

29【P1】Ⅲ-215

DNA 修復過程におけるポリ(ADP-リボース) グリコヒドロラーゼの活性化

○丸田 英晴¹, 鈴木 弘子¹, 中山 翔太¹, 野原 剛¹, 田沼 靖一¹(¹東京理大薬・生化学)

ポリ(ADP-リボシル)化反応は真核生物に特有なクロマチンタンパク質の可逆的修飾反応の一つである。本反応はポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)ファミリーによって司られている。PARPファミリーの中で最も解析が進んでいるのがPARP-1である。DNA損傷が起きるとPARP-1が速やかに活性化され、ポリ(ADP-リボース)を合成し、合成されたポリ(ADP-リボース)は逐次分解される。ポリ(ADP-リボース)の分解はポリ(ADP-リボース)グリコヒドロラーゼ(PARG)によって開始される。しかしPARGの活性化機構は未だ明らかではない。本研究では、PARGの活性化機構を明らかにするためにPARGと相互作用する因子をTwo-hybrid法により単離し、そのDNA修復過程における細胞内局在変化を観察した。

Two-hybrid法により得られた因子はプリンヌクレオチド合成経路の主要酵素であるS

AICARSとAIRCの両機能を有する二価性(bifunctional)のタンパク質(SAB)であった。PARGとSABの細胞内局在を調べたところ、PARGは核内に、SABは細胞全体に観察された。さらに、DNA修復過程における両者の局在変化を観察したところ、ポリ(ADP-リボース)の分解と共にPARGはNuclear fociを形成し、SABは核内において観察されなくなった。

これらの結果から、PARGは平常時にはSABとの結合により活性が抑制され、DNA損傷によりPARGとSABの結合が解離し、PARGが活性化することが示唆される。