

第37回 病態生化学セミナー

日時：平成22年11月16日（火曜日）午後6時00分～

場所：医学部 看護学科棟21番講義室

演題：ゲノム全体を監視するDNA損傷認識の分子基盤

Molecular basis of DNA damage recognition surveying the global genome

演者：神戸大学 バイオシグナル研究センター 教授

菅澤 薫 先生

細胞は長大なゲノム DNA に発生した数少ない損傷部位をいかに効率よく、かつ正確に見つけ出すのか？これは DNA 修復研究における根源的な命題である。哺乳類のヌクレオチド除去修復 (NER) においては、色素性乾皮症 (XP) 遺伝子産物の一つ XPC が局所的な塩基対の不安定化を認識して結合することが修復反応の開始に必須であり、このことが NER の広範な基質特異性を保証している。一方、UV-DDB (XPE) は特に紫外線損傷に対して高い認識能力を持ち、XPC の損傷部位へのリクルートを促進するとともにクロマチン構造の変換に関わる可能性がある。さらに最近我々は XPC が DNA に結合した後、TFIIH複合体に含まれる XPD ヘリカーゼが DNA 鎖を5'→3'方向に走査し、その移動が妨げられることで最終的に損傷の存在が確認されること、またこの過程に XPB の ATPase活性と XPA が必要とされることを強く示唆する結果を得た。このことは XPC が TFIIH や XPA との三者複合体として DNA 上をスキヤニングすることにより、日常的に DNA 損傷の発生をサーチする哨戒システムとして機能している可能性をも示唆する。本セミナーでは複数の XP 遺伝子産物の協調的な作用により、NER における損傷認識の基質特異性、効率、正確性が同時に保証される分子基盤について議論したい。【菅澤 薫】

1. Sugasawa K, Akagi J, Nishi R, Iwai S, Hanaoka F. Two-step recognition of DNA damage for mammalian nucleotide excision repair: Directional binding of the XPC complex and DNA strand scanning. **Mol Cell**, 36: 642-653, 2009
2. Yasuda G, Nishi R, Watanabe E, Mori T, Iwai S, Orioli D, Stefanini M, Hanaoka F, Sugasawa K. In vivo destabilization and functional defects of the xeroderma pigmentosum C protein caused by a pathogenic missense mutation. **Mol Cell Biol**. 27: 6606-6614, 2007
3. Sugasawa K, Okuda Y, Saijo M, Nishi R, Matsuda N, Chu G, Mori T, Iwai S, Tanaka K, Tanaka K, Hanaoka F. UV-induced ubiquitylation of XPC protein mediated by UV-DDB-ubiquitin ligase complex. **Cell** 121: 387-400, 2005

連絡先：

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp