

## タンパク質結晶構造解析ユーザーグループ

### TLS ポリメラーゼと PCNA の相互作用に関する構造基盤

菱木麻美<sup>1</sup>、橋本博<sup>1</sup>、花房朋<sup>2</sup>、亀井恵二郎<sup>2</sup>、大橋英治<sup>2</sup>、清水敏之<sup>1</sup>、大森治夫<sup>2</sup>、佐藤衛<sup>1</sup>

(横浜市立大学国際総合科学研究科<sup>1</sup>、京都大学ウイルス研究所<sup>2</sup>)

真核生物は細胞分裂の過程で染色体 DNA を正確かつ迅速に複製する必要がある。そのため細胞は、DNA 上に損傷を感知すると、チェックポイント機構により増殖を一時停止し、損傷の修復を試みる。しかし、転写や複製中に損傷が生じた場合、転写や複製が最優先であるため、DNA 損傷による転写や複製の停止を免れる機構を備えている。DNA 損傷による複製停止を回避する方法の一つに損傷乗り越え DNA 合成 (translesion synthesis; TLS) がある。

TLS とは、損傷部位で複製を停止した複製型ポリメラーゼ (Pol $\delta/\epsilon$ ) に代わって、TLS ポリメラーゼ (Pol $\eta$ ,  $\iota$ ,  $\kappa$ ) が一時的に DNA のバイパス合成を行うことであり、損傷を修復せずに、とりあえず損傷を乗り越えて複製を完了させる。DNA 複製の足場と考えられているタンパク質が PCNA であり、TLS の際、PCNA のモノユビキチン化と、複製型ポリメラーゼと TLS ポリメラーゼの交換 (ポリメラーゼスイッチ) が起こると考えられている。PCNA は二本鎖 DNA を囲む 3 量体の環状構造をとり、種々の DNA ポリメラーゼを複製フォークに保持する。PCNA と相互作用するタンパク質は PIP-box (PCNA interacting protein box) と呼ばれる共通配列を持つ。Pol $\eta$ ,  $\iota$ ,  $\kappa$  も PIP-box を持つが、興味深いことに、これらは典型的な PIP-box の配列とは異なる。

我々は TLS ポリメラーゼと PCNA との相互作用、ポリメラーゼスイッチ機構の解明を目指し、PCNA と TLS ポリメラーゼ (Pol $\eta$ ,  $\iota$ ,  $\kappa$ ) のペプチドとの共結晶化、PCNA-TLS ポリメラーゼ複合体の構造決定を行った。構造解析の結果、複製型ポリメラーゼと TLS ポリメラーゼは、異なる相互作用で PCNA と結合することを明らかにした。