

Thermus thermophilus HB8 の DNA ミスマッチ修復システム: MutL エンドヌクレアーゼの機能解析

DNA mismatch repair system in *Thermus thermophilus* HB8: Functional analysis of MutL endonuclease

福井健二¹, 飯野均^{1,2}, 満足美穂¹, Kwang Kim³, 高畑良雄³, 井上由美子¹, 中川紀子^{1,3}, 増井良治^{1,3},
倉光成紀^{1,2,3}

Kenji Fukui¹, Hitoshi Iino^{1,2}, Miho Manzoku¹, Kwang Kim³, Yoshio Takahata³, Yumiko Inoue¹, Noriko Nakagawa^{1,3}, Ryoji
Masui^{1,3}, Seiki Kuramitsu^{1,2,3}

(¹ 理研・播磨研, ² 阪大・院生命機能, ³ 阪大・院理)

(¹RIKEN/Harima Inst., ²Osaka Univ. Grad. Sch. Sci.)

e-mail: k.fukui@spring8.or.jp

DNA 修復システムの一つ、ミスマッチ修復システムは、主に DNA ポリメラーゼのエラーにより生じたミスマッチ塩基対を修復する事で、DNA 複製の忠実度を 1000 倍以上も高めている。ミスマッチ修復システムに関与する酵素群はバクテリアからヒトまで高度に保存されており、ヒトではそれらの異常が家族性非ポリポーシス大腸癌の原因であることが知られている。

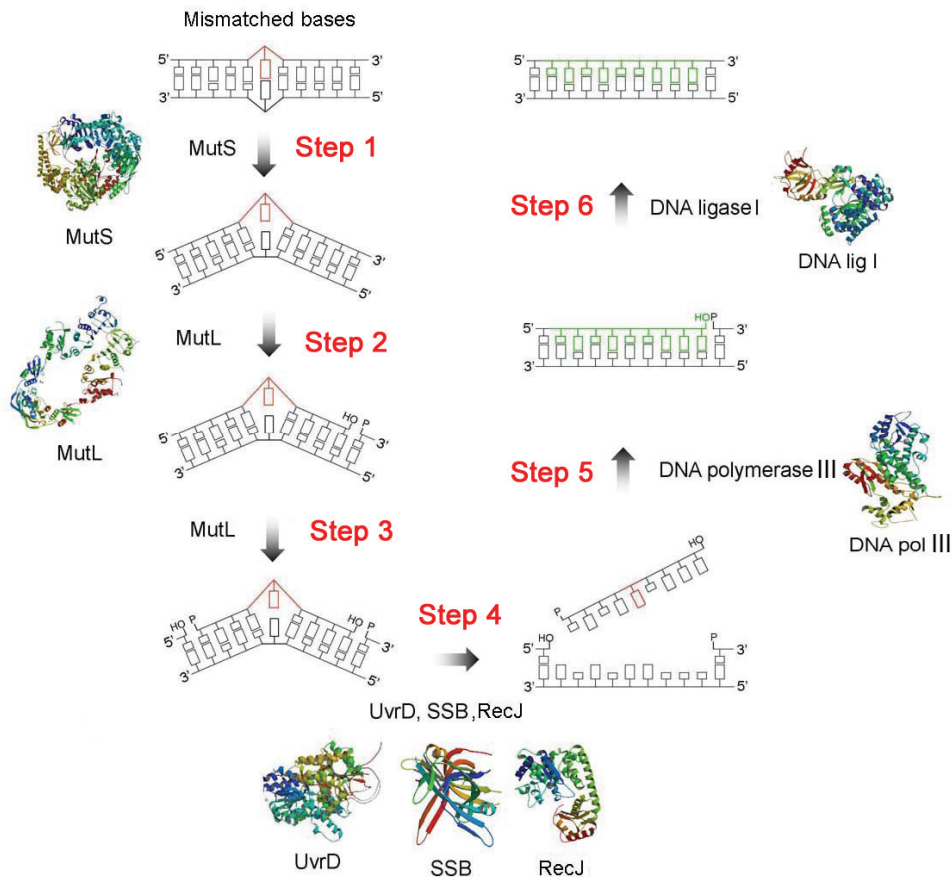


図 1: ミスマッチ修復系反応機構モデル

Step 1: MutS がミスマッチ塩基対を認識する。

Step 2: MutL が MutS-ミスマッチ複合体を安定化し、DNA 一本鎖切断 (切れ目) が導入される。

Step 3: MutL が DNA 一本鎖切断を、Step 2 で入れた切れ目の反対側にも導入する。

Step 4: UvrD が二本鎖 DNA をほどこき、SSB が一本鎖 DNA に結合して安定化、RecJ が末端から削りとりことにより、エラーを含む領域が除去される。

Step 5: DNA ポリメラーゼ III により修復合成が行われる。

Step 6: DNA リガーゼ I が切れ目を繋ぎ、修復が完了する。

ミスマッチ修復システムは MutS によるミスマッチ塩基対の認識により開始される(図 1, Step 1)。続いて MutL が MutS-ミスマッチ複合体に相互作用し、安定化する(図 1, Step 2)。その後、MutL がエラーを含む新生鎖に切れ目を入れ(図 1, Step 3)、DNA ヘリカーゼ、SSB およびエキソヌクレアーゼにより、ミスマッチを含む領域の DNA が除去される(図 1, Step 4)。続いて DNA ポリメラーゼによる修復合成が行われ(図 1, Step 5)、DNA リガーゼがニックを再結合することで修復が完了する(図 1, Step 6)。

本発表では、高度好熱菌 MutL のエンドヌクレアーゼ活性の詳細な解析を基に、ミスマッチ修復システム初期反応機構モデルを提案する(図 2) [1]。さらに、インタラクトームおよびトランスクリプトーム解析の結果から MutL の新規機能についても考察する。

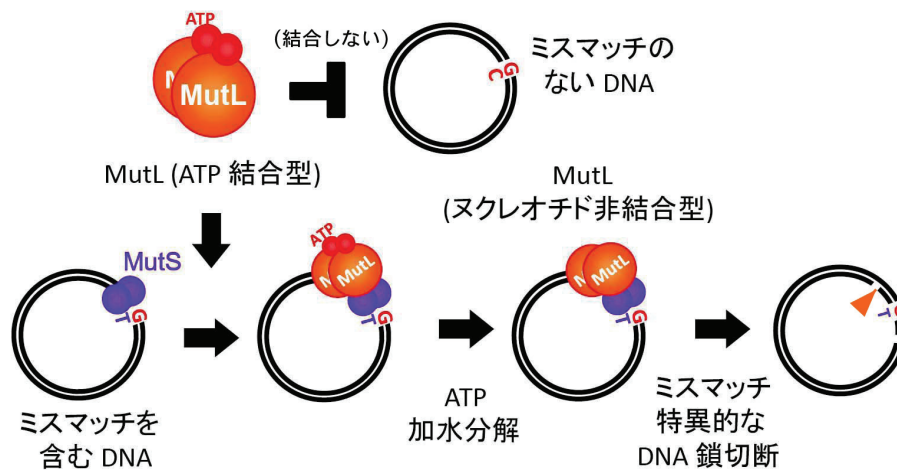


図 2: ミスマッチ修復系初期反応モデル

Reference

- [1] Fukui, K., Nishida, M., Nakagawa, N., Masui, R., and Kuramitsu, S. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 12136-12145.