解説

RecAタンパク質によるDNA鎖交換反応の分子メカニズム

TAKAHASHI Masayuki 東京工業大学生命理工学院

RecA protein and its homologs promote strand exchange of long DNA for homologous recombination, and are thus involved in repair and reorganization of DNA. The reaction occurs in a long filament formed by assembly of hundreds of RecA on a long DNA. This makes analysis very difficult. Still we start to understand how RecA recognizes sequence homology, how RecA finds the homologous part so quickly and how RecA exchanges the DNA strands by gathering and developing various approaches including, kinetic, structural, single molecule observation and molecular simulation analyses.

RecA / homologous recombination / DNA repair / molecular modelling / kinetic analysis / structural analysis

1.

はじめに

RecA タンパク質は、相同 DNA 組換えにおいて、相同塩基配列の探索と DNA 鎖の交換という主要ステップを触媒し、DNA の修復や改変にかかわる^{1),2)}。多くの DNA 損傷は、DNA が相補的な二つの鎖からなっていることを利用し修復される。まず損傷部位が取り除かれた後、その部分が損傷のない DNA 鎖を鋳型にして複製される(除去修復)(図 1)。しかし DNA 二本鎖切断や DNA 複製の中断などでできる両方の鎖の損傷や欠損は、そのように修復できない。RecA は、そのような損傷のある DNA と同じ塩基配列の DNA (相同 DNA) を見つけ出し、二つの DNA 間での鎖交換を触媒する。それで損傷のあるどちらの DNA 鎖にも、損傷のない DNA 鎖が対合され、それを鋳型にした DNA 修復が可能になる(総説 1) 2) 3) 参照)(図 1)。相同 DNA 組換えは、二重鎖切断を変異なしに修復する唯一の反応で、ほとんどの生物種で起こる。RecA はまず大腸菌で発見されたが、類似タンパク質は、他の原核生物、古細菌、菌類、植物、動物を含むほぼすべての生物種に存在する^{1),2)}。本解説では、RecA がどのように二つの DNA の塩基配列を比較し、どのように短時間で相同 DNA を見つけ出し、どのように鎖交換を行うかについての最近の知見を解説させていた

たく。

相同 DNA 組換えは、こうした DNA 修復によるゲノムの維持のほか、細胞外からの DNA を染色体 DNA に

取り込むこと(水平伝播)を起こし、生物の進化にもかかわっている^{1),2)}。また真核生物では、減数分裂において、DNA の組換えを促進しゲノムの多様性を生み出している^{1),2)}。それが環境変化への対応を高め、進化にかかわっていると思われる。このようにゲノムの保持と改変の両方にかかわっているためか、ヒトでは、相同 DNA 組換えの過剰・不足のどちらでも、発ガン率が高まることが示唆されている⁴⁾。また、相同組換えによる DNA 修復が神経の発生に重要なのか、

図 1
DNA 修復. A. 除去修復. DNA の損傷部位が取り除かれた後、相補 DNA 鎖を鋳型に部分的複製がなされ、修復される。B. 相同 DNA 組換えによる修復. 両方の鎖に損傷を受けた DNA と同じ塩基配列を有する DNA が見つけ出され、DNA 鎖が交換される。このことで損傷のあるそれぞれ DNA 鎖は、損傷のない相補的 DNA 鎖と対を組むので、それを鋳型にした複製で修復される。

Toward Understanding of RecA-promoted DNA Strand Exchange Reaction: Kinetic, Structural and Simulation Analyses

Masayuki TAKAHASHI

School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology

RecA のヒトホモログである Rad51 の活性欠陥により、鏡像運動症（無意識のうちに左右対称運動を行う）が引き起こされる⁵⁾。更に高等動物一般で Rad51 の欠如は、個体においてばかりなく、培養細胞においても致死である⁶⁾。相同 DNA 組換えは、このように生体に非常に大切な反応であるとともに、医療・バイオテクノロジーでの分野でも重要な反応となっている。RecA が、細菌における抗生物質耐性の伝搬にかかわると考えられることから、RecA への阻害剤を開発して、耐性の伝搬を阻止することが提案されている。ほかにガン治療を目的とした Rad51 の阻害剤の開発が考えられている⁴⁾。また欠陥のある遺伝子部位に正常な塩基配列を組み込む遺伝子治療に利用されている。

大腸菌の RecA は、こうした反応を進める酵素（リコンビナーゼ）のプロトタイプとして、DNA 鎖交換反応の分子メカニズム解明研究の重要な対象となっている。この解説でも、主に大腸菌の RecA について述べる。相同 DNA 組み換え反応では、まず二重鎖切断部位から、5' 末側が削られ単鎖 DNA ができる（図 2）。RecA は、この単鎖部位から DNA に結合し、それと相同の二重鎖 DNA を検索し、DNA 間での鎖交換反応を触媒する¹⁾。鎖交換は、二重鎖 DNA の部分にまで進行するが、ほとんどの研究は、最初の単鎖と二重鎖 DNA 間での鎖交換反応について行われている。本解説も、この反応に限定する。

本解説では、最初に RecA の一般的な生化学的性格

図 2

相同 DNA 組換えのメカニズム。まず二重鎖切断部位からエキソヌクレアーゼの働きで、5' 末端から DNA が削られ単鎖 DNA（オーバーハング）ができる。その部位に RecA が協同的に結合しフィラメントを形成する。同じ塩基配列を持つ二重鎖 DNA が結合する。鎖交換が二つの DNA の間で起こり、損傷のある DNA 鎖と損傷のない DNA 鎖でペアができる。後者を鋳型に損傷部位が複製され修復される。

を紹介したのち、反応の速度論的分析と構造分析について説明し、最後にシミュレーションによる研究について述べさせていただく。今までの総論が、構造的解析を中心に行っているため、この解説では、速度論的分析に重きを置いた。RecA の一般的な生化学的性格については、Lusetti & Cox の総論¹⁾に詳しい。構造分析については、Prentiss らの総論⁷⁾、一分子観察については Candelli らの総論⁸⁾を参考にされるとよいと思う。文献数が限られているので、多々原論文でなく総論を引用している点、ご了承願いたい。

2.

RecA の一般的な生化学的性質

大腸菌の RecA は 352 アミノ酸残基からなるタンパク質で、精製されたタンパク質は、*in vitro* でも、ATP の存在下で鎖交換反応を行うことができる¹⁾。アミノ酸配列は生物種間でよく保存されている。溶液中で単量体でなく、自己会合しフィラメントなどを形成する。Head-to-tail の線状会合であるため、大きさの決まった会合体を作らず、RecA 濃度により会合体の大きさが変わる⁹⁾。三次元構造は^{10), 11)}、多くの ATP 加水分解タンパク質と類似し、RecA-like motor ATPase ファミリーの一員となっている¹⁾。

RecA は鎖交換活性を有することから予想されるように、DNA 結合能がある。RecA は、DNA に協同的に結合し⁹⁾、DNA を覆うような螺旋フィラメントを形成する（図 5 参照）。鎖交換反応は、そのフィラメント内で起こると考えられる¹²⁾。このフィラメントでは、ほぼ 6 つの RecA 単量体で螺旋一回りになり、DNA の非存在下でも同様のフィラメントが形成される。

フィラメント構造も DNA 結合も、補助因子である ATP の存在により変化する。ATP 存在下では、螺旋ピッチがほぼ 10 nm であるのに対し、非存在下では 7 nm である。ADP の存在下では、ピッチが 8 nm くらいで、少なくとも 3 種のフィラメント構造があると思われる¹⁾。このフィラメント構造の変異は、ATP のあるなしで、RecA/RecA の接触面が異なることで起こっている^{7), 13)}。RecA の DNA 結合活性は、ATP 存在下のほうが非存在下より強い。ATP 存在下では、RecA 単量体あたり 3 塩基の割合 (stoichiometry) で結合をするのに対し、ATP 非存在下では、単量体あたり 4 塩基の割合になる¹⁴⁾。ADP 存在下では、結合が非常に弱く安定した複合体は見られない。なお ATP 存在下では三本までの DNA 鎖を結合でき、少なくとも二つの DNA 結合部位が存在する^{1), 3), 7)}。RecA は、二重鎖 DNA より、単鎖 DNA により迅速に結合する。生体内の反応

でも、単鎖 DNA の形成がまず必要であることから、鎖交換反応は、RecA の単鎖 DNA 結合で始まると考えられる。これらの特徴は、真核生物の RecA ホモログである Rad51 でも観察される。

RecA は、他に DNA 依存性 ATP 加水分解能を有する。ATP 加水分解活性が欠如していても、RecA は、*in vitro* での反応をある程度触媒できるが、生体内では機能しなくなる。その役割は明らかでない¹⁾、本解説の主題である相同 DNA 認識に、ATP 加水分解はかかわっていないと考えられるので、ここでは触れない。

3. 速度論的分析

鎖交換反応は、RecA が単鎖 DNA に協同的に結合して形成されたフィラメントに、二重鎖 DNA が結合することで起こると考えられる。Radding らは、鎖交換反応を起こす単鎖と二重鎖 DNA の三本の DNA 鎖のうちの二つの鎖の末端に異なる蛍光標識を取り付け、その標識間の FRET 測定で鎖交換反応をリアルタイムで追跡・分析した¹⁵⁾ (図 3)。標識の仕方の組み合わせにより、二つの DNA の対合 (pairing) と DNA 鎖の解離 (strand displacement) のそれぞれ、あるいはそのどちらも観察される。Radding らは、この方法で反応がほぼ二つのステップで記述できることを観察するとともに、それぞれのステップの速度定数を決定した。

そして相同 DNA の検索が、両方のステップで行われていることを示した¹⁵⁾。塩基配列が完全に相同でない DNA との反応では、完全に相同である場合に比べ、対合形成が遅くなる。更に対合の解消が速くなり、鎖

図 3 FRET を用いた鎖交換反応の観察。実験 1 では、RecA の結合した単鎖 DNA の端に donor 蛍光標識が、そして単鎖 DNA に相補的な鎖に acceptor 蛍光標識がついている。二つの DNA がペアを組んだ時に、FRET が起こり、蛍光変化が見られる。その後鎖交換が起こってもこの二つの鎖は離れないので、蛍光変化は起こらない。この実験では、対合のステップを見ることができる。実験 2 では、二重鎖 DNA のそれぞれの鎖に、acceptor 蛍光標識と donor 蛍光標識がついている。最初の段階で、FRET が起きている。この二重鎖 DNA が RecA フィラメントに結合して、単鎖の DNA とペアを組んでも、蛍光変化は起こらない。しかし鎖交換が起こり、二つの DNA 鎖が離れ、RecA フィラメントから外れると、FRET が解除され蛍光変化が起こる。この実験では、二番目のステップを観察することができる。

交換が遅くなる。このことは、RecA が一つのステップで相同性を一度に認識するのでなく、それぞれのステップでの弱い選択性を積み重ねていくことで、厳密な選択性をもつことを示している。このような選択の仕方が、相同 DNA を短時間に検索するために重要であると思われる。厳密な選択には長い時間がかかる⁷⁾。

また、83 塩基中 6 塩基が相同でない場合、熱力学的にはわずか 7% (6/83) のエネルギー減少であるのにもかかわらず、最初の対合の速度が 40% 以上減少し、対合の解消速度が 20% 促進する。加えて、第二ステップの相同鎖の解離の速度も 50% 遅くなる¹⁵⁾。このように全体として 1/5 の速度に大きく減少する。このことから相同 DNA の選択がより安定な複合体を作ること (熱力学的選択) によってでなく、迅速な結合と迅速な交換反応 (速度論的選択) でなされていることがわかる。

Radding らは、更にどのように相同 DNA が認識されるかを考察した。認識メカニズムとして、二つのモデルが提唱されている (図 4)。一つは単鎖 DNA と二重鎖 DNA の 3 個の塩基間で対合が起こり、三重鎖 DNA が形成されるというモデルである。もう一つは二重鎖 DNA の塩基が部分的に分離され、単鎖 DNA の塩基との間でワトソン・クリック型の塩基対合が起こるというモデルである。

後者の場合、塩基対が分離しにくい G/C 塩基対より、分離しやすい A/T 塩基対で、鎖交換反応が速く進むと考えられる。Radding らは、G/C 対合を A/T 対合へ置換することで、反応が速くなることを観察した¹⁶⁾。同様に、G/C 塩基対を水素結合が二つだけで分離しやすい I/C 塩基対に変換した時にも、反応速度が

図 4 相同 DNA の認識モデル。A. 二重鎖 DNA は分離せずに単鎖 DNA の塩基と対合して三重鎖 DNA を形成する。このモデルでは鎖交換は、この形成後に起こり、二重鎖 DNA の鎖の一つが外れる。B. このモデルでは、二重鎖 DNA の一部が分離して、相補的な部分で単鎖 DNA の塩基と対合する。対合と鎖交換が同時に起こる。

速くなることを観察した。これらの結果は、後者のモデルをサポートしている。

Radding らは、更に、塩基対合形成で蛍光強度が変化する蛍光塩基アナログを挿入したオリゴ DNA を用いた実験を行った。そして二重鎖 DNA の塩基対合の解離と単鎖 DNA との塩基対合形成がほぼ同時に起こることを観察した¹⁷⁾。三重鎖 DNA 形成モデルでは、塩基対合の後に塩基対合の分離が起こる (図 4)。それに対し、二重鎖 DNA の塩基対合が解けて、単鎖 DNA の塩基の間にワトソン・クリック型の塩基対合ができるというモデル (base flipping) では、両方がほぼ同時に起こる。結果は後者を支持するものといえる。加えて三重鎖の形成を妨げるような塩基アナログに置換しても、鎖交換反応が起こることからも、この分子モデルが支持されている¹⁾。

Radding らは、反応が二つのステップだけでは、完全に説明されず、ほかにいくつかのサブステップがあることも示唆した。Singleton らは、より詳細な分析を行い、更に 2 つのサブステップがあることを示した¹⁸⁾。その分析から、pairing のステップが、塩基配列によらない二重鎖 DNA の RecA/ 単鎖 DNA フィラメントへの弱い結合と、そこから相同塩基部位での強い結合への移行の二つのステップからなることが示唆される。Ha らは、一分子観察からそれが短い距離のスライディングで起こり、相同塩基配列の検索を速めていると提唱している¹⁹⁾。

このように速度論的分析は、反応メカニズムについて、重要な結論をもたらした。しかし、下記の構造分析からわかるように、RecA/ 単鎖 DNA 複合体フィラメントは、二重鎖 DNA 以上に固いうえ、中の DNA がほぼ完全に RecA により覆われている。そのため図 3 に示されるような、RecA フィラメント内で単鎖 DNA と二重鎖 DNA が数十塩基にわたって並行して相互作用する中間体は考えられない。二つの DNA の接触は、数塩基の非常に小さな部分で始まると思われる (図 5)。その接触は、フィラメントのどの部分からも起こると考えられるため、このことを加味した新たな速度論的分析が必要となる。

そのような分析には、一分子観察が有効である。一分子観察では、多くの分子の集団を観察するいままでの方法と異なり、それぞれの反応を個々の分子で観察できる。そのことで、それぞれのステップを重ねるに、測定することができる。また一分子操作で DNA を引き延ばしたりして、DNA の構造変化の鎖交換反応への影響を見ることができる。そうした観察は、反応メカニズムを検討するのに有用である^{7), 8)}。実際

図 5

RecA による鎖交換反応の模式図。単鎖の DNA は RecA (緑色の球) により覆われているため、図 3 のモデルと異なり、二重鎖 DNA とは、RecA フィラメントの溝の部分 (黒丸で囲まれた部分) でのみしか接触できない。この数塩基の小さな部位から鎖交換反応が始まり、進展して行くと考えられる。

そうした観察で、相同 DNA の検索が、RecA フィラメントの色々な部位で起こることが示された^{21), 22)}。そのことが相同 DNA の検索速度を速めることにある程度貢献していると思われる。

4.

構造分析

鎖交換反応は、RecA と単鎖 DNA で形成された螺旋フィラメントの中で起こると考えられる (図 5)。そのため、その複合体フィラメントの構造が色々な方法で分析されている。電子顕微鏡の分析からフィラメントが、ほぼ 6 分子の RecA で一回りするような右巻きの螺旋をとっていること、DNA が B 型 DNA に比べ 1.5 倍も伸長されていること、比較的固く、まっすぐなフィラメントであることなどが示された。ATP の存在や Mg^{2+} 濃度変化によりフィラメントの構造が変化することも見られている¹⁾。更に電子顕微鏡像の分析や位相差中性子散乱から、DNA がフィラメントの中心部にあることが示唆された^{23), 24)}。数多くのミュータントの分析から、DNA の結合に L1, L2 という二つの flexible なループが必要な役割をなしていることが分かった^{1), 3)}。更に、二番目の DNA が、C 末ドメインへの一時的結合を介して RecA フィラメントに取り入れられることが示唆された。二重鎖から取り外された DNA 鎖も、この部位を介して RecA フィラメントの外に取り出されると考えられる²⁵⁾。

著者は Norden のグループとの共同研究で、流動直線偏光二色性 (flow linear dichroism) による構造分析を行った。この方法では、層流 (laminar flow) でフィラメント状分子を一定方向に配向し、フィラメント内の DNA 塩基のような発色団による直線偏光の吸光を測

定する。フィラメント内の発色団のフィラメント軸に対する向きとフィラメントの形状に関する情報が獲得できる²⁰⁾。発色団がフィラメント軸に対して直角を向いている場合には負のシグナル、並行の場合には正のシグナルが得られる。フィラメントが固く、まっすぐで、層流で配向されやすい場合には、フィラメントが柔らかい場合や曲がっている場合より、強いシグナルが得られる。実験から、RecA/DNA フィラメントが固くまっすぐであることが示された。更にフィラメント内では、単鎖 DNA においても、DNA 塩基がフィラメント軸に対し、ほぼ直角を向いていることが明らかになった²⁶⁾。フリーの単鎖 DNA では、二重鎖 DNA と異なり、塩基同志の対合がないため、各塩基は自由に動くことができる。そのため、すべての塩基が同じ方向を向くことはない（図 6 参照）。実験結果は、RecA フィラメント内では、そうした塩基の動きが止められ、塩基が軸に対しほぼ直角を向いていることを示した。

そのことで二番目の DNA の塩基と対合しやすくなり、塩基配列の相同性の検索や鎖交換に役立つと思われる。同様の実験で、RecA ヒトホモログの Rad51 では、そうした塩基の配向が Ca^{2+} や Swi5-Sfr1 タンパク質のような鎖交換反応促進要素により引き起こされることが観察された²⁷⁾。塩基の配向が反応に重要であることを支持する結果である。DNA 塩基の配向は、後の結晶構造分析で確認されている¹¹⁾。

RecA の三次元構造は、1984 年に結晶分析で決められたが¹⁰⁾、長いこと DNA や ATP を結合したフィラメントは結晶化されずにきた。Chen らは、三分子の RecA をループで共有的につないだ三量体の分子を遺伝子操作で作成・精製し、それにオリゴ DNA を結合するという卓越した方法で結晶を得た。このようにして単鎖 DNA/RecA/ATP 複合体の構造解析がなされた¹¹⁾。更にこのようにしてできた単鎖オリゴ DNA との複合体に、相補的 DNA を加えて、二重鎖 DNA オリゴとの複合体を作成し、その構造解析も行った¹¹⁾。最初の複合体は、反応の第一中間体である RecA/ 単鎖 DNA 複合体 (presynaptic) フィラメントの構造に近いと考えられ、二番目の複合体は、鎖交換反応が起こった後にできた二重鎖 DNA と RecA の複合体 (最終産物) の構造に近いと思われる。実際このようにして決定された構造は、これまでに報告されてきた RecA/DNA フィラメントの構造分析と整合性を持っている。

結晶構造分析でわかった重要なことは、DNA の構造である。普通の二重鎖 DNA では、塩基の水和性部分が相補塩基との対合にかかわっているため、塩基の疎水的性質により、塩基対同士が水分子との接触を避

図 6

DNA 塩基の重なり合い。A. 二重鎖 DNA のツイストを無視して横から見た模式図。塩基対は重なり合っている。B. 単鎖 DNA では、塩基の重なり合いは弱い。C. RecA フィラメント中の単鎖 DNA。三つの塩基が重なっているが、そのブロックが分離され、全体で DNA は 50% 引き伸ばされている。

けるため重なり合っている（スタッキング）（図 6A）。単鎖 DNA では、塩基対が形成されていないため、水和性部分が残存し、水分子との接触が可能で、塩基同志のスタッキングは弱い（図 6B）。そのため塩基は色々の動きができる。しかしながら、RecA フィラメント内の単鎖 DNA では、三個の塩基が、二重鎖 DNA の塩基のようにスタッキングしている¹¹⁾（図 6C）。その三個の塩基の塊が、RecA のアミノ酸残基のインターカレーションにより、分離されている¹¹⁾。フィラメント内では、二重鎖 DNA も同様の構造をとっている。このようにして RecA フィラメント内の DNA は、一般の B 型 DNA に比べて 1.5 倍伸長されている。

この観察は RecA フィラメント中では、単鎖 DNA も、部分的に B 型 DNA の構造に類似して、相補的 DNA 鎖と二重鎖形成をする準備がととのった構造をとっていることを示す。このことにより RecA は、鎖交換反応を促進していると思われる。

5.

シミュレーション

コンピュータの計算速度や計算構造の改善・進歩、そしていくつかの原子を一塊の粒子として見て分子計算の数を減らす方法（粗視化, coarse grain method）などの開発もあり、Prevost らは、いくつもの RecA 分子と数十塩基長の DNA でできた超巨大複合体フィラメントの分子モデル構築やその分子ダイナミックス (MD) 計算に成功し、鎖交換反応のシミュレーションを行っている^{7), 28)}。Prevost らは結晶で決定された RecA/ 単鎖 DNA 複合体の構造を基に、ドッキング法で、二重鎖 DNA がどのように複合体フィラメントに結合するかを検討した。そして二重鎖 DNA が折曲

がって、RecA フィラメントの溝に入るモデルを構築した⁹⁾。このモデルでは、C 末ドメインが二重鎖 DNA の結合に重要な役割をしていて、Kurumizaka らのミュータント分析からの結論とあっている²⁵⁾。

また計算モデルは、二重鎖 DNA 近辺に疎水性のアミノ酸残基があることを示した。このことで周辺に水分子がある場合と異なり、二重鎖 DNA の塩基対のスタッキングは弱くなり、塩基が相補対合を壊し外に出やすくなっている。これで単鎖 DNA の塩基との対合が可能になる。ミュータント分析から、これらの疎水性アミノ酸残基が鎖交換反応に重要なことが示唆されていたが、結晶構造では DNA と相互作用はしておらず¹¹⁾、その役割が分かっていなかった。このモデルで説明ができる⁷⁾。

6. これからの研究

このように色々の研究から、相同 DNA の検索や鎖交換の初期部分についての分子メカニズムが明らかになりつつある。しかしながら、シミュレーションで提唱されたモデルを実験的に検証することが必要であるほか、次のようないくつかの重要な疑問が残っている。(1) どのようにして相同 DNA は、相同でない DNA より迅速に RecA フィラメントに結合できるのか？ 相補塩基配列との水素結合で引き付けられるとは考えられない。水素結合は非常に短い距離でしか起こらない。(2) 単鎖 DNA の塩基が三塩基ごとに区切られ引き伸ばされているが、それが反応を進めるために大切なのであろうか？ そのような分離が起こっていないほうが、反応は滑らかに進むように思われるが、観察されたすべてのリコンビナーゼで DNA の伸長が起こっている。

次の研究は、どのように組み換え反応が進展していくかであろう。そしてその過程になぜ ATP 加水分解が必要なのかを明らかにすることだと思う。

文 献

- 1) Lusetti, S. L., Cox, M. M. (2002) *Annu. Rev. Biochem.* **71**, 71-100. DOI: 10.1146/annurev.biochem.71.083101.133940.
- 2) Barzel, A., Kupiec, M. (2008) *Nat. Rev. Genet.* **9**, 27-37. DOI: 10.1038/nrg2224.
- 3) Prevost, C., Takahashi, M. (2003) *Quart. Rev. Biophys.* **36**, 429-453. DOI: 10.1017/S0033583504003956.
- 4) Hellday, T. (2010) *Carcinogenesis* **31**, 955-960. DOI: 10.1093/carcin/bgq064.
- 5) Depienne, C. *et al.* (2012) *Am. J. Hum. Genet.* **90**, 301-307. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.12.002.
- 6) Sonoda, E. *et al.* (1998) *EMBO J.* **17**, 598-608. DOI: 10.1093/emboj/17.2.598.
- 7) Prentiss, M. *et al.* (2015) *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **50**, 453-476. DOI: 10.3109/10409238.2015.1092943.
- 8) Candelli, A. *et al.* (2013) *Quart. Rev. Biophys.* **46**, 323-348. DOI: 10.1017/S0033583513000073.
- 9) Takahashi, M. (1989) *J. Biol. Chem.* **264**, 288-295.
- 10) Story, R. M., Steitz, T. A. (1992) *Nature* **355**, 374-376. DOI: 10.1038/355374a0.
- 11) Chen, Z. *et al.* (2008) *Nature* **453**, 489-494. DOI: 10.1038/nature06971.
- 12) Howard-Flanders, P. *et al.* (1984) *Nature* **309**, 215-220. DOI: 10.1038/309215a0.
- 13) Chen, L. T. *et al.* (2007) *Nucleic Acids Res.* **35**, 1787-1801. DOI: 10.1093/nar/gkl1131.
- 14) Takahashi, M. *et al.* (1989) *J. Mol. Biol.* **205**, 137-147.
- 15) Bazemore, L. R. *et al.* (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 11863-11868. DOI: 10.1073/pnas.94.22.11863.
- 16) Gupta, R. C. *et al.* (1999) *Mol. Cell* **4**, 705-714. DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80381-0.
- 17) Folta-Stogniew, E. *et al.* (2004) *Mol. Cell* **15**, 965-975. DOI: 10.1016/j.molcel.2004.08.017.
- 18) Xiao, J. *et al.* (2006) *Biopolymers* **81**, 473-496. DOI: 10.1002/bip.20446.
- 19) Ragunathan, K. *et al.* (2012) *eLife* **1**, e00067. DOI: 10.7554/eLife.00067.
- 20) Nordén, B. *et al.* (2010) *Linear Dichroism and Circular Dichroism. A Textbook on Polarized-Light Spectroscopy.* ISBN 978-1-84755-902-9.
- 21) Forget, A. L., Kowalczykowski, S. C. (2012) *Nature* **482**, 423-427. DOI: 10.1038/nature10782.
- 22) Fulconis, R. *et al.* (2006) *EMBO J.* **25**, 4293-4304. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601260.
- 23) Egelman, E. H., Yu, X. (1989) *Science* **245**, 404-407. DOI: 10.1126/science.2667137.
- 24) DiCapua, E. *et al.* (1989) *Biochemistry* **28**, 3287-3292. DOI: 10.1021/bi00434a025.
- 25) Kurumizaka, H. *et al.* (1996) *J. Biol. Chem.* **271**, 33515-33524. DOI: 10.1074/jbc.271.52.33515.
- 26) Norden, B. *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* **216**, 223-228.
- 27) Fornander, L. H. *et al.* (2014) *Nucleic Acids Res.* **42**, 2358-2365. DOI: 10.1093/nar/gkt1257.
- 28) Saladin, A. *et al.* (2010) *Nucleic Acids Res.* **38**, 6313-6323. DOI: 10.1093/nar/gkq459.

TAKAHASHI Masayuki

東京工業大学特任教授

1979 年フランス国立ツールーズ大学理学部卒業、

84 年フランス国博士号取得

研究内容: 相同 DNA 組み換えにおける DNA 鎖交

換反応の分子メカニズム分析

連絡先: 〒152-8550 東京都目黒区大岡山 2-12-1-

M6-14

E-mail: takahashi.m.ay@m.titech.ac.jp