（サーカディアンリズム）においても F-box タンパク質が光受容体として機能していることがわかり、植物の種々の生理現象を制御する重要な遺伝子ファミリーであることがわかってきた。さらに我々の調べた多くの F-box タンパク質は、特定の SKP タンパク質と結合しないなどタンパク分解以外の機能をもっている可能性がでてきた。

1. はじめに

F-box 領域は、Cyclin F で最初に見いだされた約 60 アミノ酸のドメインであり²⁾、今日、酵母を含めて、動物、植物を問わず多くの生物種で見いだされている。このような F-box 領域を有するタンパク質を F-box タンパク質ファミリーと呼んでいる。F-box タンパク質ファミリーは、植物では、少ないものでもポプラ (*Populus trichocarpa*) の 337 遺伝子から、シロイヌナズナ (*Arabidopsis thaliana*) の 694 遺伝子、イネ (*Oriza sativa*) で 687 遺伝子と概ね約 300 から 600 種類の大きな遺伝子ファミリーを形成しており、ショウジョウバエの 22 遺伝子、ヒトの 38 遺伝子と比較しても 20 倍以上の大きなファミリーを形成している¹⁾。これは、シロイヌナズナの総遺伝子数 28,000 の 2.47% であり、ヒトの場合の 0.16% と比較するとその大きさがわかる。

F-box タンパク質は、主に特定のタンパク質の認識とそ

の分解に関与しており、Skp1 (Suppressor of kinetochore protein1), Cullin, Rbx1 (Ring-Box1) と SCF タンパク質複合体を形成することが知られている。F-box タンパク質の F-box 領域は、Skp1 タンパク質と結合するのに用いられる。また Cullin タンパク質は SCF タンパク質複合体を形成するための足場 (Scaffold) としての働きをしており、その C 末端を RBX1 タンパク質と、N 末端を Skp1 タンパク質と結合している。

他の優れた総説に詳述されていると思われるが、この SCF 複合体は、F-box タンパク質を特徴とするユビキチンリガーゼ (Ubiquitin ligase) であり、F-box タンパク質に捉えられたタンパク質を E2 のユビキチン結合酵素 (Ubiquitin conjugating enzyme) によりポリユビキチン化するための反応の場として働いている。

2. F-box タンパク質の種類と構造

全ゲノム構造が解読されたシロイヌナズナとイネにおいて、F-box タンパク質に関しての総合的なドメイン解析が行われている³⁻⁵⁾。現在、シロイヌナズナでは、約 32 種類の C 末端領域 (F-box タンパク質に特異的な領域) の分類が存在する。それらは、FBA, FBA Kelch, FBA Rod C, FBA PRANC, FBA DUF1618, FBD, LRR, LRR FBD, Kelch リピート, Kelch PAS, Kelch Glyoxal oxid N, Kelch

(独) 理化学研究所植物科学研究センター植物ゲノム機能研究グループ (〒230-0045 横浜市鶴見区末広町 1-7-22) F-box proteins of plants and their various roles
Minami Matsui (RIKEN Plant Science Center Plant Functional Genomics Research Group, 1-7-22 Sushirocho, Tsurumiku, Yokohama 230-0045, Japan)

beta-propeller, DUF 295, Tubby c DUF 3527, Tubby c Kelch, PRANC, TPR 1, TPR 1 zf-MYND, beta-propeller (WD40), beta-propeller DUF295, LysM, AAA, AAA Zf-CW, Elongin A, Cupin, DUF1618, Action ATPase, SMI KNR4, SIM KNR4 DUF525, FIST C, Flavi capsid and Ste50pである^{6,7)}。しかし、残りの多くのF-boxタンパク質では、特定の保存されたC末端構造が見いだされない。これは、このC末端部分に未知のタンパク質認識配列があり、それらの分解に関わっているとも考えられるが、近年、F-boxタンパク質がタンパク質以外に糖鎖の認識にも働いていることが報告されている⁸⁾。

3. ASK (*Arabidopsis* SKP-1 homologs) との相互作用

F-boxタンパク質は、そのF-box領域を介してSkp1タンパク質と相互作用して、Cullinタンパク質とともにE3タンパク質複合体を形成することが知られている。シロイヌナズナには、酵母のSkp1と相同のタンパク質が20種類存在し、ASK (*Arabidopsis* SKP-1 homologs) と命名されている。我々は、シロイヌナズナの450のF-boxタンパク質を接合タイプの酵母Two hybrid法のベクターGal4-AD (Activation Domain) に結合した。また別の性の酵母にGal4-DBD (DNA binding Domain) に20種類のASKタンパク質遺伝子を結合した(図1A)。この2種類の酵母を接合することで、F-boxタンパク質とASKタンパク質の相互作用を調べた(黒田, 堀井, 松井, 未発表)。その結果、F-boxタンパク質とASKとの結合に特異性があり、ASK1, 2及び11, 12, 13, 14が比較的多くのF-boxタンパク質と結合すること、これらのASKタンパク質は、ASK14を除いて全体の配列から同じ分類に入ることがわかった(図1B, C)。また次にASK3, 4が比較的多くのF-boxタンパク質と相互作用していた。それ以外のASKタンパク質は、酵母Two hybrid法で調べた限りでは、結合するF-boxタンパク質数は少なく、またこれらは、ASK5を除いて、同じグループに属していた。また特異的にASK13, 14にのみ結合するF-boxタンパク質もあることから⁹⁾、F-boxタンパク質とASKは、単にSCF複合体を形成するのみならず、結合するASKタンパク質によっても制御を受けていることが示唆される。実際にASKタンパク質遺伝子も時期、組織特異的に発現が個々に制御されることがわかっている^{9,10)}。さらにin vivoでは相互作用は、リン酸化の制御を受けていることが知られている。

4. F-boxタンパク質の植物における機能

植物のF-boxタンパク質の機能解明は、種々の変異体の解析から明らかになった。そのなかでも光シグナル、概日リズム(サーカディアンリズム)、植物ホルモン研究から思いもよらない植物のF-boxタンパク質の多様性が見い

だされた。

4-1 光形態形成、概日リズムとF-boxタンパク質 EID1, AFR

光シグナル伝達経路では、EID1 (AT4G02440)^{11,12)}、AFR (AT2G24540)¹³⁾は、phyAを介した遠赤色光シグナルに関与している。シロイヌナズナでは、赤色光、遠赤色光を介した光形態形成のための受容体としてphyA-Eの五つのフィトクロム(Phytochrome)タンパク質が知られている。EID1 (Empfindlicher im Dunkelroten Licht1)は、その変異によって光感受性が増した変異体として単離され、phyAからの情報伝達の抑制因子の分解に関与していると考えられている¹¹⁾。EID1は、ASK及びCUL1タンパク質と相互作用することからSCF複合体を形成すると考えられる。構造としてロイシンジッパーを有する核タンパク質である。

AFR (Attenuated Far-red Response)は、E3タンパク質遺伝子のRNAi選抜で単離されたF-boxタンパク質である。C末端にKelch repeatを持っている。AFR遺伝子のRNAi形質転換植物では、遠赤色光からの情報伝達経路に変異が生じており、遠赤色光の胚軸抑制が弱まっている。このことからAFRは、Kelchリピートにより遠赤色光の情報伝達に関わるタンパク質と相互作用してその分解に関わっていると推察されている¹³⁾。

ZTL (Zeitlupe) (AT5G57360)^{14,15)}

ZTLは、植物の概日リズムの制御に関与したC末端にKelchリピートを持つF-boxタンパク質である。この遺伝子の変異によって生体時計で制御されている遺伝子の周期が増大する¹⁵⁾。ZTLタンパク質は、N末端付近にLOV (Light Oxygen and Voltage sensing) と呼ばれる領域を持ってここにFMN (Flavin mononucleotide) またはFAD (Flavin adenine dinucleotide) と結合して青色光の受容体として働くことが報告されている¹⁶⁾。このタンパク質の安定性は、GI (GIGANTEA) によって高まる。GIは、開花制御の中心的なタンパク質でこの遺伝子変異は、長日条件下で、開花遅延がおこる¹⁷⁻¹⁹⁾。GIタンパク質は、青色光照射で、ZTLタンパク質のLOV領域を介して結合する。GIと結合したZTLは、TOC1 (Timing of CAB expression 1) の分解を促進する。TOC1タンパク質は、PRR (Pseudo-Response Regulator) のファミリータンパク質であり、概日リズムで変動するタンパク質である(図2A)。

FKF1 (Flavin-binding Kelch repeat F-box protein1)

(AT1G68050)^{14,20)}/LKP2 (AT2G18915)^{14,21)}

シロイヌナズナのような長日植物は、日長によって開花が制御されており、長日条件になると転写因子であるCO (CONSTANS) の発現レベルが上昇することで、開花が促

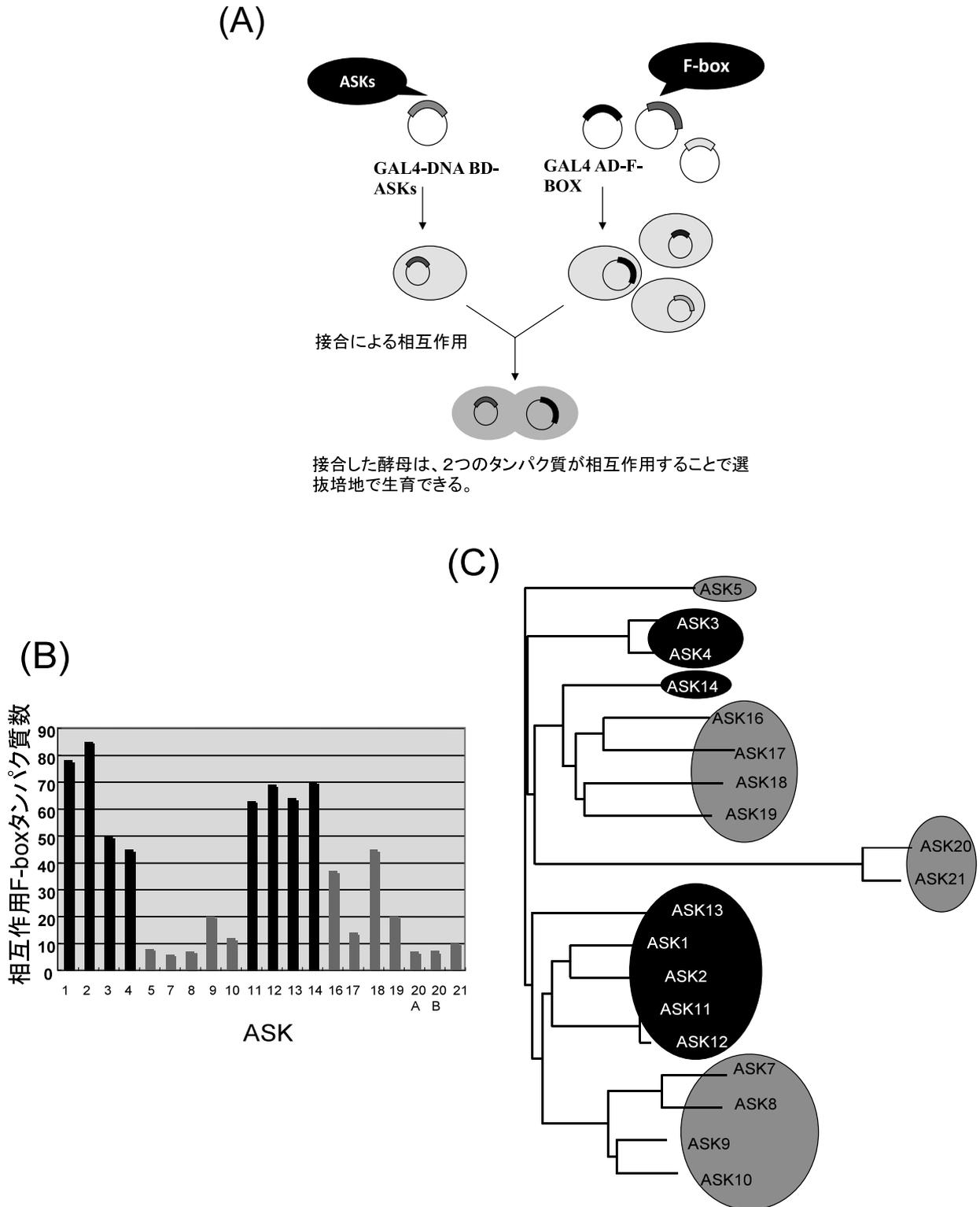


図1 F-box タンパク質と ASK との相互作用
 (A) シロイヌナズナ ASK タンパク質を GAL4-DNA 結合ドメインとの融合タンパク質を作成した。また 450 種類の F-box タンパク質は、GAL4-転写活性化ドメインと結合した。それぞれを別々の接合タイプの酵母に導入後、接合を起こして、相互作用した組み合わせを調べた。
 (B) 接合タイプの酵母 Two Hybrid 法によって ASK タンパク質との相互作用を調べた。黒棒で示した ASK1, 2, 3, 4, 11, 12, 13, 14 は、多くの F-box タンパク質との相互作用が観察された。
 (C) ASK3 と ASK4 は、同じクラスターに分類され、ASK1, ASK2, ASK11, ASK12, ASK13 も他の同じクラスターに分類された。比較的 F-box タンパク質と結合の弱い ASK もまとまったクラスターを形成していた。

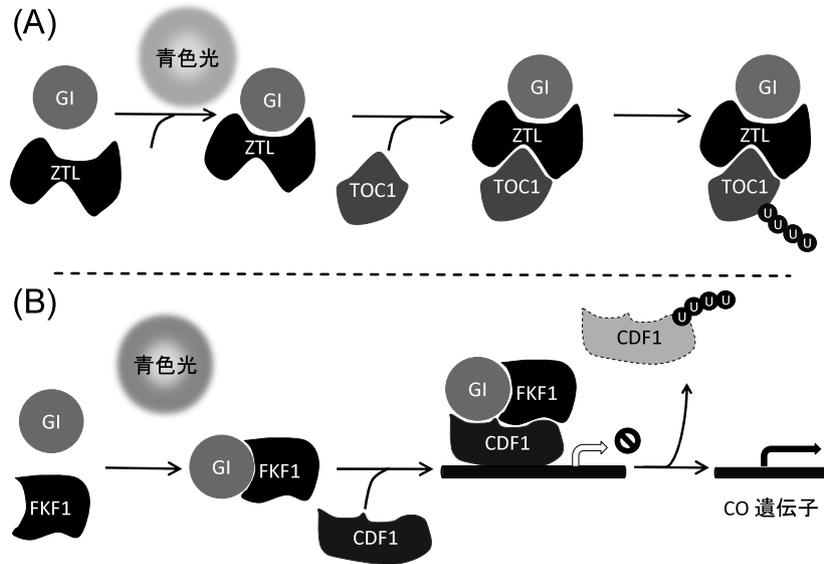


図2 F-box タンパク質による概日性リズムと開花の誘導

(A) ZTLは、GIタンパク質と青色光により結合する。ZTLは、TOC1タンパク質を特異的にユビキチン化し分解する。(B) FKF1タンパク質は、GIタンパク質と青色光により結合する。CDF1は、開花関連のCO遺伝子発現を抑制しているが、FKF1により、CDF1が特異的にユビキチン化することで抑制が解除され、CO遺伝子発現が誘導され、開花が誘導される。

進される。FKF1は、このCOの発現のためにその抑制因子であるCDF1 (Cycling Dof Factor1) を分解する^{16,22)}。このタンパク質もZTLと同様にN末端にLOVドメインを有している²¹⁾。FKF1もKelchリピートをC末端に持っており、ZTL、LKP2 (LOV Kelch Protein 2) と構造的に似たファミリーを形成している。青色光を受けたFKF1は、LOV領域を介してGIタンパク質と結合する。GIタンパク質と結合したFKF1タンパク質は、COの転写制御領域に結合しているCDF1タンパク質をユビキチン化して分解することで、発現の抑制を解除して、COの発現を促すと考えられている²³⁾(図2B)。

4-2 F-box タンパク質と植物ホルモン受容体

植物ホルモンの多くがF-boxタンパク質をホルモン受容体として用いている。それらの機能を植物ホルモンとの対応で見ていきたい。

オーキシン TIR1

TIR1 (AT3G62980)^{24~27)}はLRR (Leucine Rich Repeat) 構造をC末端に持つF-boxタンパク質でオーキシン受容体として機能する。IAA/AUXは、オーキシン反応を抑制する核内タンパク質であり、ARF (Auxin Response Factor) とヘテロ2量体を形成することでオーキシン反応を抑制している。TIR1 (Transport Inhibitor Response 1) は、オーキシンと結合するとこのIAA/AUXをユビキチン化して分解する。このことにより、ARFがAuRE (Auxin Responsive Ele-

ment) からの転写を開始することで、オーキシンのシグナルを伝えていると考えられている。IAA/AUXタンパク質には、ドメインIIと呼ばれる領域があり、この領域を介してTIR1タンパク質と相互作用し、分解されていると考えられている^{28,29)}(図3A)。

ジャスモン酸 COI1

COI1 (AT2G39940)^{30~32)} (Coronatine Insensitive 1) は、ジャスモン酸 (JA) の受容体であり、害虫や、病原菌から植物を守るためのシグナルを活性化する³³⁾。COI1は、JA ZIMドメインタンパク質 (JAZ) を分解することで、JA応答性遺伝子発現を誘導する^{30,32)}。COI1タンパク質も、LRRタイプのTIR1タンパク質ファミリーであり、JA存在下で、JAZタンパク質との結合が強くなる。酵母のTwo hybrid法により、JAは、JA-Ileが特異的に結合し、Me-JAまたは、JAの前駆体である12-oxo-phytodienoic acid (OPDA) は結合しないことが報告されている^{32,34)}。COI1-JA-JAZの複合体で、JAZタンパク質の特異的なユビキチン化が起こり、分解される。Basic-Helix-loop-Helix構造を持つ転写因子のMYC2タンパク質とJAZタンパク質の結合が解除されることで、JA応答遺伝子の発現が誘導される(図3B)。

ジベレリン SLY1 (AT4G24210)^{35~37)}

ジベレリンは、発芽や、伸長生長、開花に働くホルモンである。SLY1 (Sleepy 1) は、ジベレリンシグナルに関わ

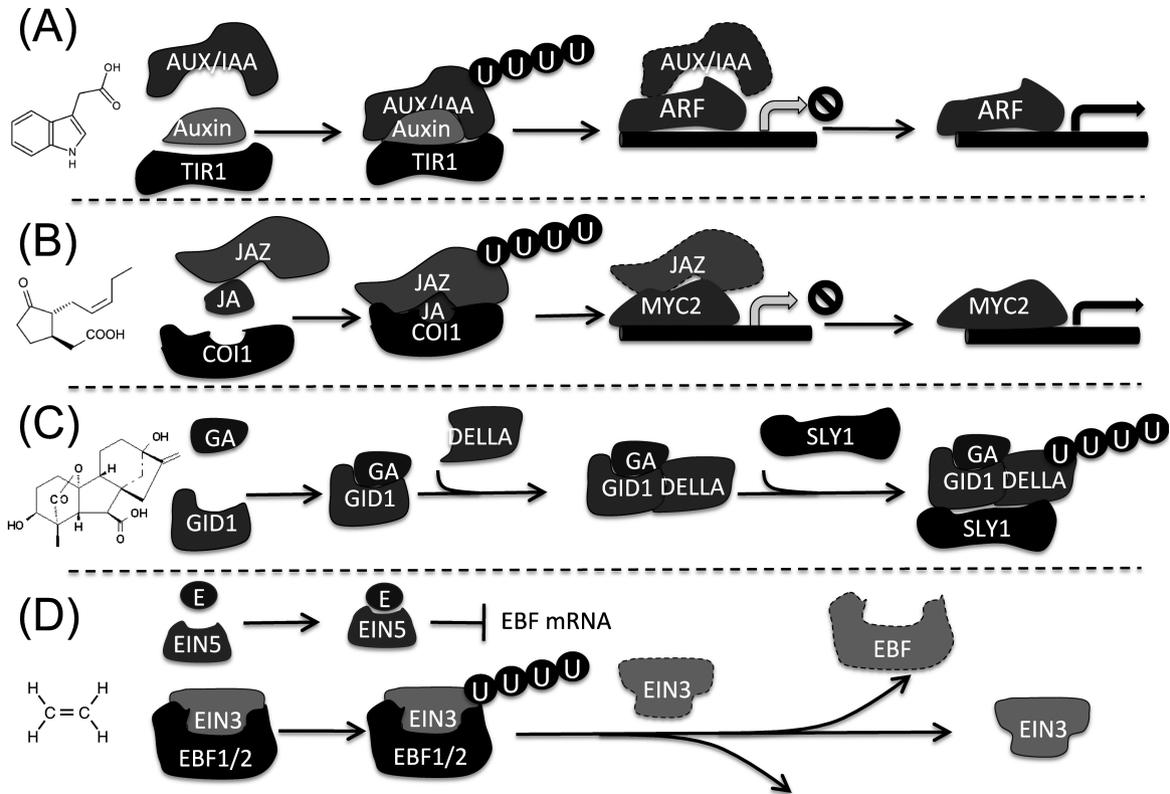


図3 F-box タンパク質によるホルモン受容

(A) オーキシンと結合した TIR1 は、AUX/IAA を特異的にユビキチン化する。AUX/IAA は、転写因子の ARF と結合しているが、分解されることで抑制が解除され、AuRE (Auxin Responsive element) からの転写を開始する。(B) ジャスモン酸と結合した COI1 は、JAZ タンパク質を特異的にユビキチン化する。JAZ は、転写因子の MYC2 と結合しているが、分解されることで抑制が解除され、ジャスモン酸により制御されている遺伝子発現が起こる。(C) ジベレリンは、受容体の GID1 と結合して、DELLA 領域を有する DELLA タンパク質と結合する。F-box タンパク質である SLY1 は、これを認識して DELLA タンパク質の特異的な分解を起こす。(D) エチレンは、EIN5 と結合すると EBF の転写を抑制する。EBF は、EIN3 をユビキチン化して分解しているが、EBF の発現が減少することで、安定化する。

るタンパク質で、転写因子の DELLA タンパク質の分解に関わっている³⁵⁻³⁹⁾。また DELLA タンパク質の DELLA 領域は、ジベレリンを介した DELLA タンパク質とジベレリン受容体の GID1 (Gibberellin Insensitive Dwarf 1) の相互作用に関わっている⁴⁰⁻⁴²⁾(図 3C)。

エチレン EBF1 (AT2G25490)/EBF2 (AT5G25350)⁴³⁻⁴⁶⁾

エチレンは気体の植物ホルモンで、果実の登熟やストレス反応に関わっている。EBF1/2 (EIN3 binding F-box protein 1/2) は、エチレンのない条件下で、常に転写因子である EIN3 (Ethylene Insensitive 3) を分解することで、エチレンシグナルの抑制をしている。エチレン処理によって、エチレンと結合した EIN5 は、そのエキソリボヌクレアーゼ活性によって EBF1 の mRNA の分解を促進する。この分解によって EBF1/2 のタンパク質量が減少し、分解を免れた EIN3 タンパク質は、転写機能を果たすことができるようになることで、エチレンにより誘導された遺伝子発現が起こる (図 3D)。

以上のように植物では、F-box タンパク質自身が、植物ホルモン、光の受容体として機能していることが近年わかってきた。これら受容体とは別に病害抵抗性に関与する F-box タンパク質も存在する。SON1 (AT2G17310)⁴⁷⁾は、病害の防御機構に関与している。

4-3 形態形成と F-box タンパク質

形態形成では、UFO (AT1G30950)⁴⁸⁻⁵⁰⁾が、花の形態形成に関与している。UFO (Unusual Floral Organs) は、ASK1、ASK2 及び CUL1 タンパク質と相互作用することから未同定のタンパク質の分解に関わる SCF 複合体であることが示唆されている^{50,51)}。また、Arabidillo-1, 2 は、Arm repeats を有する F-box タンパク質で、その二重変異により側根形成が極端に抑制される。逆に ARABIDILLO-1 の過剰発現では、側根の形成が促進される⁵²⁾。

つぎにこれら SCF 複合体の制御について最近の知見を紹介する。このなかでは特に、Cullin タンパク質の修飾が

中心的な働きをしている。

5. COP9 シグナロソーム (CSN) と SCF 複合体の相互作用

CSN は、八つのサブユニットからなるタンパク質複合体で動植物に共通して存在する。最初は、植物のシロイヌナズナの光形態形成変異体である *cop9* 変異の原因タンパク質が形成するタンパク質複合体であることから、COP9 複合体と呼ばれていた。その後ヒトを始めとする哺乳類、ショウジョウバエ、酵母にも存在することがわかり、特にヒトでは、種々の細胞増殖シグナルの伝達制御に関わる複合体であることから COP9 シグナロソームと呼ばれるようになった。構造的には、26S プロテアソームの LID (蓋部) を構成する八つのタンパク質と COP9 シグナロソームの八つのタンパク質がそれぞれ類似性を示しており、共通の祖先から機能分化してきたことが推察されている。また、eIF3 複合体とも類似性を示しておりこれらが共通の祖先を有することが推察される⁵³⁾。

CSN サイクルと Cand1 サイクル

CSN は、Cullin タンパク質の脱 NEDD8 化 (de-Neddylation) 活性を有している。この CSN の脱 NEDD8 化活性の中心的な働きをしているのが CSN5 タンパク質であり、

その isopeptide 活性によって NEDD8 タンパク質 (Neural precursor cell Expressed Developmentally Downregulated protein 8) の Gly76 残基が Cullin を始めとした標的タンパク質の Lys 残基に結合する⁵⁴⁾。

分解すべき基質タンパク質と結合した F-box タンパク質は、Skp1, Rbx1, Cul1 タンパク質と結合して SCF 複合体を形成する。この SCF 複合体は、Cul1 タンパク質が特異的に NEDD8 化 (酵母, 植物では, Rubylation; RUB 化) される。NEDD8 化された Cul1 タンパク質は、F-box タンパク質と基質タンパク質の足場 Scaffold タンパク質として機能して基質タンパク質のポリユビキチン化を起こす。Cul1 タンパク質は、さらに NEDD8 基を外されることでリサイクルされると考えられている (図 4)。この脱 NEDD8 化には、CSN が直接的に Cul1 タンパク質より NEDD8 を外すことで行われる。これを CSN サイクルと呼ぶ⁵⁵⁾ (図 4)。

一方、脱 NEDD8 化された SCF 複合体は、さらに CAND1 タンパク質 (Cullin-Associated and Neddylation-Dissociated 1) が Cul1 タンパク質と相互作用することで、F-box タンパク質、Skp1 タンパク質が外される。これを CAND1 サイクルと呼ぶ (図 4)。実際には、オーキシン受容体の TIR1 タンパク質複合体 SCF^{TIR1} のリサイクルに CAND1 タンパク質が関与していることが報告されている。CAND1 と Cul1 の相互作用が阻害されることで

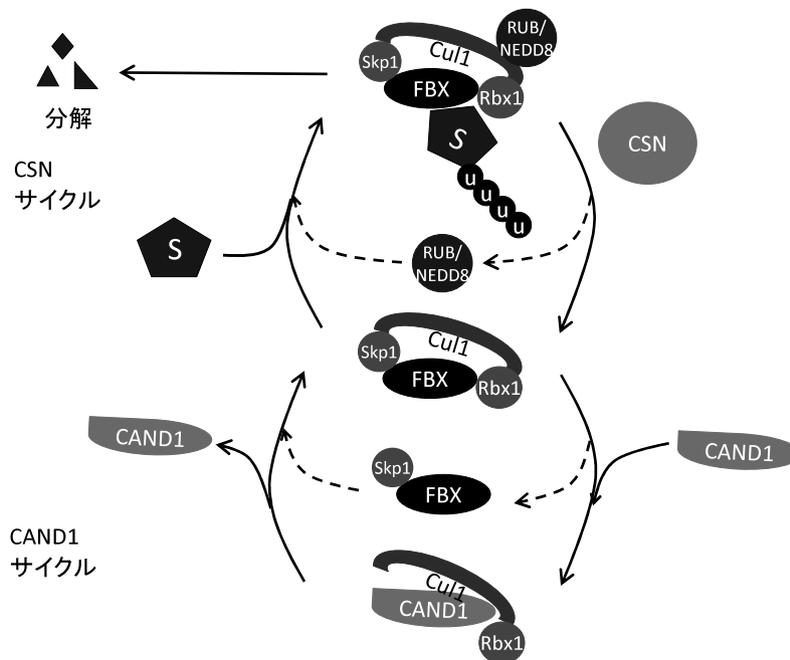


図 4 CSN サイクルと CAND1 サイクル

図中央の Cul1, Skp1, FBX (F-box タンパク質) は、Rbx1 と複合体を形成しており、これに FBX の標的タンパク質 S が結合するとそれをユビキチン化して分解する。この過程で Cul1 は、RUB/NEDD8 化している。CSN は、この RUB/NEDD8 タンパク質を除去する活性を司る (CSN サイクル)。CAND1 は、SCF 複合体から、Skp1-FBX を外す機能を有している (CAND1 サイクル)。

SCF^{TR1}の複合体量が増加し、CAND1とCuI1の相互作用が安定になると逆にSCF^{TR1}複合体量が減少することが報告されることで、植物においてもCAND1によるSCF複合体の機能調節(Cand1サイクル)があることが示されている⁵⁶⁾。このようにCSNサイクルとCAND1サイクルがSCF複合体の形成を活性化、不活性化を行うことで、基質タンパク質の分解を調節していると考えられている。

近年このNEDD8化の標的タンパク質がいくつか同定されそれらとCSNによる調節が注目されている。またこのNEDD8化を阻害する化学物質MLN4924が開発され⁵⁷⁾、植物においても作用することが報告された⁵⁸⁾。

謝辞

この総説の執筆にあたり多大なご協力と精読をいただいた理研植物科学研究センター植物ゲノム機能研究グループ、バイオマス工学合成ゲノミクス研究チームの皆様感謝いたします。また査読をいただいた奈良先端大学院大学の加藤順也教授、北海道大学の山口淳二教授に感謝いたします。

文 献

- Kipreos, E.T. & Pagano, M. (2000) *Genome Biol.*, **1**, Reviews 3002.1–3002.7
- Bai, C., Richman, R., & Elledge, S.J. (1994) *EMBO J.*, **13**, 6087–6098.
- Gagne, J.M., Downes, B.P., Shiu, S-H., Durski, A.M., & Vierstra, R.D. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 11519–11524.
- Kuroda, H., Takahashi, N., Shimada, H., Seki, M., Shinozaki, K., & Matsui, M. (2002) *Plant Cell Physiol.*, **43**, 1073–1085.
- Jain, M., Nijhawan, A., Arora, R., Agarwal, P., Ray, S., Sharma, P., Kapoor, S., Tyagi, A.K., & Khurana, J.P. (2007) *Plant Physiol.*, **143**, 1467–1483.
- Xu, G., Ma, H., Nei, M., & Kong, H. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **20**, 106, 835–840.
- Hua, Z., Zou, C., Shiu, S-H., & Vierstra, R.D. (2011) *PLoS ONE*, **6**, e16219.
- Yoshida, Y., Chiba, T., Tokunaga, F., Kawasaki, H., Iwai, K., Suzuki, T., Ito, Y., Matsuoka, K., Yoshida, M., Tanaka, K., & Tai, T. (2002) *Nature*, **418**, 438–442.
- Marocco, K., Lecureuil, A., Nicolas, P., & Guerche, P. (2003) *Plant Mol. Biol.*, **52**, 715–727.
- Takahashi, N., Kuroda, H., Kuromori, T., Hirayama, T., Seki, M., Shinozaki, K., Shimada, H., & Matsui, M. (2004) *Plant Cell Physiol.*, **45**, 83–91.
- Dieterle, M., Zhou, Y.C., Schafer, E., Funk, M., & Kretsch, T. (2001) *Genes Dev.*, **15**, 939–944.
- Marrocco, K., Zhou, Y., Bury, E., Dieterle, M., Funk, M., Genschik, P., Krenz, M., Stolpe, T., & Kretsch, T. (2006) *Plant J.*, **45**, 423–438.
- Harmon, F.G. & Kay, S.A. (2003) *Curr. Biol.*, **13**, 2091–2096.
- Baudry, A., Ito, S., Song, Y.H., Strait, A.A., Kiba, T., Lu, S., Henriques, R., Pruneda-Paz, J.L., Chua, N.H., Tobin, E.M., Kay, S.A., & Imaizumi, T. (2010) *Plant Cell*, **22**, 606–622.
- Somers, D.E., Schultz, T.F., Milnamow, M., & Kay, S.A. (2000) *Cell*, **101**, 319–329.
- Imaizumi, T., Tran, H.G., Swartz, T.E., Briggs, W.R., & Kay, S.A. (2003) *Nature*, **426**, 302–306.
- Redei, G.P. (1962) *Genetics*, **47**, 443–460.
- Park, D.H., Somers, D.E., Kim, Y.S., Choy, Y.H., Lim, H.K., Soh, M.S., Kim, H.J., Kay, S.A., & Nam, H.G. (1999) *Science*, **285**, 1579–1582.
- Huq, E., Tepperman, J.M., & Quail, P.H. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 9789–9794.
- Nelson, D.C., Lasswell, J., Rogg, L.E., Cohen, M.A., & Bartel, B. (2000) *Cell*, **101**, 331–340.
- Schultz, T.F., Kiyosue, T., Yanovsky, M., Wada, M., & Kay, S.A. (2001) *Plant Cell*, **13**, 2659–2670.
- Imaizumi, T., Schultz, T.F., Harmon, F.G., Ho, L.A., & Kay, S.A. (2005) *Science*, **309**, 293–297.
- Sawa, M., Nuscinow, D.A., Kay, S.A., & Imaizumi, T. (2007) *Science*, **318**, 261–265.
- Dharmasiri, N., Dharmasiri, S., Weijers, D., Lechner, E., Yamada, M., Hobbie, L., Ehrismann, J.S., Jürgens, G., & Estelle, M. (2005) *Dev. Cell*, **9**, 109–119.
- Parry, G., Calderon-Villalobos, L.I., Prigge, M., Peret, B., Dharmasiri, S., Itoh, H., Lechner, E., Gray, W.M., Bennett, M., & Estelle, M. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 22540–22545.
- Dharmasiri, N., Dharmasiri, S., & Estelle, M. (2005) *Nature*, **435**, 441–445.
- Tan, X., Calderon-Villalobos, L.I., Sharon, M., Zheng, C., Robinson, C.V., Estelle, M., & Zheng, N. (2007) *Nature*, **446**, 640–645.
- Gray, W.M., del Pozo, J.C., Walker, L., Hobbie, L., Risseuw, E., Banks, T., Crosby, W.L., Yang, M., Ma, H., & Estelle, M. (1999) *Genes Dev.*, **13**, 1678–1691.
- Ramos, J.A., Zenser, N., Leyser, O., & Callis, J. (2001) *Plant Cell*, **13**, 2349–2360.
- Chini, A., Fonseca, S., Fernández, G., Adie, B., Chico, J.M., Lorenzo, O., García-Casado, G., López-Vidriero, I., Lozano, F. M., Ponce, M.R., Micol, J.L., & Solano, R. (2007) *Nature*, **448**, 666–671.
- Sheard, L.B., Tan, X., Mao, H., Withers, J., Ben-Nissan, G., Hinds, T.R., Kobayashi, Y., Hsu, F.F., Sharon, M., Browse, J., He, S.Y., Rizo, J., Howe, G.A., & Zheng, N. (2010) *Nature*, **468**, 400–405.
- Thines, B., Katsir, L., Melotto, M., Niu, Y., Mandaokar, A., Liu, G., Nomura, K., He, S.Y., Howe, G.A., & Browse, J. (2007) *Nature*, **448**, 661–665.
- Xie, D.X., Feys, B.F., James, S., Nieto-Rostro, M., & Turner, J.G. (1998) *Science*, **280**, 1091–1094.
- Katsir, L., Schillmiller, A.L., Staswick, P.E., He, S.Y., & Howe, G.A. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 7100–7105.
- Dill, A., Thomas, S.G., Hu, J., Steber, C.M., & Sun, T.P. (2004) *Plant Cell*, **16**, 1392–1405.
- Fu, X., Richards, D.E., Fleck, B., Xie, D., Burton, N., & Harberd, N.P. (2004) *Plant Cell*, **16**, 1406–1418.
- McGinnis, K.M., Thomas, S.G., Soule, J.D., Strader, L.C., Zale, J.M., Sun, T.P., & Steber, C.M. (2003) *Plant Cell*, **15**, 1120–1130.
- Sasaki, A., Itoh, H., Gomi, K., Ueguchi-Tanaka, M., Ishiyama, K., Kobayashi, M., Jeong, D.H., An, G., Kitano, H., Ashikari, M., & Matsuoka, M. (2003) *Science*, **299**, 1896–1898.
- Strader, L.C., Ritchie, S., Soule, J.D., McGinnis, K.M., & Steber, C.M. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 12771–

- 12776.
- 40) Griffiths, J., Murase, K., Rieu, I., Zentella, R., Zhang, Z.L., Powers, S.J., Gong, F., Phillips, A.L., Hedden, P., Sun, T.P., & Thomas, S.G. (2006) *Plant Cell*, **18**, 3399–3414.
- 41) Ueguchi-Tanaka, M., Ashikari, M., Nakajima, M., Itoh, H., Katoh, E., Kobayashi, M., Chow, T.Y., Hsing, Y.I., Kitano, H., Yamaguchi, I., & Matsuoka, M. (2005) *Nature*, **437**, 693–698.
- 42) Willige, B.C., Ghosh, S., Nill, C., Zourelidou, M., Dohmann, E.M., Maier, A., & Schwechheimer, C. (2007) *Plant Cell*, **19**, 1209–1220.
- 43) Gagne, J.M., Smalle, J., Gingerich, D.J., Walker, J.M., Yoo, S. D., Yanagisawa, S., & Vierstra, R.D. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 6803–6808.
- 44) Guo, H. & Ecker, J.R. (2003) *Cell*, **115**, 667–677.
- 45) Potuschak, T., Lechner, E., Parmentier, Y., Yanagisawa, S., Grava, S., Koncz, C., & Genschik, P. (2003) *Cell*, **115**, 679–689.
- 46) Binder, B.M., Walker, J.M., Gagne, J.M., Emborg, T.J., Hemmann, G., Bleecker, A.B., & Vierstra, R.D. (2007) *Plant Cell*, **19**, 509–523.
- 47) Kim, H.S. & Delaney, T.P. (2002) *Plant Cell*, **14**, 1469–1482.
- 48) Durfee, T., Roe, J.L., Sessions, R.A., Inouye, C., Serikawa, K., Feldmann, K.A., Weigel, D., & Zambryski, P.C. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 8571–8576.
- 49) Levin, J.Z. & Meyerowitz, E.M. (1995) *Plant Cell*, **7**, 529–548.
- 50) Samach, A., Klenz, J.E., Kohalmi, S.E., Risseuw, E., Haughn, G.W., & Crosby, W.L. (1999) *Plant J.*, **20**, 433–445.
- 51) Ni, W., Xie, D., Hobbie, L., Feng, B., Zhao, D., Akkara, J., & Ma, H. (2004) *Plant Physiol.*, **134**, 1574–1585.
- 52) Coates, J.C., Laplaze, L., & Haseloff, J. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 1621–1626.
- 53) Glickman, M.H., Rubin, D.M., Coux, O., Wefes, I., Pfeifer, G., Cjeka, Z., Baumeister, W., Fried, V.A., & Finley, D. (1998) *Cell*, **94**, 615–623.
- 54) Kamitani, T., Kito, K., Nguyen, H.P., & Yeh, E.T. (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**, 28557–28562.
- 55) Schmidt, M.W., McQuary, P.R., Wee, S., Hofmann, K., & Wolf, D.A. (2009) *Mol. Cell*, **35**, 586–597.
- 56) Zhang, W., Ito, H., Quint, M., Huang, H., Noël, L.D., & Gray, W.M. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 8470–8475.
- 57) Brownell, J.E., Sintchak, M.D., Gavin, J.M., Liao, H., Bruzzese, F.J., Bump, N.J., Soucy, T.A., Milhollen, M.A., Yang, X., Burkhardt, A.L., Ma, J., Loke, H.-K., Lingaraj, T., Wu, D., Hamman, K.B., Spelman, J.J., Cullis, C.A., Langston, S.P., Vyskocil, S., Sells, T.B., Mallender, W.D., Visiers, I., Li, P., Claiborne, C.F., Rolfe, M., Bolen, J.B., & Dick, L.R. (2010) *Mol. Cell*, **37**, 102–111.
- 58) Hakenjos, J.P., Richter, R., Dohmann, E.M., Katsiarimpa, A., Isono, E., & Schwechheimer, C. (2011) *Plant Physiol.*, **156**, 527–536.
-