

## Functions of the Rad9 C-terminus in the human checkpoint clamp, Rad9-Hus1-Rad1.

武石, 幸容

<https://hdl.handle.net/2324/1500529>

---

出版情報：九州大学, 2014, 博士（理学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



ヒトチェックポイントクランプ Rad9-Hus1-Rad1 複合体 (9-1-1)のサブユニット Rad9 の C 末端領域 (C-tail)上の Ser341 と Ser387 がカゼインキナーゼ 2 によりリン酸化され、それに依存的してチェックポイント因子 TopBP1 が結合することを示した。さらにこの 2 つのセリン残基の変異型 Rad9 を過剰発現するヒト細胞株では、DNA 損傷を引き起こす UV や MMS に対して高い感受性を示した。従ってこのリン酸化依存的な因子間結合はヒト細胞の DNA 損傷応答に必須である。また C-tail を欠く Rad9 で構成された変異型 9-1-1 (9<sup>ΔC</sup>-1-1)は 9-1-1 より高い DNA 結合性を有した。これに基づき分子内で C-tail が 9-1-1 のコアとなるリング構造に結合し、この DNA 結合が抑制されることを証明した。C-tail 内でこの分子内結合に必要な領域、および TopBP1 との結合に必要な領域を特定した結果、これらの領域は重複し、C-tail と両者の結合が競合することを示唆した。これらを基にして DNA 損傷応答過程で、9-1-1 分子内の C-tail の折り畳み構造の変化、リン酸化等の修飾を介して 9-1-1 と DNA 及び関連因子との相互作用のダイナミックな切り換えが行われる機構を提示した。