

## SUMO 化によるたんぱく質機能調整の構造的基盤

京都大学大学院工学研究科

白川昌宏

ユビキチン、SUMO ( Small Ubiquitin-like Modifier protein ) などのユビキチン様蛋白質は、他の蛋白質を、イソペプチド結合を介して修飾し、広範囲な細胞機能調節に関わる。SUMO 化は被修飾蛋白質に依存して、クロマチン構造制御、転写調節、DNA 修復など広範囲な細胞機能調整を行う。SUMO 化の効果は被修飾蛋白質によってしばしば異なる事から、SUMO 化は被修飾蛋白質に固有の立体構造変化(構造リモデリング)を起こす可能性が指摘されていた。

SUMO 化基質の一つである DNA グリコシラーゼ ( TDG ) は、メチル化シトシンやチミンの脱アミノ化によって生じる T:G または U:G ミスマッチ塩基対の塩基除去修復を担う DNA 修復たんぱく質である。TDG はこれらのミスマッチ塩基対を認識しチミンまたはウラシル塩基を除去する事で、abasic(AP)部位を形成する酵素活性を持つ。興味深い事に TDG は自己の酵素活性生成物である AP 部位を持つ DNA に強く結合する活性を持つ。即ち生成物阻害 ( product inhibition ) を受けるわけで、*in vitro* では酵素回転 ( enzymatic turnover ) を示さない。Schoer らのグループは、TDG が SUMO 化を受ける事で AP 部位を受ける DNA との結合活性を失う事を示した。

我々は SUMO 化による TDG の DNA からの解離機構を明らかにする目的で、SUMO-1 化された TDG の結晶構造解析を行った。TDG の酵素活性ドメインと SUMO 化部位である K330 を含む残基 112-339 の領域 ( 中央領域 ) を、斉藤らの開発した大腸菌内 SUMO 化系を使って SUMO-1 化を行った試料 ( 以下、SUMO-1 TDG ) を構造解析に使用した。

構造解析の結果、SUMO-1 TDG は、TDG の酵素活性ドメインと、SUMO 含有ドメインの 2 つのドメインを持つ事が判った。SUMO 含有ドメインは SUMO-1 に TDG の C 末端領域 ( 残基 307-330 ) が巻きついた構造を持つ。TDG SUMO 間の相互作用は主として TDG C 末端領域に担われている。この領域は残基 307-314 で SUMO-1 と分子間 シートを形成し、残基 330 が SUMO-1 の C 末端とイソペプチド結合を形成している。その間の残基 317-329 は分子表面に突出したヘリックスを形成していた。

TDG の大腸菌ホモログである MUG-DNA 複合体の構造を基に SUMO-1 TDG と DNA の複合体の構造のモデルを作成したところ、TDG の残基 317-329 が形成するヘリックスが DNA の糖-リン酸骨格と立体障害を起こすことが示唆された。これらの結果を踏まえて、我々は SUMO 化による TDG の構造変化とその結果生じるヘリックスと DNA の立体障害が TDG の DNA からの解離を起こしているというモデルを提唱した。