

## Pol $\eta$ を介した損傷乗り越え複製の分子制御メカニズムが解明された

近藤恭光

ゲノム DNA は、常に様々な遺伝毒性のある紫外線、DNA 損傷化合物や内因性の酸化ストレスなどに曝されている。DNA 損傷(DNA lesion)が修復を免れたとき、それらは、通常、DNA ポリメラーゼ(Pol)によって触媒される複製フォークの進行をブロックする。損傷乗り越え複製(Translesion synthesis, TLS)は、そのようなブロックを回避するための必須のメカニズムであり、特別な Y ファミリーポリメラーゼ(Y-Pol)によって触媒される。紫外線照射は、cyclobutane pyrimidine dimers (CPDs)や(6-4)photoproducts((6-4)PPs)を含む幾つかのタイプの DNA 損傷を引き起こす。Y-Pol のメンバーである Pol  $\eta$  は、紫外線損傷により複製が行き詰まった箇所で、クロマチンにリクルートされ、TLS を行う。その欠損は、色素性乾皮症(Xeroderma pigmentosum)や遺伝的紫外線過敏症の原因となる。また、Pol  $\eta$  は、潜在的な変異原となる TLS を触媒するため、それらの機能は、しっかりと制御されるべきであるが、その翻訳後制御メカニズムについてこれまでわかっていなかった。本論文において、Pol  $\eta$  を介した TLS の制御に Hsp90 が関与していることを明らかにしたので紹介する。

### 紹介論文

The molecular chaperone Hsp90 regulates accumulation of DNA polymerase  $\eta$  at replication stalling sites in UV-irradiated cells.

T. Sekinoto, T. Oda, F. M. Pozo, Y. Murakumo, C. Masutani, F. Hanaoka, & T. Yamashita

(The Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University, Osaka University, Nagoya University)

Molecular Cell, **37**, 79-89 (2010)

### 要旨

DNA ポリメラーゼ  $\eta$  (Pol  $\eta$ ) は、哺乳類の Y ファミリーポリメラーゼの一つであり、紫外線損傷した DNA の箇所で、損傷乗り越え複製(translesion synthesis, TLS)を行う。この機能において、Pol  $\eta$  は、複製が行き詰まった箇所でモノユビキチン化された PCNA との相互作用を介して核フォーカス(nuclear focus)を蓄積する。しかしながら、複製フォーカスで Pol  $\eta$  の蓄積を制御するような翻訳後制御メカニズムについてわかっていない。ここで、我々は、分子シャペロン Hsp90 が、Pol  $\eta$  の安定化とモノユビキチン化された PCNA への結合を制御することにより、紫外線損傷により誘発される核フォーカスの形成を促進することを報告する。我々のデータは、Hsp90 が、Pol  $\eta$  の PCNA やユビキチンとの結合領域が機能するような活性化フォームへと変換していることを示している。さらに、Hsp90 の阻害は、紫外線で誘発される細胞毒性を強くする。我々の研究は、Pol  $\eta$  を介した損傷乗り越え複製(TLS)の必須の制御因子として Hsp90 を同定する。