

## ヒト REV7 の構造生物学的研究

原幸大<sup>1</sup>, 橋本博<sup>1</sup>, 村雲芳樹<sup>2</sup>, 小林俊介<sup>3</sup>, 小亀敏明<sup>3</sup>, 雲財悟<sup>1</sup>,  
明石知子<sup>1</sup>, 武田俊一<sup>3</sup>, 清水敏之<sup>1</sup>, 佐藤衛<sup>1</sup>  
(横浜市立大学・生命ナノ, 名古屋大学・医, 京都大学・医)

DNA 修復機構は、恒常的に生じる DNA 損傷を修復し、ゲノムの安定性を維持している。しかし DNA 複製中に生じた損傷に対する積極的な修復機構は知られていない。複製中に生じた損傷は複製型 DNA ポリメラーゼによる DNA 複製を阻害するため、細胞は危機的な状況になる。損傷による複製停止を回避するための一つの戦略が損傷乗り越え DNA 合成 (TLS) である。TLS は、誤りがちな DNA ポリメラーゼ (TLS ポリメラーゼ) による損傷塩基を鋳型とした DNA 合成であり、複製型ポリメラーゼに代わって、TLS ポリメラーゼが一時的に DNA 合成を行う。その後、再び複製型ポリメラーゼが DNA 合成を再開し、DNA 複製が完了する。

本研究対象である REV7 は真核生物で保存されたタンパク質で、TLS ポリメラーゼである REV1 および REV3 と相互作用することが報告されている。また、遺伝学的な研究によって、REV1, REV3, REV7 が TLS において協同的に機能することが報告されているが、REV7 の詳細な細胞機能や、3つの REV タンパク質がどのように損傷部位で協同的に機能するかは明らかになっていなかった。

本研究では、REV7 の細胞機能、REV タンパク質による TLS の作用機序を構造生物学的に明らかにするために、REV7 と REV3 フラグメント (1847-1898) との複合体の X 線結晶構造解析を行った (図 1)。さらに、複合体の立体構造に基づいた REV タンパク質の相互作用解析、動物細胞を用いた REV7 の機能解析を行った。その結果、REV1, REV3, REV7 は三者複合体を形成し、REV7 が 2 つの TLS ポリメラーゼ (REV1 と REV3) を構造機能的に繋ぐアダプター分子として機能することを明らかにした。

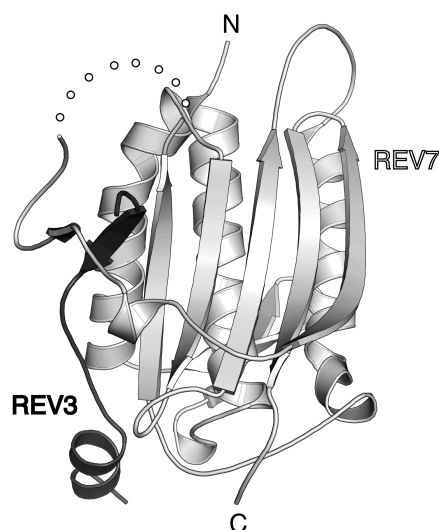


図 1  
REV7-REV3 複合体の立体構造