

機関番号：63801

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2008～2013

課題番号：20227004

研究課題名(和文) タンパク質の集合・リモデリングの分子機構とその制御

研究課題名(英文) Molecular mechanism and regulation of assembly and remodeling of proteins

研究代表者

荒木 弘之 (ARAKI, Hiroyuki)

国立遺伝学研究所・細胞遺伝研究系・教授

研究者番号：20151160

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 153,700,000円、(間接経費) 46,110,000円

研究成果の概要(和文)：DNA複製が開始する領域では、多くのタンパク質が集合し、複合体を形成する。そして、それら複合体が性状を変えること(リモデリング)により複製が開始する。本研究では出芽酵母の染色体DNA複製に必須な新規タンパク質複合体pre-LCとSld3-Sld7を同定した。そして、これら複合体が細胞周期に依存してリン酸化されることにより複製因子Cdc45、GINSを複製開始領域にリクルートし、2本鎖DNAを1本鎖にほどく複製に必須なMcm2-7ヘリカーゼを活性型にリモデリングすることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Many proteins assemble and form complexes at DNA replication origins. The complexes are subsequently remodeled to initiate DNA replication. This study newly identified the pre-LC and the Sld3-Sld7 protein complexes of budding yeast. These complexes recruit two replication factors, Cdc45 and GINS to origins and remodel replicative helicase, Mcm2-7 to an active form, which unwinds double-stranded DNA to single-stranded DNA to perform DNA replication.

研究分野：分子生物学

科研費の分科・細目：5804

キーワード：リモデリング DNA複製 複製開始 DNA合成 細胞周期

### 1. 研究開始当初の背景

細胞内で起こる生命現象の多くは、複数の因子が特定の時期と場所に集合し、機能を発揮する反応である。遺伝情報を担う染色体DNAの複製に於いても同様である。図1に示すように、真核生物の複製を開始する領域のDNAにはOrc (Origin recognition complex)が結合し、次に2本鎖DNAを1本鎖にほどくDNAヘリカーゼ活性を担うMcm2-7がロードされる。Mcm2-7だけではヘリカーゼとして働かないが、Cdc45とGIN5複合体がこれに加わりCdc45-[Mcm2-7]-GIN5 (CMG)複合体を形成すると活性型ヘリカーゼとして働くことができる。その後、1本鎖に解離されたDNAを鋳型にしてDNAポリメラーゼがDNAの合成を開始する。真核生物では、3種のDNAポリメラーゼ $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$  (Pol $\alpha$ 、Pol $\delta$ 、Pol $\epsilon$ )が複製時のDNA合成を担う。この一連の反応においては多数のタンパク質が複製開始領域に集合し、次にこれらタンパク質群が何らかの変換(リモデリング)をし、DNA合成を始める。研究開始当初には、多数の因子がCDK(Cyclin-dependent kinase)に依存して複製開始領域に結合することを明らかにしていたが、それら因子がどのようにリモデリングに関わっているのか、またリモデリングの分子機構や制御は分かっていなかった。

### 2. 研究の目的

真核生物染色体DNAの複製に関わるタンパク質の複製開始領域への集合とその後に起こるリモデリングの分子機構、そして細胞周期によるこれらの調節機構の解明を目指す。特に、複製を開始するDNA領域に集合したタンパク質群がリモデリングされ移動する過程(DNA合成の開始; 図1のCDKに依存した過程)が、実際にどのような変化によるのか、また何によって制御されているのかを、明らかにする。

### 3. 研究の方法

出芽酵母を用いて、遺伝学的解析と共にDNA複製開始領域へ集合する種々のタンパク質の挙動を主として以下のように調べる。

#### (1) 遺伝学的手法を用いた解析

出芽酵母の遺伝学的解析手法と遺伝子工学的手法を組み合わせ、解析を行う。即ち、遺伝学的変異の組み合わせによる表現型の解析、2ハイブリッド法によるタンパク質間相互作用の解析、タンパク質融合による複製タンパク質機能の置換等による解析、である。これらは生化学的解析と組み合わせることにより、細胞内での機能を理解する上で重要となる。

#### (2) 生化学的手法を用いた解析

複製開始領域へ集合するタンパク質群を精製し、タンパク質間の相互作用・複合体形成や、開始領域への集合を試験管内で調べる。また、精製タンパク質・細胞抽出液よりなる

試験管内DNA複製系を構築し、この系を詳細な解析に供する。

これらの解析により、タンパク質集合の分子機構とその制御を明らかにする。

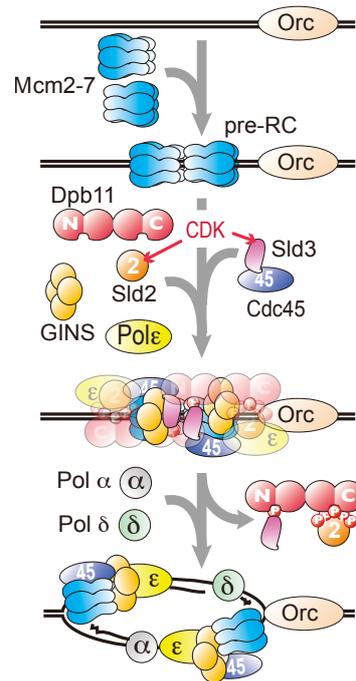


図1 真核生物の染色体DNA複製開始機構 (出芽酵母の解析結果を基盤とした研究開始当初のモデル)

### 4. 研究成果

#### (1) pre-LC複合体の発見とその機能

真核生物の染色体DNAの複製は細胞周期により厳密な制御を受けている。染色体DNA複製開始には2種類のタンパク質リン酸化酵素が必要である。1つはDDK (Dbf4-dependent kinase 或はCdc7 kinase)でMcm2-7複合体をリン酸化し、Cdc45とSld3の複合体が複製開始領域へ結合することを促進する((3)を参照)。もう1つは細胞周期の中心的な役割を担うCDKで、Sld2タンパク質(多細胞生物のRecQL4と似た部分を持つが機能的ホモログかは疑問)とSld3タンパク質(多細胞生物のTreslin/Ticrr相当)をリン酸化し、これらタンパク質とDpb11タンパク質(多細胞生物のTopBP1に相当)の結合を促進する。Dpb11タンパク質は2対のBrcal C-terminal Repeat (BRCT)タンデムペアを持ち、N末、C末のBRCTペアがリン酸化されたSld3とSld2にそれぞれ結合する。この結合は染色体DNAの複製に必須であるが、なぜこの結合がDNA複製を促進するのかは分からなかった。

我々はCDKによりリン酸化されたSld2とDpb11の結合がDpb11、Sld2、Pol $\epsilon$ 、GIN5を含む複合体の形成を促進することを、クロスリンク後に免疫沈降することにより見いだした。この複合体は複製開始領域にそれぞれの因子が結合しなくても形成するので、pre-Loading Complex (pre-LC)と名付けた(図4中央のpre-LC形成を参照)。また、個

別に精製した Dpb11, Pol $\epsilon$ , GINS を CDK によりリン酸化した Sld2 と試験管内で混ぜ合わせると、複合体を形成することも示した。さらに pre-LC 構成因子に変異を導入し pre-LC 形成を欠損させると DNA 複製は開始せず、導入した変異を他の方法により抑える（サブレスする）と複合体は形成し DNA 複製は開始する。従って、pre-LC を形成することが複製開始には必須で、Sld2 のリン酸化がそのために働いていると結論した。

pre-LC 中の Dpb11 の C 末 BRCT ペアは CDK によりリン酸化された Sld2 と結合しているが、N 末側の BRCT ペアは CDK によりリン酸化された Sld3 と結合する。Sld3 は pre-LC とは独立に複製開始領域に結合しているため、Sld3 と pre-LC 中の Dpb11 の結合を介して、pre-LC 中の GINS が複製開始領域にリクルートされると考えている (図 4)。このように pre-LC は CMG 複合体形成に重要な働きをするが、この反応は単なるリクルートではなく、CMG 構成タンパク質が性状を変え、高塩濃度に抵抗性の強固な複合体となる。このことは、pre-LC 構成因子が CMG リモデリングに関与することも示唆している。一方、Dpb11 の N 末から 2 対の BRCT ペアの間領域が GINS と弱く結合し、複製に重要な働きをすることも明らかにしており、この結合に pre-LC 形成時の役割があるものと考えられる。

以上の結果は CDK による染色体 DNA 複製開始の機構の一端を明らかにした最初の報告である。

### (2) 複製開始における Pol $\epsilon$ の役割

上述の pre-LC の形成には Pol $\epsilon$  が必須である。Pol $\epsilon$  は主としてリーディング鎖の合成を担い、Pol2, Dpb2, Dpb3, Dpb4 の 4 つのサブユニットからなる。一番大きな Pol2 が DNA 合成活性を持つ触媒サブユニットである。このサブユニットの N 末半分にある DNA 合成活性に関与する領域 (DNA ポリメラーゼドメイン) を除いても細胞は増殖できるが、C 末半分の欠くと DNA 複製に異常が生じ細胞は増殖できない。N 末半分の欠いた場合は、ラギング鎖合成を担う Pol $\delta$  によってリーディング鎖の合成も行われているものと考えられている。Pol2 の C 末半分は Pol $\epsilon$  の他のサブユニットと結合すること以外、機能は未知で、DNA 複製研究分野のミステリーの 1 つであった。

我々は、Pol2 C 末半分が pre-LC の形成に関与しているために DNA 複製に必須なのではないかと考えた。まず Pol2 N 末半分の欠くタンパク質を精製したところ、残りのサブユニット Dpb2, Dpb3, Dpb4 と複合体を作っていることが分かった (Pol $\epsilon$   $\Delta$ N と呼ぶ)。Pol $\epsilon$  を除いた試験管内複製系 ((4) を参照) に、精製した Pol $\epsilon$   $\Delta$ N を加えると、効率は落ちるが DNA 複製は起こるので、精製標品が生物活性を持っていることが分かる。この Pol $\epsilon$   $\Delta$ N と Dpb11, CDK によりリン酸化された Sld2, GINS より、pre-LC の再構成を行う

ことができた。従って、Pol2 の C 末があれば pre-LC の形成が可能で C 末の必須機能が pre-LC の形成であるという我々の主張とよく一致する。

次に、タンパク質間相互作用を精製タンパク質間の結合と 2 ハイブリッド法により調べたところ、Pol2 サブユニットの C 末半分が Sld2 と、Dpb2 サブユニットが GINS と、結合することが分かった (図 2)。pre-LC が GINS を複製開始領域にリクルートしていることを考慮すると、Pol $\epsilon$  はそのサブユニットとの相互作用により Sld2 と GINS の仲介をし、最終的に GINS を Dpb11 の近傍に連れてくると考えることができる。実際に、Sld2 と Dpb2 の融合タンパク質を発現させると、Pol2 を

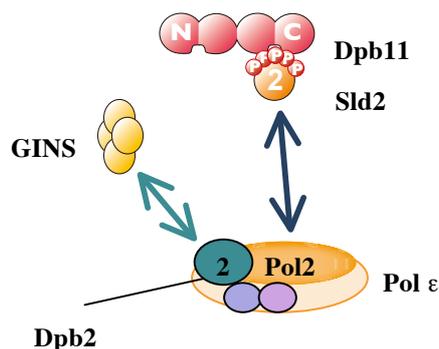


図 2 pre-LC 構成因子間の相互作用

完全に欠いても細胞は増殖可能となる。また、研究期間中に Dpb2 サブユニットの N 末側が必須で、この部分が GINS と結合するとの報告があり、この点についても調べたところ、Dpb2 を N 末と C 末に分け別々に発現させても細胞は増殖することが分かった。さらに、試験管内複製系を用いて解析したところ、Dpb2 N 末だけで GINS の複製開始領域への結合が起こることが分かり、この領域が単に GINS に結合するだけでなく、GINS の構造変換 (リモデリング) に関与している可能性が示唆された。

以上の結果は、長年の疑問であった Pol2 サブユニット C 末の機能を明らかにするとともに、DNA 合成酵素が新たな機能を持ちうるという驚くべき結果を示すものである。さらに、Pol $\epsilon$  が複製開始領域に他の DNA ポリメラーゼに先んじて結合することは、Pol $\epsilon$  がリーディング鎖合成を行う大きな理由であると考えられる。

### (3) Sld7 の発見と機能

我々が新たに同定した Sld7 タンパク質は Sld3 タンパク質と細胞周期を通じて常に複合体を形成している。Sld3 及びこの複合体はさらに Cdc45 と複合体を形成し、pre-Replicative Complex (pre-RC) 依存的に複製開始領域に結合する。pre-RC は細胞周期の M 期後期から G1 期に複製開始領域に形成される (図 1 参照)。この際、Cdc45 は Sld3 と最初は結合しているが、複製の開始に伴って Sld3 と解離し、Mcm2-7, GINS と CMG へリ

カーゼ複合体を形成し、Sld3 は DNA 合成開始に伴って複製開始領域から解離する。精製した Sld3-Sld7 複合体は Sld3 単独と比較すると Cdc45 タンパク質との結合能が弱く、Cdc45 からの解離が起こりやすいことを見いだした。Sld7 は細胞増殖に必須ではないが、Sld7 を欠く細胞は S 期の進行がおそく、CMG 複合体の複製開始領域からの解離が遅れる。これは、複製開始領域への複製因子の結合と解離の調節に Sld7 タンパク質が関与することを示している。即ち、結合したタンパク質（或は複合体）の性状を変えること（リモデリング）が DNA 複製開始において重要であることを意味し、複製開始において初めて結合・解離、またリモデリングの重要性を実験的に示したものである。

一方、物理化学的解析から Sld3-Sld7 複合体は 2 分子の Sld3 が 2 分子の Sld7 を介して結合していることが分かった。Sld7 は Sld3 がなくてもホモダイマーを作ることができる。また、Cdc45 はこの複体内の Sld3 中央部と 1 : 1 の結合をしている。Sld7 の一部を欠失して、Sld3 との結合や、Sld7 同士の結合能をなくすと、2 分子の Sld3 を含む Sld3-Sld7 複合体は消失し、その欠損を持つ細胞は DNA 複製能の低下が観察される。これらのことは、Sld7 による Sld3 の 2 量体化が DNA 複製開始に重要であることを示唆している。現在のところ、この 2 量体化がリモデリングと直接関わるかは分からないが、この 2 量体化が複製開始領域からの両方向への複製の開始に重要な働きをしているのではないかと考えている。即ち、複製開始領域には反対方向を向いた Mcm2-7 複合体が 2 つロードされるが、両者がほぼ同時に活性化される必要がある。多数の複製開始点を持つ真核生物では、隣り合う複製開始領域からの複製開始が起こらないと未複製部分が残りゲノムを不安定にするためである。Sld3-Sld7 の 2 量体が 2 つの Cdc45 をリクルートし、先の pre-LC は CDK によるリン酸化された Sld3 と結合すると考えられるので、ここでも 2 つの GINS のリクルートが保証される（図 4）。

真核生物染色体 DNA の複製開始は、多くの複製開始領域から起こるが、複製開始領域により S 期のどの時期に開始が起こるかは異なっている。特に出芽酵母では、個々の複製開始領域の複製開始が起こる時期が決まっている。これは複製開始領域によって、制限要因となる複製開始タンパク質に対する親和度が異なるためではないかと考えられていた。我々はこの制限要因となる複製タンパク質が、Sld3-Sld7 と Cdc45 であることを示した。即ち、これらタンパク質を大量に発現すると今まであった複製開始領域特有の複製開始のタイミングは消え、どの複製開始領域からも一様に複製開始が起こる。この一連の研究の過程で Sld3-Sld7 の複製開始領域への結合が DDK に依存していることもみいだした（図 4）。Sld3 の DDK 依存的複製開始領域

への結合は分裂酵母では既に報告のあることではあったが、出芽酵母では S 期初期に複製開始の起こる複製開始領域には G1 期から Sld3-Sld7 が結合するため G1/S 境界域で活性の増加する DDK には依存しないと考えられていた。実際には非常に低い DDK 活性で、Sld3-Sld7 の複製開始領域への結合が起こっていたということである。

以上の研究は Sld3 が Sld7 を介して 2 量体として働くことが、複製開始、恐らく複製開始複合体のリモデリングに関与することを示唆しており、複製開始でのリモデリングを考える上で重要な知見となっている。なお、我々の Sld7 発見の報告により、Sld3 の多細胞ホモログである Treslin/Ticrr と結合するタンパク質が探索され、MTBP1 (MDM2 binding protein 1) が他のグループにより見いだされており、ヒトを含む多細胞生物にも同様な機構があることが推測される。

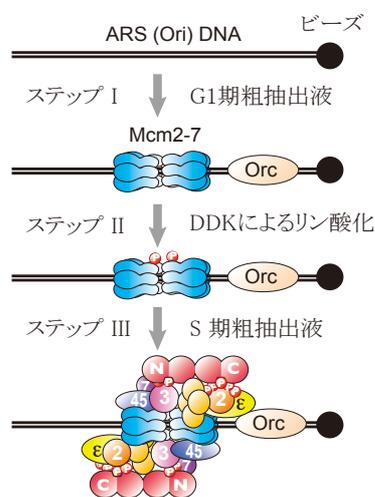


図 3 試験管内複製系

#### (4) 試験管内 DNA 複製系を用いた解析

タンパク質複合体のリモデリングの詳細を理解するためには、試験管内で精製タンパク質や細胞粗抽出液を用いて細胞内の反応を再構築し、個々の反応を詳細に調べる必要がある。そのため我々は、試験管内複製系の構築を目指したが、2011 年に米国マサチューセッツ工科大学の Stephen P. Bell 博士のグループから試験管内複製系の報告があり、現在はこの系を改良して用いている。この系は図 3 に示すように 3 つのステップからなる。S 期の粗抽出液は、細胞内では量の少ない Sld3, Cdc45, Dpb11, Sld2 を多量に発現させ、G1/S 期境界で *cdc7* 変異 (DDK 触媒サブユニットの変異) を用いて停止させた細胞から調製している。さらに、現在はステップ I を精製した Mcm2-7, Cdt1, Orc, Cdc6 を用いて行うとともに、鋳型も環状 DNA をビーズに固定せず使うことにより、複製効率を上げている。

これまでに精製した Sld3, Sld3-Sld7, Mcm10, Pol ε を S 期粗抽出液中の内タンパク質と置き換えることができることから、精製タンパク質が生物活性を持った標品であ

ることが確認されている。Sld3, Sld3-Sld7の詳細な解析は緒についたところである。Pol  $\epsilon$  に関しては、(2) に述べたように変異 Pol  $\epsilon$  を用いた解析からの結果を得ている。Mcm10 は CMG が働くために必要であることは報告されているが、機能の詳細は不明である。我々の精製した生物活性を持つ Mcm10 がモノマーであること (ヘキサマーとの報告もある)、そして少量で複製をサポートすることが分かった。今後この系を用いた解析を進展させる予定である。

#### (5) 複製開始時のリモデリングの全体像と今後の課題

本研究期間での進展は図 1 と図 4 を比較して頂ければ分かるが、pre-RC 形成から CMG 形成の過程の分子機構の詳細を明らかにすることができた。即ち、個々の因子が DDK と CDK によるリン酸化を経て、種々の複合体を形成し、それが複製装置のリモデリングを起こしていることが分かった。一方で、Mcm2-7 は pre-RC 形成時には 2 本鎖 DNA を、ヘリカーゼとして働く時には 1 本鎖 DNA をドーナツ状の穴の部分に通している。この 2 本鎖 DNA を通している状態から 1 本鎖 DNA を通す状態へ

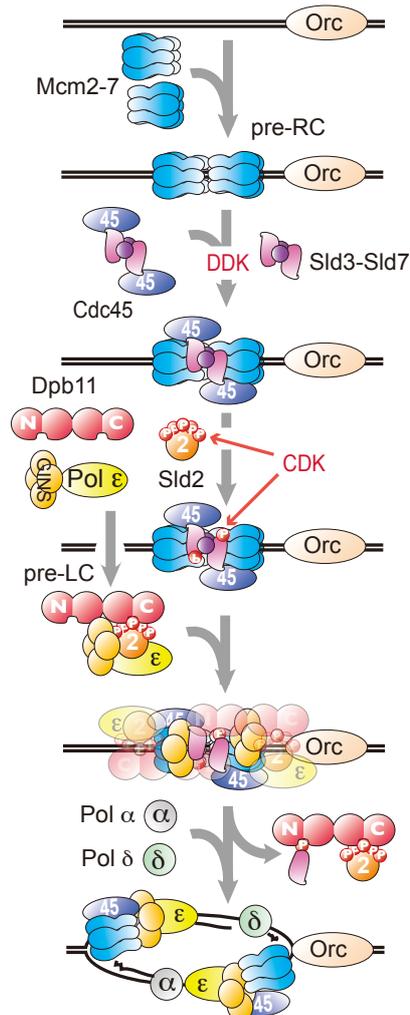


図 4 真核生物の染色体 DNA 複製開始機構 (現時点でのモデル)

の変化がどのように起こっているかは現時点では分からない。また、我々が精製している複製タンパク質を単純に混ぜ合わせても活性な CMG はできないので、まだ未知の因子があるのか、反応条件が最適化されていないのかは、今後の課題である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① Hizume, K., Yagura, M. and Araki, H. (2013) Concerted interaction between origin recognition complex (ORC), nucleosomes, and replication origin DNA ensures stable ORC-origin binding. *Genes Cells* 18, 764-779. 査読あり  
DOI: 10.1111/gtc.12073
- ② Natsume, T., Müller, C. A., Katou, Y., Retkute, R., Gierliński, M., Araki, H., Blow, J. J., Shirahige, K., Nieduszynski, C. A. and Tanaka, T. U. (2013) Kinetochores coordinate pericentromeric cohesion and early DNA replication by Cdc7-Dbf4 kinase recruitment. *Mol. Cell*. 50, 661-674. 査読あり  
DOI: 10.1016/j.molcel.2013.05.011
- ③ Tanaka, S., Komeda, Y., Umemori, T., Kubota, Y., Takisawa, H. and Araki, H. (2013) Efficient initiation of DNA replication in eukaryotes requires Dpb11/TopBP1-GINS interaction. *Mol. Cell Biol.* 33, 2614-2622. 査読あり  
DOI: 10.1128/MCB.00431-13
- ④ Tanaka, S., Nakano, R., Katou, Y., Shirahige, K. and Araki, H. (2011) Origin association of Sld3, Sld7, and Cdc45 proteins is a key step for determination of origin-firing timing. *Curr. Biol.* 21, 2055-2063. 査読あり  
DOI: 10.1016/j.cub.2011.11.038
- ⑤ Araki, H. (2011) Initiation of chromosomal DNA replication in eukaryotic cells; contribution of yeast genetics to the elucidation. *Genes Genet. Syst.* 86, 141-149. 査読あり  
DOI: 10.1266/ggs.86.141
- ⑥ Tanaka, S. and Araki, H. (2011) Multiple regulatory mechanisms to inhibit untimely initiation of DNA replication are important for stable genome maintenance. *PLoS Genet.* 7, e1002136 (1-16).  
DOI: 10.1371/journal.pgen.1002136
- ⑦ Tanaka, T., Umemori, T., Endo, S., Muramatsu, S., Kanemaki, M., Kamimura, Y., Obuse, C. and Araki, H. (2011) Sld7, an Sld3-associated protein required for efficient chromosomal DNA replication in budding yeast. *EMBO J.* 30, 2019-2030.  
DOI: 10.1038/emboj.2011.115
- ⑧ Muramatsu, S., Hirai, K., Tak, Y.-S.,

Kamimura, Y. and Araki, H. (2010) CDK-dependent complex formation between replication proteins, Dpb11, Sld2, Pole and GINS in budding yeast. *Genes & Dev.* 24, 602-612.

DOI: 10.1101/gad.1883410

- ⑨ Araki, H. (2010) Cyclin-dependent kinase-dependent initiation of chromosomal DNA replication. *Curr. Opin. Cell Biol.* 22, 766-771.

DOI: 10.1016/j.ceb.2010.07.015

- ⑩ Tanaka, S. and Araki, H. (2010) Regulation of the initiation step of DNA replication by cyclin-dependent kinases. *Chromosoma* 119, 565-574.

DOI: 10.1007/s00412-010-0291-8

- ⑪ Araki, H. (2009) Regulatory mechanism of the initiation step of DNA replication by CDK in budding yeast. *Biochimica et Biophysica Acta* 1804, 520-523.

DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.10.020

[学会発表] (計 80 件)

- ① Araki, H., Yagura, M., Makino, N., Tanaka, Y., Itou, H., Hizume, K. and Tanaka S. Formation of active replicative helicase in budding yeast, 2013 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Eukaryotic DNA Replication & Genome Maintenance, Cold Spring Harbor, NY, USA, 2013 年 9 月 11 日

- ② Araki, H., Establishment of replication forks at origins, *Genome Instability, Evolution and Human Diseases*, St. Petersburg, Russia, 2013 年 6 月 15 日

- ③ Araki, H., Makino, N., Yagura, M., Tanaka, Y., Hizume, K. and Tanaka, S., Molecular mechanism of initiation of chromosomal DNA replication, Joint Conference of HGM 2013 and 21<sup>st</sup> International Congress of Genetics, Singapore, 2013 年 4 月 13 日

- ④ 荒木弘之、牧野仁志穂、矢倉勝、田中尚美、遠藤静子、村松佐知子、日詰光治、田中誠司、出芽酵母染色体 DNA の複製開始機構、第 35 回日本分子生物学会年会、福岡市、2012 年 12 月 13 日

- ⑤ Araki, H., Molecular mechanism of initiation of chromosomal DNA replication in budding yeast, The 8<sup>th</sup> 3R Symposium, Awaji, Japan, 2012 年 11 月 27 日

- ⑥ Araki, H., Initiation mechanism of chromosomal DNA replication, BSCB/BSDB/JSDB-Joint Spring Meeting, Warwick, UK, 2012 年 4 月 16 日

- ⑦ Araki, H., Tanaka, Y., Yanagisawa, Y. and Endo, S., Essential role of DNA polymerase epsilon at the initiation step of chromosomal DNA replication in budding yeast, 2011 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Eukaryotic DNA Replication & Genome Maintenance, Cold Spring Harbor, NY, USA,

2011 年 9 月 8 日

- ⑧ Araki, H., Tanaka, Y., Yanagisawa, Y., Endo, S., Hirai, K. and Tanaka, S., Essential function of Pol epsilon at the initiation step of chromosomal DNA replication in budding yeast, Keystone Symposia “DNA Replication and Recombination”, Keystone, CO, USA, 2011 年 3 月 3 日

- ⑨ Araki, H., Tanaka, T., Tanaka, Y., Yanagisawa, Y., Endo, S., Hirai, K. and Tanaka, S. How replication proteins associate with origins to initiate chromosomal DNA replication, The 7th 3R Symposium, Toyama, Japan, 2010 年 10 月 30 日

- ⑩ Araki, H., Tanaka, T., Tanaka, Y., Yanagisawa, Y., Endo, S., and Tanaka, S. How replication proteins associate with and dissociate from origins to initiate chromosomal DNA replication, FASEB Summer Research Conferences “Yeast Chromosome Structure, Replication & Segregation”, Carefree, AZ, USA, 2010 年 8 月 12 日

- ⑪ Araki, H., Hirai, K., Li, Y., Tanaka, T., Muramatsu, S., Tanaka, S. (2009) CDK-dependent assembly of replication proteins at the initiation step of chromosomal DNA replication, 2009 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Eukaryotic DNA Replication & Genome Maintenance, Cold Spring Harbor, NY, USA, 2009 年 9 月 1 日

- ⑫ Araki, H., Tanaka, T., Hirai, K., Tanaka, Y., Umemori, T., Yanagisawa, Y., Muramatsu, S. and Tanaka, S. Molecular mechanism of the initiation step of chromosomal DNA replication in budding yeast, XX International Congress of Genetics, Berlin, Germany, 2008 年 7 月 13 日

[図書] (計 1 件)

- ① Tanaka, S. and Araki, H. (2013) Helicase activation and establishment of replication forks at chromosomal origins of replication. In *DNA replication* (eds. Bell, S. D., Méchali, M., and DePamphilis M. L.), pp. 81-94, Cold Spring Harbor Press, NY. 総頁数 561. DOI: 10.1101/cshperspect.a010371

[その他]

ホームページ等

<http://www.nig.ac.jp/section/araki/araki-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荒木 弘之 (ARAKI, Hiroyuki)

国立遺伝学研究所・細胞遺伝研究系・教授  
研究者番号：20151160