

高度好熱菌の DNA 修復系のシステム生物学に向けて

Towards System Biology of DNA repair system in *Thermus thermophilus* HB8

増井良治^{1,2}, 中川紀子^{1,2}, 倉光成紀^{1,2}

Ryoji Masui^{1,2}, Noriko Nakagawa^{1,2}, and Seiki Kuramitsu^{1,2}

(¹理研・播磨研, ²大阪大学)

(¹RIKEN Harima Inst., ²Osaka Univ.)

e-mail: rmasui@bio.sci.osaka-u.ac.jp

生命活動を維持するためには、遺伝情報を担う DNA が安定に維持される必要がある。しかし、複製エラーや脱アミノに由来するミスマッチや塩基の付加・欠失、また細胞内の代謝産物や活性酸素、さらには紫外線や環境中の変異原などにより、DNA は絶えず損傷を受けている。これらの損傷によってもたらされる変異を防ぐために、生物は DNA 傷害を修復するためのさまざまな修復系を備えている。塩基除去修復 (BER), ヌクレオチド除去修復 (NER), ミスマッチ修復 (MMR), 組換え修復などの基本的な DNA 修復系は原核生物からヒトまで共通に存在している。近年の各論的研究により、多くの DNA 修復系酵素の構造や分子機構が明らかにされてきており、さらに DNA マイクロアレイなどを用いたゲノムワイドな手法による DNA の損傷応答の研究も始まりつつある。DNA 修復系の多くでは、複数のタンパク質が互いに協同して働いているため、全体像をつかむためには各論的な研究では限界がある。そこで、1つの修復系を複数の酵素・タンパク質からなるシステムとしてとらえ、発現レベルやタンパク質間相互作用などの網羅的なデータを取得する必要がある。それらのデータをふまえて、システムのなかにおける個々の活性や基質特異性、三次元構造を見直し、システムとしての挙動を説明できるかどうかを検証していくという方向性が考えられる。同時に、DNA 損傷そのものについての研究も必要となってくる。

私たちのグループは、高度好熱菌 *Thermus thermophilus* HB8 の DNA 修復系酵素群の構造機能解析を行ってきた。これまでに得られている成果を概説し、試みとしてどのようなシステム生物学的なアプローチが可能かを議論してみたい。

References

- BER:** [1] Mikawa, T., et al (1998) *Nucleic Acids Res.*, 26, 903-910. [2] Sugahara, M., et al. (2000) *EMBO J.*, 19, 3857-3869. [3] Komori, H., et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 13560-13565. [4] Hoseki, J., et al. (2003) *J. Mol. Biol.*, 333, 515-526. [5] Ueda, T., et al. (2005) *J. Biol. Chem.*, 280, 36237-36243.
- NER:** [5] Kato, R., et al. (1996) *J. Biol. Chem.*, 271, 9612-9618. [6] Yamamoto, N., et al. (1996) *Nucleic Acids Res.*, 171, 103-106. [7] Nakagawa, N., et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272, 22703-22713. [8] Nakagawa, N., et al. (1999) *J. Biochem.*, 126, 986-990. [9] Yamagata, A., et al. (2000) *J. Biol. Chem.*, 275, 13235-13242. [10] Yamagata, A., et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 5908-5912
- MMR:** [11] Takamatsu, S., et al. (1996) *Nucleic Acids Res.* 24, 640-647. [12] Tachiki, H., et al. (2000) *J. Biol. Chem.*, 275, 40703-40709. [13] Kato, R., et al. (2002) *J. Mol. Biol.*, 309, 227-238. [14] Fukui, K. et al. (2004) *J. Biochem.*, 135, 375-384
- Recombination:** [15] Mikawa, T. et al (1995) *J. Mol. Biol.*, 250, 471-483. [16] Masui, R., et al. (1997) *J. Biol. Chem.*, 272, 27707-27715. [17] Masui, R., et al. (1998) *Biochemistry* 37, 14788-14797.