

卒業論文要旨

DNA 複製開始反応における DDK バイパスメカニズム

1220241 長谷川 文豪

How DDK can be bypassed in the initiation reaction of DNA replication

Bungo Hasegawa

真核生物の染色体 DNA 複製開始反応の中心は、複製時ヘリカーゼの活性化、すなわち、複製起点に装着された不活性型の Mcm2-7 複合体を活性型の CMG (Cdc45-Mcm2-7-GINS) ヘリカーゼに変換する反応である。この過程では、まず DDK と呼ばれるキナーゼが Mcm2-7 の Mcm4, Mcm6 サブユニットをリン酸化し、CMG に新たに含まれる Cdc45 をリクルートする。DDK をバイパスできる変異として Mcm5 に起きた 1 アミノ酸置換変異である *bob1* が知られているが、DDK のターゲットが Mcm4, 6 であることより、そのメカニズムは不明であった。CMG の立体構造¹によれば、Cdc45 は CMG 内で Mcm5 と隣接していることより、*mcm5-bob1* は Cdc45 との相互作用を促進することで DDK をバイパスしている可能性がある。このことは、Mcm5 との相互作用を促進し DDK をバイパスできるような Cdc45 変異が単離できれば、CMG 形成メカニズムのさらなる理解が得られることも示している。そこで、この可能性を検証するために、*CDC45* にランダムに変異を導入した約 4500 クローンからなるライブラリを複製し、目的変異の単離を試みた。現在までに約 600 コロニーより 25 個の候補クローンを得ている。

文献 1. Georgescu R. et al. (2017) PNAS 114: E697-706.