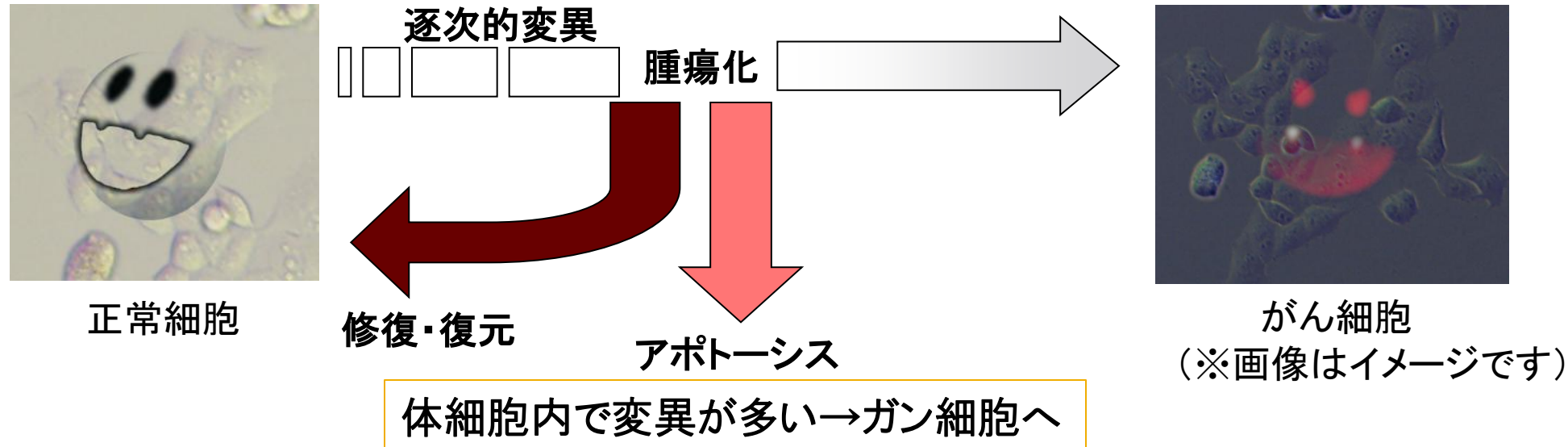


DNAの変異性と修復



変異が多いと、、、

体細胞での変異率が高ければ、がんの発生率が破滅的に高くなり、人類の生存は難しくなる。

変異が少ないと、、、

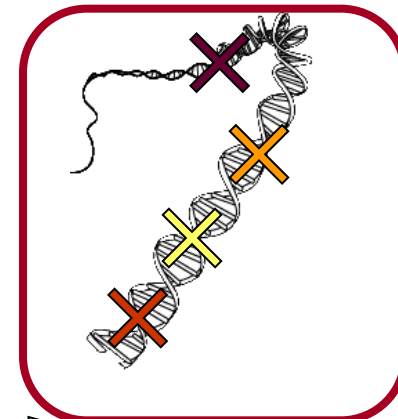
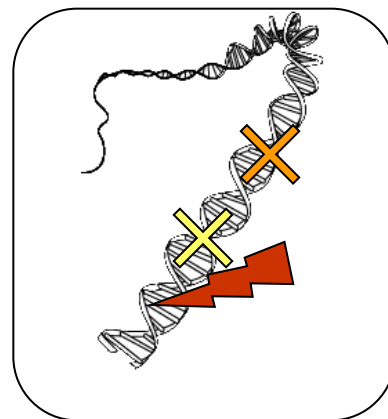
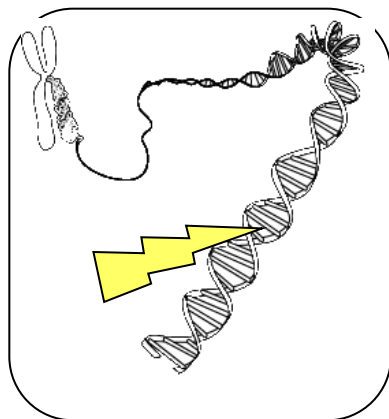
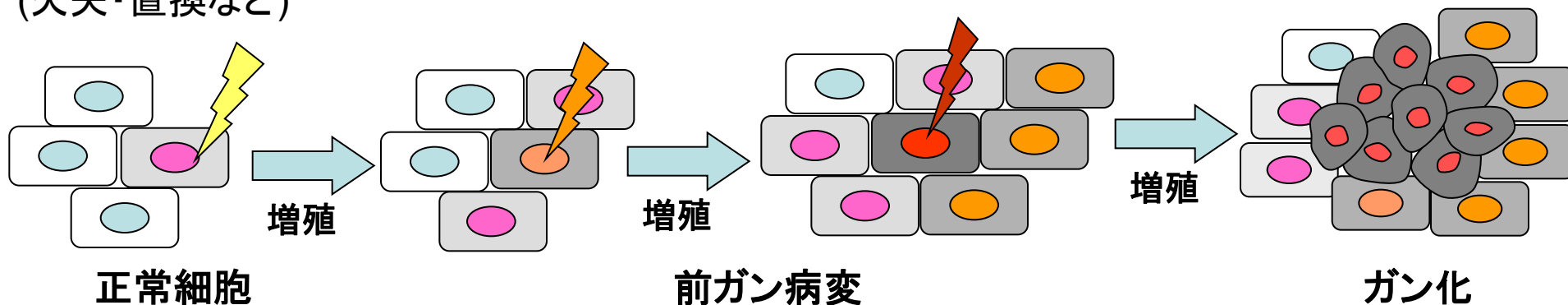
遺伝子が全く変わらずに受け継がれるとすると、進化を促すのに必要な遺伝的変動がなくなり、ヒトも含めて新しい生物種は生じないことになる。

生物の多様性は、変異と修復との微妙なバランスの上に成り立っている。

変異の蓄積とガン化

特定の遺伝子変異
(欠失・置換など)

第2・第3の遺伝子変異



変異(置換・挿入・欠失)の蓄積

DNAの変異

■ 変異を引き起こす二大要因



自然に発生するDNA損傷
(誤変異性など)

エラー率

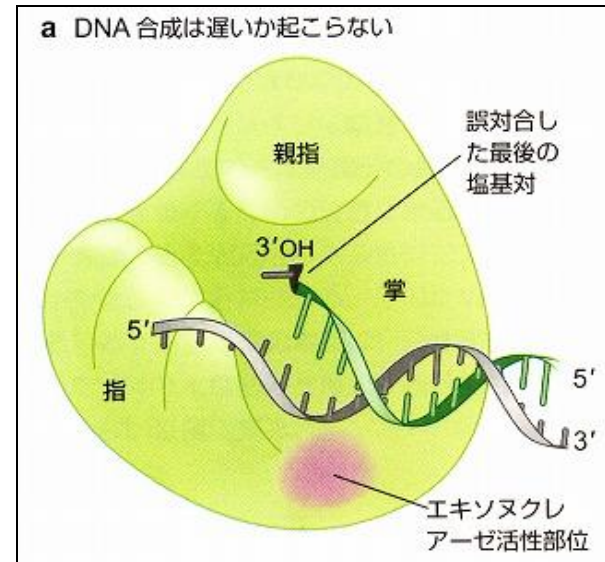
DNAポリメラーゼ: 10^5 に1回

エキソヌクレアーゼ: 10^7 に1回

複製後の修復機構: 10^{10} に1回



化学物質
放射線



変異の種類（塩基置換変異1）

置換：substitution あるヌクレオチドがほかのヌクレオチドに置き換わるもの

：ヌクレオチドの置換によってアミノ酸の変化が生じるもの

Ile	Cys	Ile	Lys	Ala	Asn	Val	Leu	Leu	Thr	アミノ酸
ATA	TGT	ATA	AAG	GCA	AAC	GTC	CTG	TTA	ACA	塩基
						▼				
ATA	TGT	ATA	AAG	GCA	AAC	TTC	CTG	TTA	ACA	塩基
Ile	Cys	Ile	Lys	Ala	Asn	Phe	Leu	Leu	Thr	アミノ酸

変異の種類(塩基置換変異2)

置換：substitution あるヌクレオチドがほかのヌクレオチドに置き換わるもの

：ヌクレオチドの置換によってアミノ酸の変化が生じないもの

Ile	Cys	Ile	Lys	Ala	Leu	Val	Leu	Leu	Thr	アミノ酸
ATA	TGT	ATA	AAG	GCA	CTG	GTC	CTG	TTA	ACA	塩基
						▼				
ATA	TGT	ATA	AAG	GCA	CTG	GTA	CTG	TTA	ACA	塩基
Ile	Cys	Ile	Lys	Ala	Leu	Val	Leu	Leu	Thr	アミノ酸

変異の種類(塩基置換変異3)

置換：substitution あるヌクレオチドがほかのヌクレオチドに置き換わるもの

：ヌクレオチドの置換によって終止コドンが出現し、タンパク質への翻訳過程が中断するようになってしまうもの

Ile	Cys	Ile	Lys	Ala	Asn	Val	Leu	Leu	Thr
ATA	TGT	ATA	AAG	GCA	AAC	GTC	CTG	TTA	ACA
			▼						
ATA	TGT	ATA	TAG	GCAAACGTCCTGTTAACA					
Ile	Cys	Ile	終止						

アミノ酸

塩基

塩基

アミノ酸

変異の種類(フレームシフト変異)

挿入：insertion 1つ以上のヌクレオチドが割り込んで入るもの

欠失：deletion DNAから1つ以上のヌクレオチドが失われるもの

B. フレームシフト(読み枠移動)変異：1個あるいは複数の塩基対の挿入または欠失のために、合成される mRNA の読み枠が変わり、機能を失ったタンパク質が合成される。

1. 塩基の追加

ATG ACC AGG TC → ATG ACA CAG GTC
(野生型)

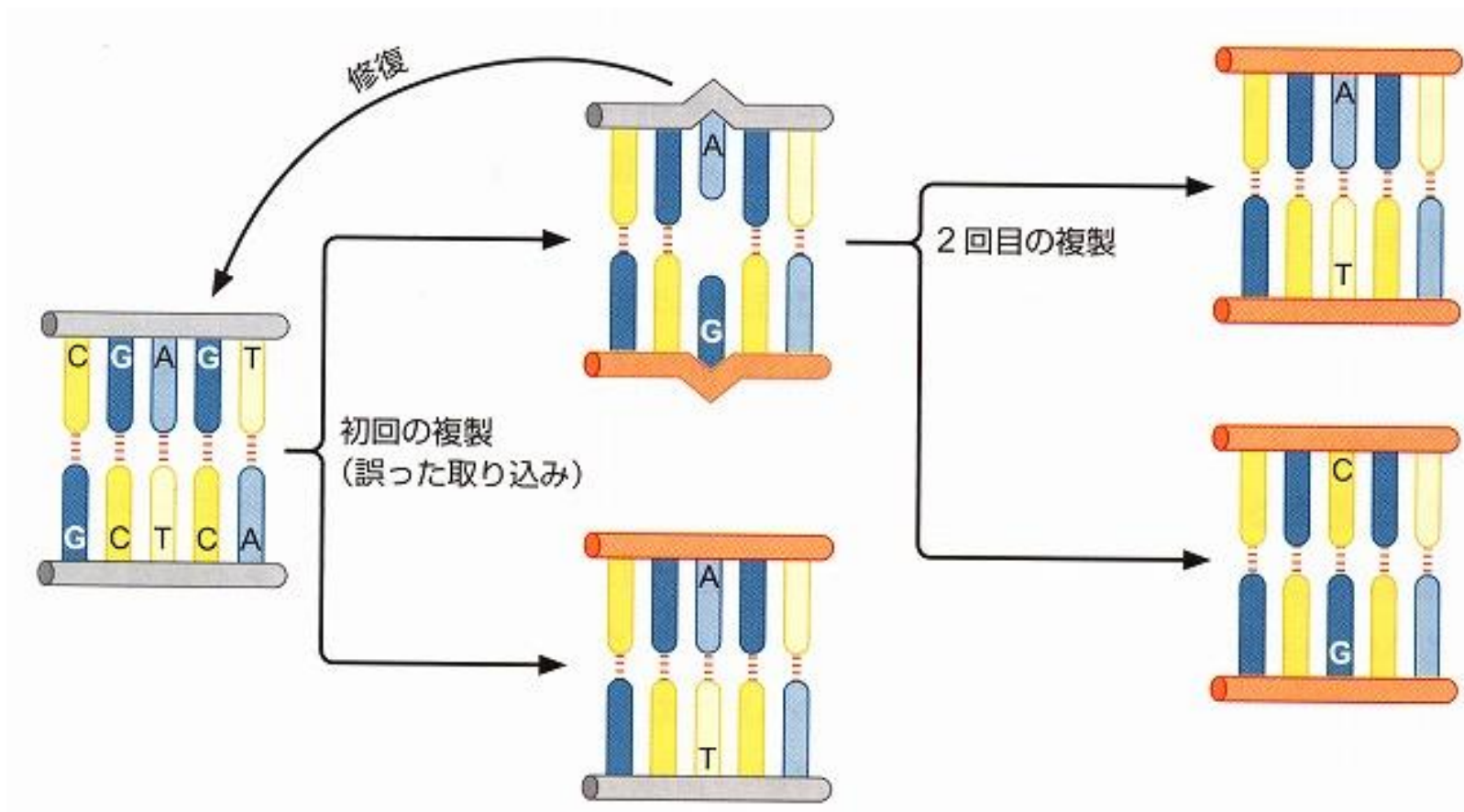
2. 塩基の欠失

ATG ACC AGG TC → ATG ACA GGT C
(野生型) Cの欠失

†2 変異によって影響を受ける部分を _____ で示す。

DNAの変異(1): DNA複製の誤り

■ 複製の過程で校正をすり抜けた誤り



DNAの変異(2): DNA損傷の因子

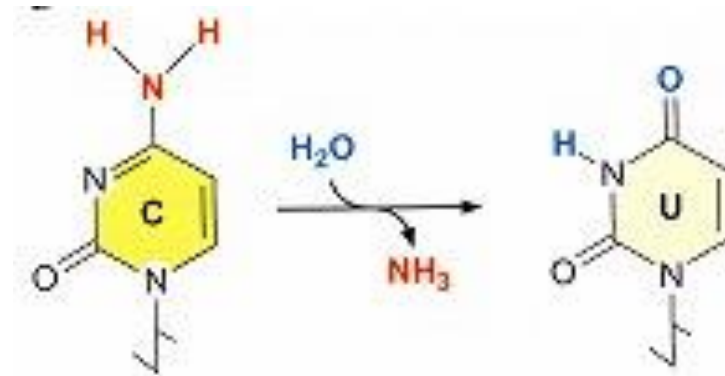
- 脱アミノ化
- 脱プリン反応
- アルキル化: アルキル化剤
- 酸化: 酸化剤
- 紫外線、ガンマ線、X線
- 塩基類似体
- 塩基挿入剤

その他たくさん、、、、

DNAの損傷：脱アミノ化、脱プリン反応

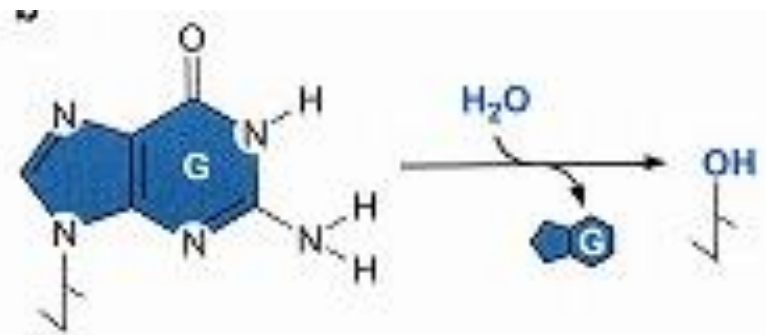
■ 脱アミノ化

- シトシン→ウラシル
- アデニン→ヒポキサンチン
- グアニン→キサンチン



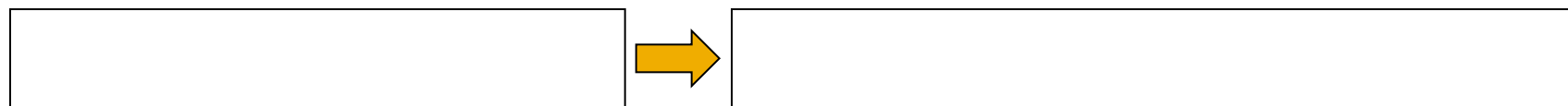
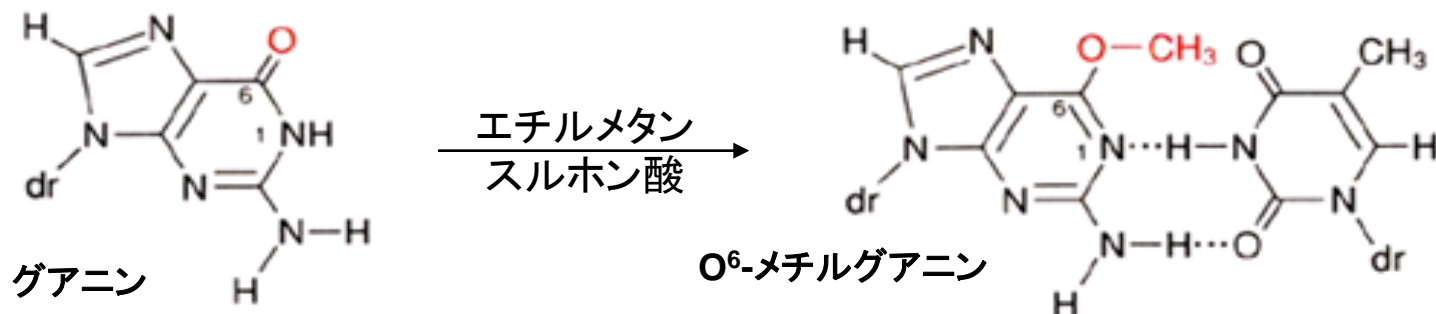
■ 脱プリン反応

- N-グリコシル結合が自然に加水分解
(デオキシリボースに塩基が結合していない部位)



DNAの損傷：アルキル化、酸化

■ アルキル化：アルキル化剤



■ 酸化：酸化剤（活性酸素類など）

- グアニンが酸化されると7,8-ジヒドロ-8-オキソグアニン

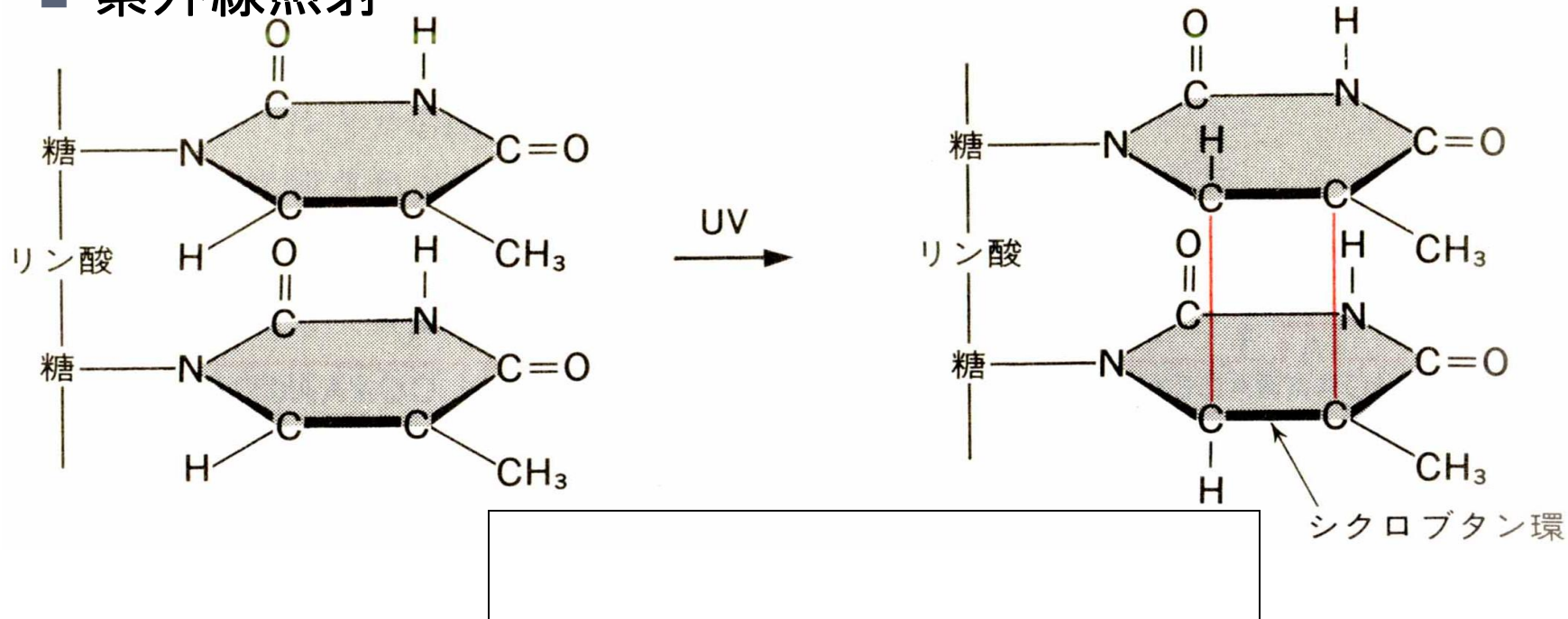
() が生じる

シトシンだけでなく アデニン とも塩基対を形成

ヒのがんに最もよく見られる変異の1つ

DNAの損傷：紫外線、ガンマ線、X線

■ 紫外線照射

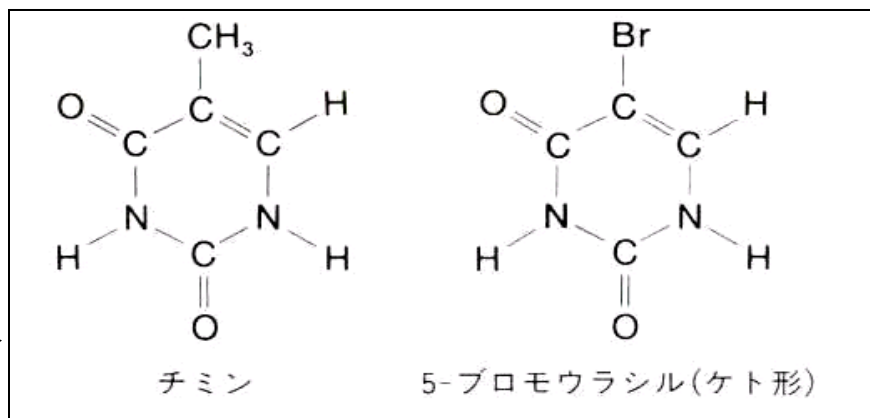


■ ガンマ線、X線

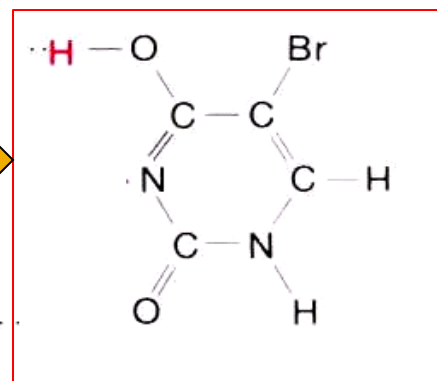
- 修復困難なDNAの を引き起こす(DNA主鎖のデオキシリボースを直接攻撃、イオン化する)

DNAの損傷: 塩基類似体

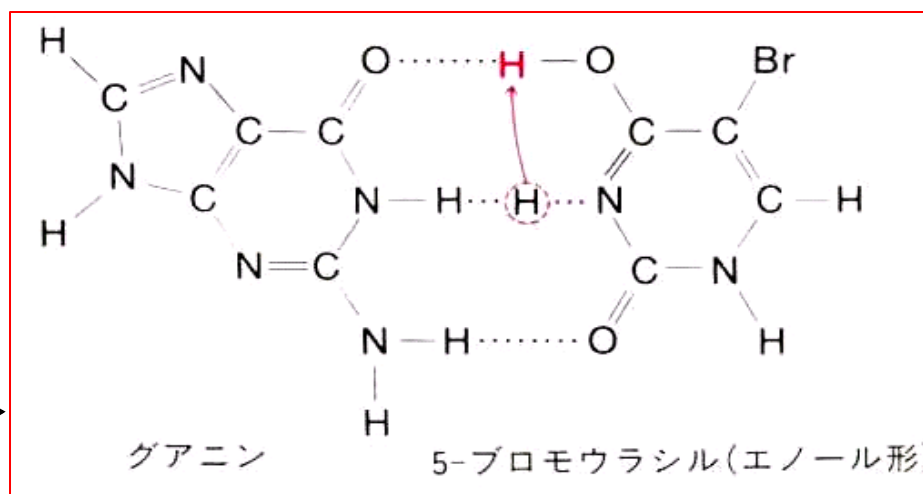
■ 塩基類似体(例: ブロモウラシル→チミンの類似体)



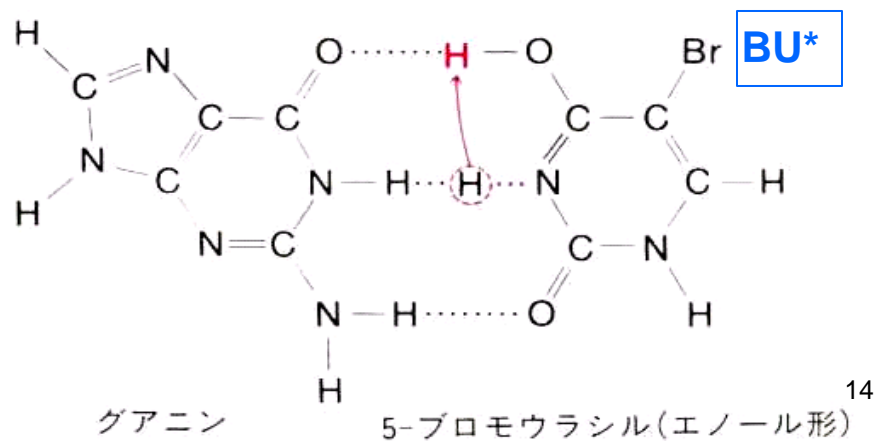
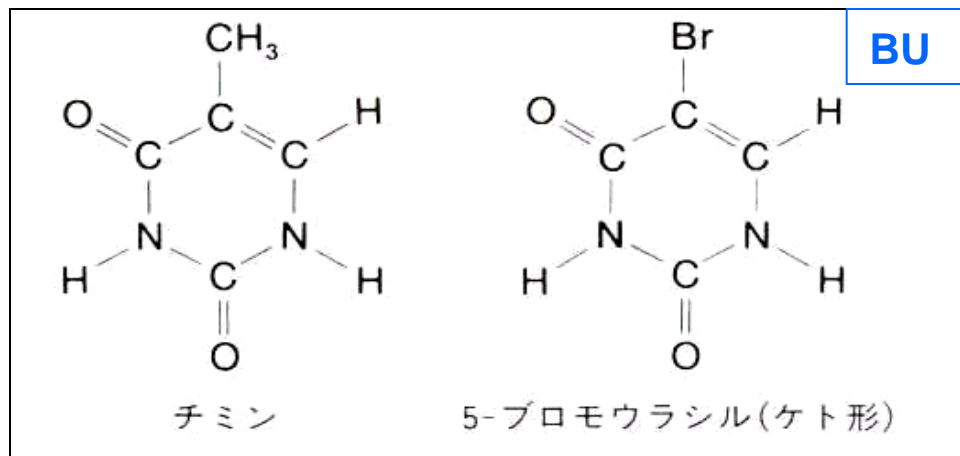
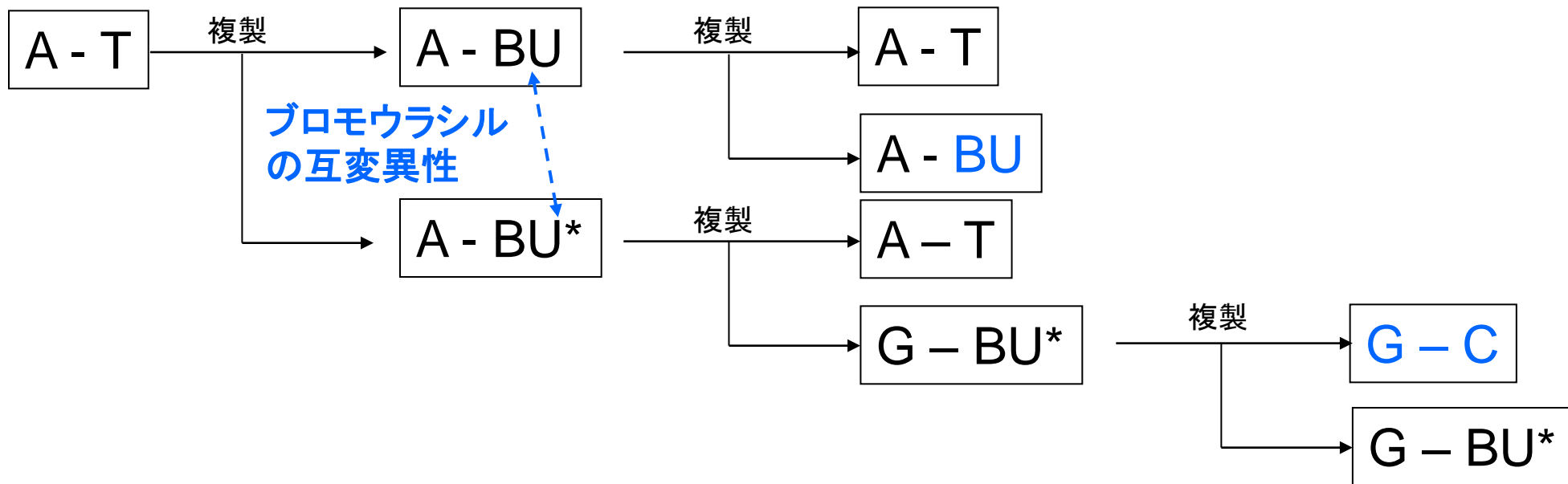
エノール形へ
(互変異性)



□ 異常なヌクレオチドが複製時に取り込まれる



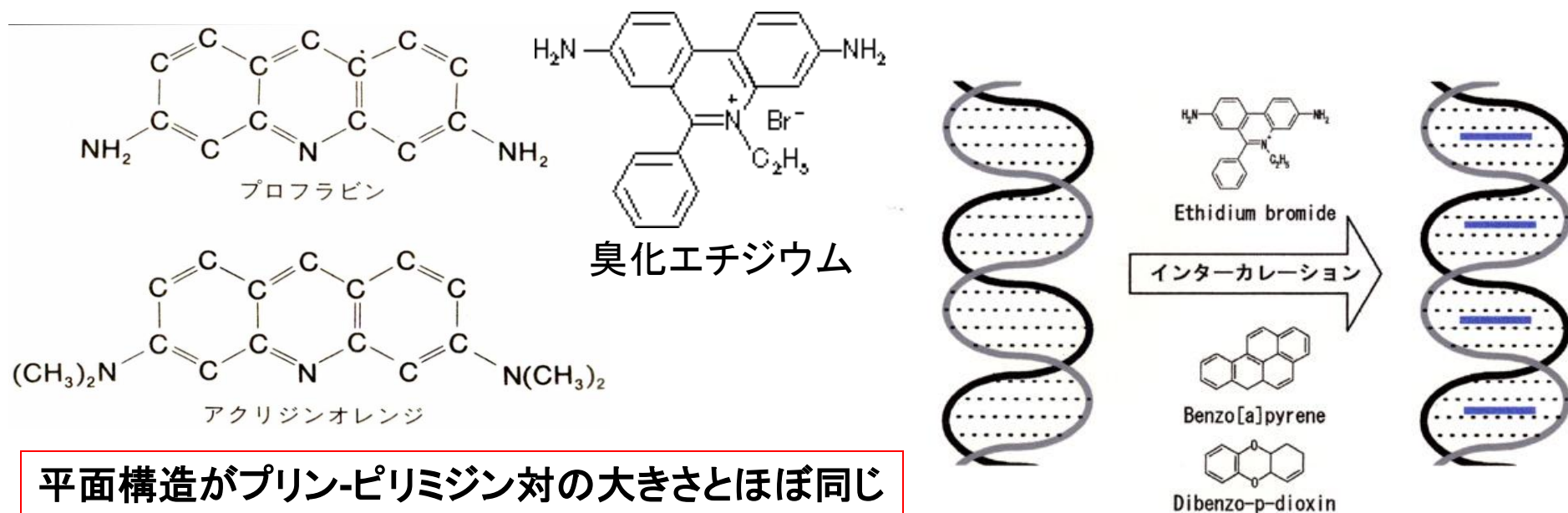
DNAの損傷：塩基類似体(変異の導入)



DNAの損傷: 塩基挿入剤

■ 塩基挿入剤()

- 塩基挿入剤はいくつかの環をもつ平たい多環式分子であり、二重らせん中で互いに積み重なっている平たいDNAのプリン、ピリミジン塩基に同じように重なって結合する→欠失、挿入の原因



平面構造がプリン-ピリミジン対の大きさとほぼ同じ

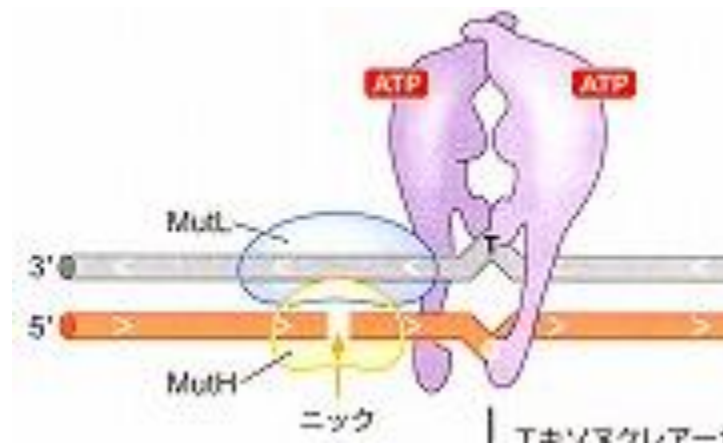
DNAの変異性と修復

□ DNA複製の誤り

自然に発生するDNA損傷

□ DNAの損傷

加水分解、アルキル化剤、酸化剤
紫外線、ガンマ線、X線
塩基類似体、塩基挿入剤、、、等

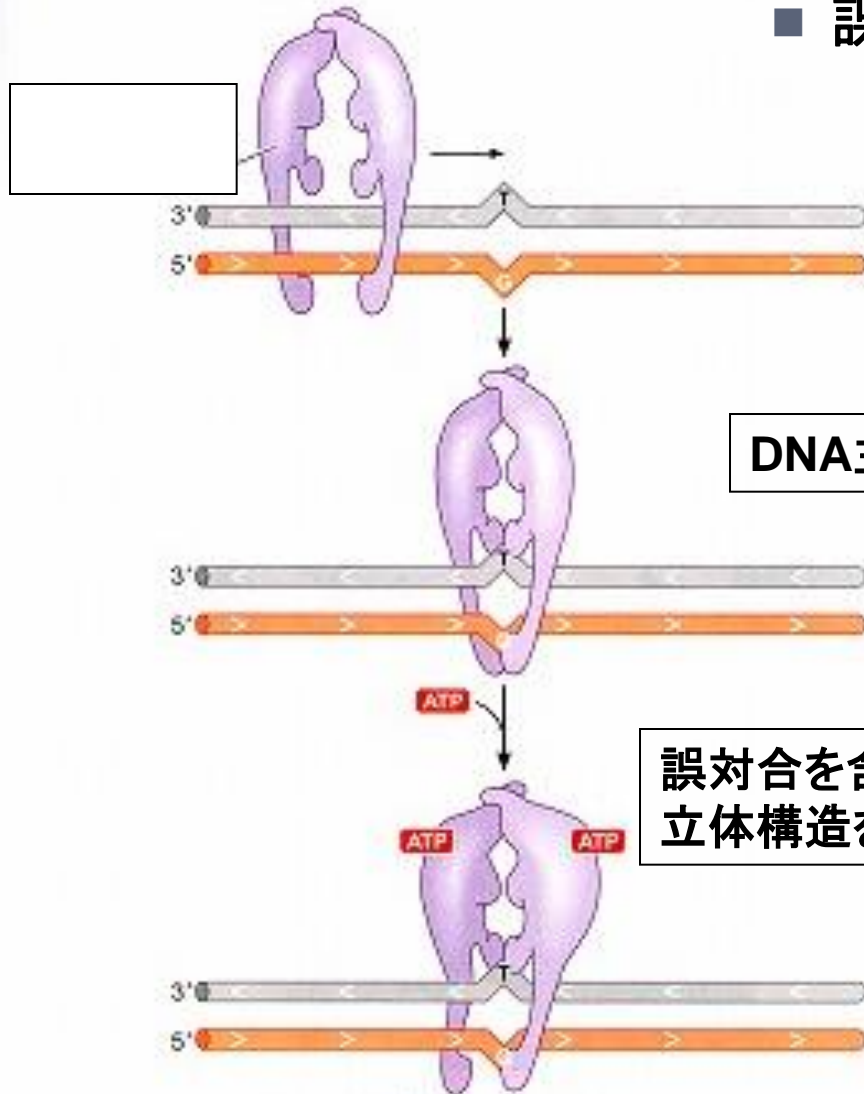


種類	損傷	酵素
誤対合修復	複製の誤り	大腸菌では MutS, MutL, MutH ヒトでは MSH, MLH, PMS
光回復	ピリミジン二量体	DNA フォトリアーゼ
塩基除去修復	損傷を受けた塩基	グリコシラーゼ
ヌクレオチド除去修復	ピリミジン二量体 大型の塩基付加物	大腸菌では UvrA, UvrB, UvrC, UvrD ヒトでは XPC, XPA, XPD, ERCCI-XPF, XPG
二本鎖切断修復	二本鎖切断	大腸菌では RecA, RecBCD
損傷乗り越え DNA 合成	ピリミジン二量体, 脱プリン部位	大腸菌の UmuC など, Yファミリーの DNA ポリメラーゼ

誤対合修復系(1)

■ 誤対合修復系

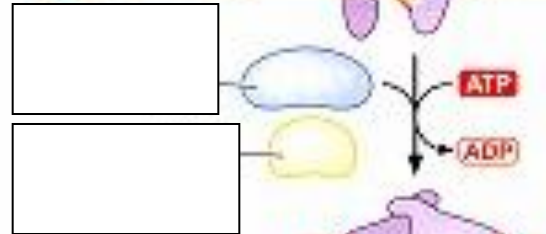
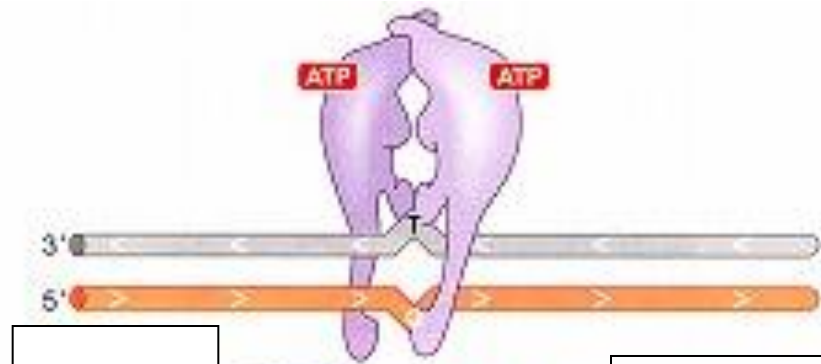
- 誤対合を見つけ出して修復するしくみ(DNAの合成を2桁から3桁高くしている)



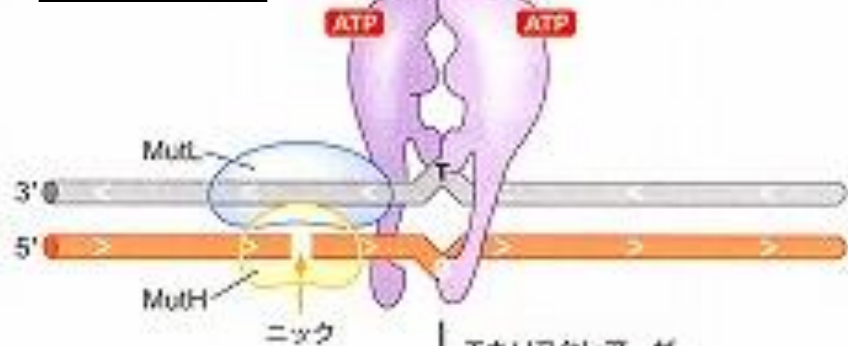
DNA主鎖に生じたゆがみによって誤対合を識別

誤対合を含むDNAの周りを囲んでこのDNAを強くゆがませる立体構造を変化

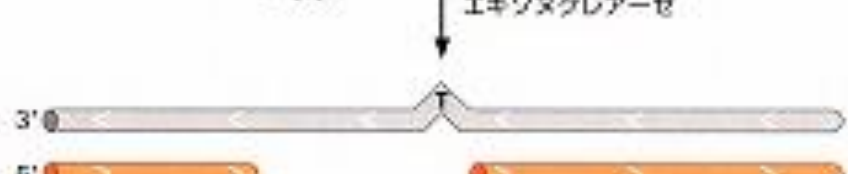
誤対合修復系 (2)



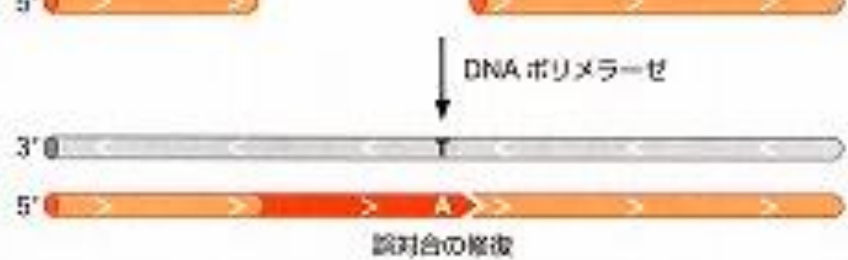
MutSと誤対合を含んだDNAの複合体が修復系の第2の成分MutLをよび寄せ、これが誤対合の近くで一方の鎖に切れ目(ニック)を入れる酵素MutHを活性化する



ヘリカーゼがDNAをほどき、エキソヌクレアーゼが作用する

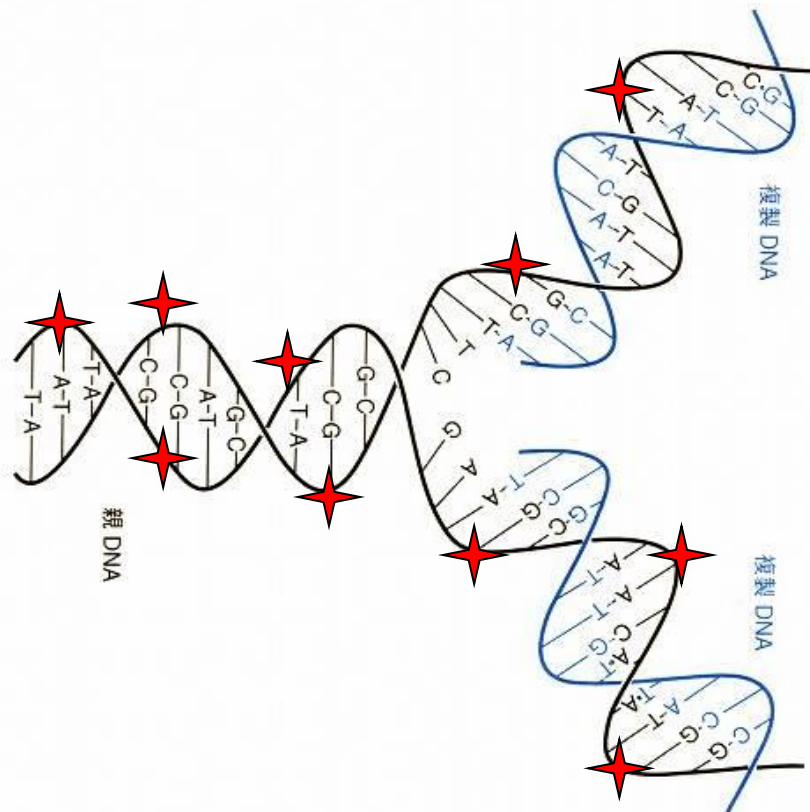


DNAポリメラーゼIが1本鎖部位を埋め、DNAリガーゼが切れ目をつなぐ



誤対合修復系(3)

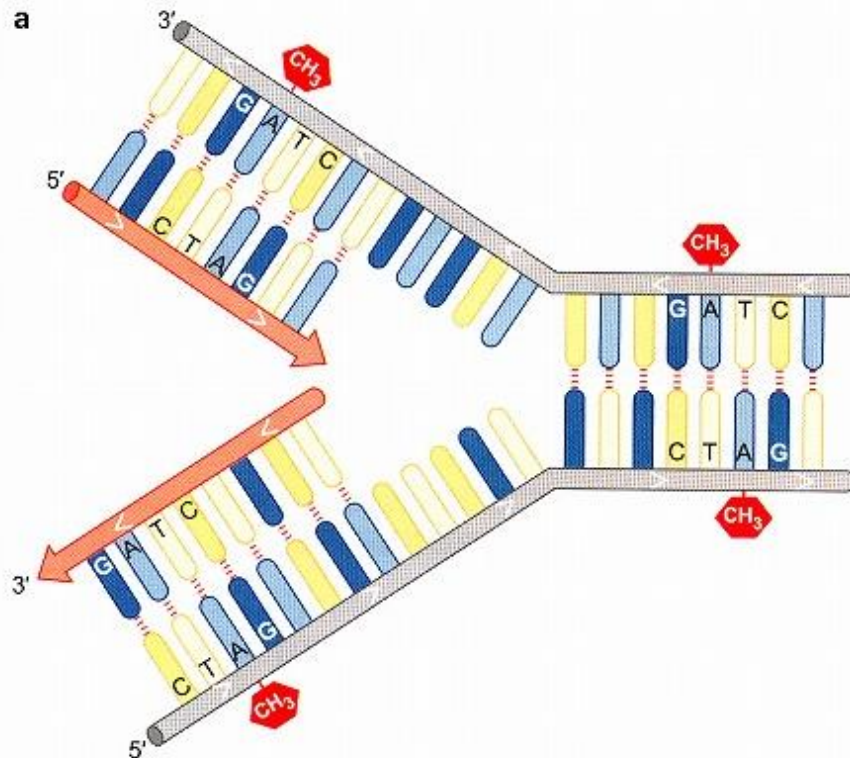
- 誤対合修復系では、誤対合した2個のヌクレオチドのどちらを修復すべきかを、どのように判断しているか？



誤対合修復系: Damメチラーゼによるメチル化

■ 大腸菌の酵素: Damメチラーゼ

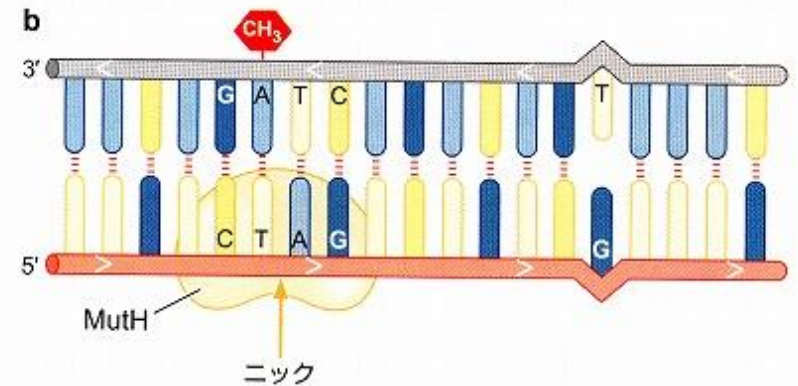
- 5'-GATC-3'のAを 化
- (4⁴に1回の割合)



娘DNA二重らせんは半メチル化状態



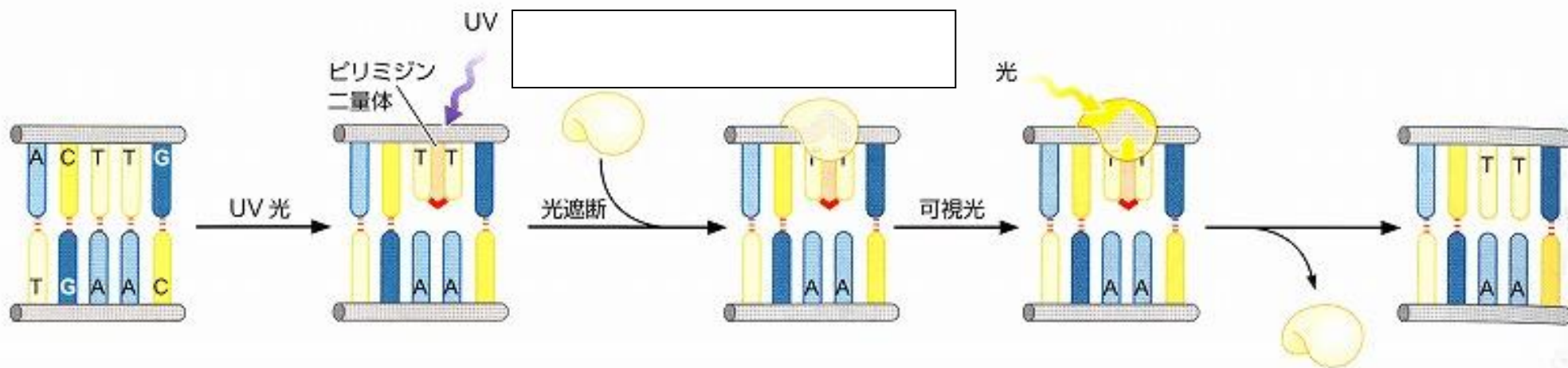
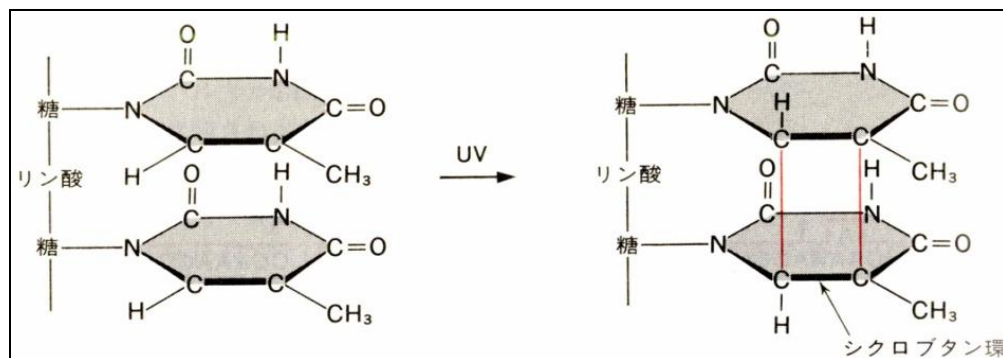
MutHはメチル化されていない娘鎖に切り込みを入れる



DNA損傷に対する修復: 光回復

■ 光回復

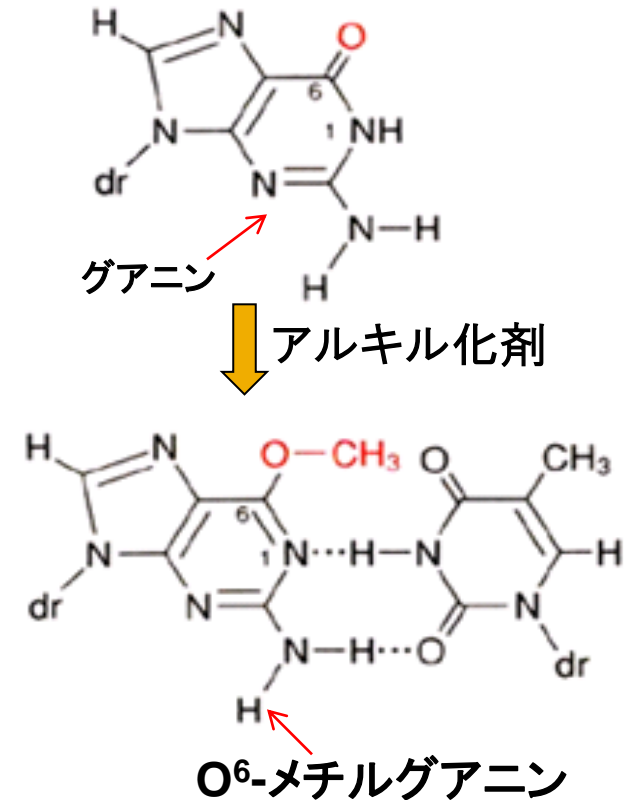
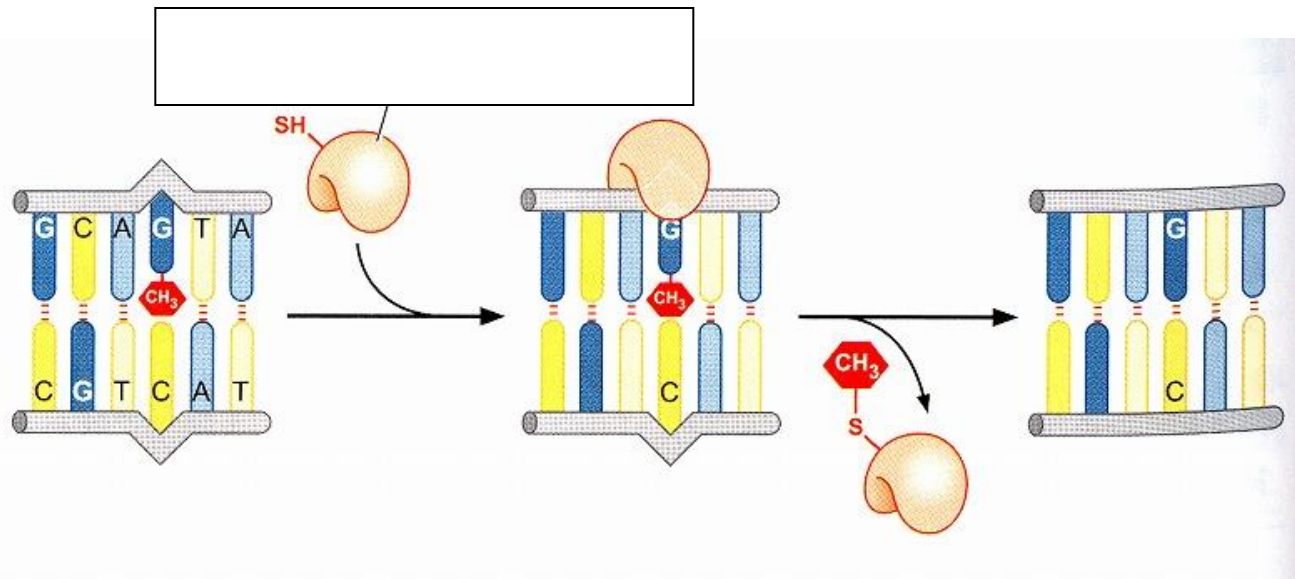
- UV照射はチミン二量体形成の原因となる。光を受けると**DNAフォトリアーゼ**が二量体の環を切断し、2個のチミン残基に戻す。



DNA損傷に対する修復:メチル基転位酵素

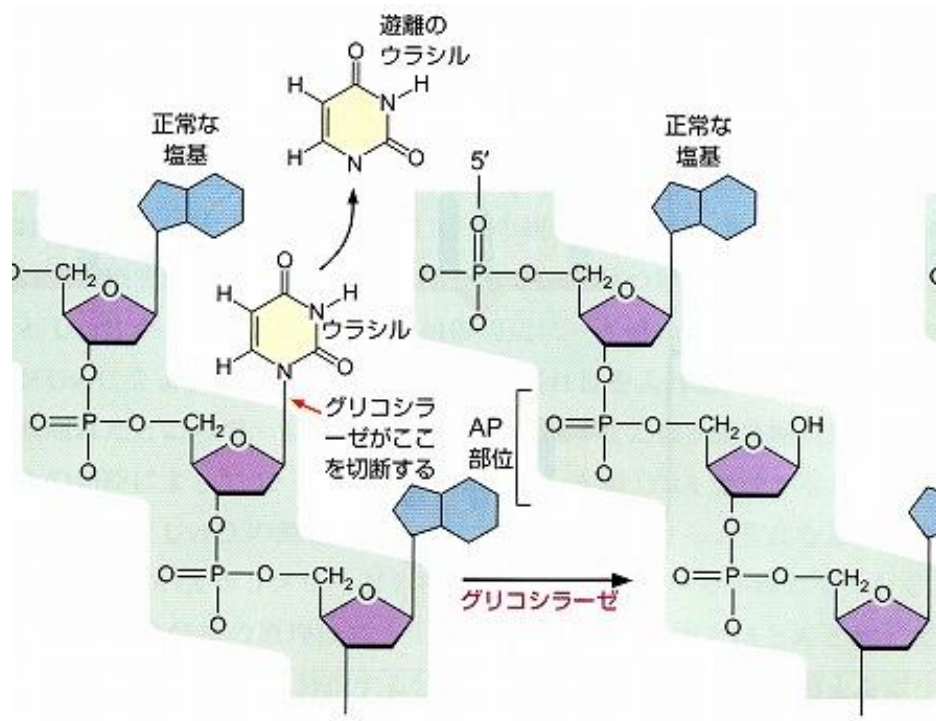
■ メチル基転位酵素

- メチル基転移酵素が触媒して、 O^6 -メチルグアニンのメチル基を自身のシステイン残基へ移し、DNAのGを正常に戻す。

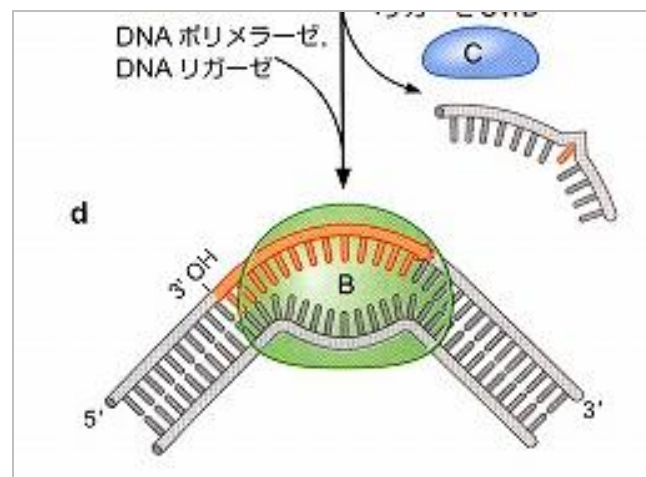
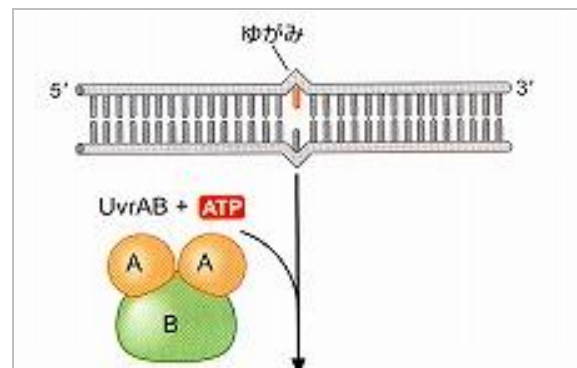


DNAの損傷に対する修復

塩基除去修復



ヌクレオチド除去修復



まとめ

- 変異の種類
- DNA複製の誤り
- DNAの損傷
 - 脱アミノ化、脱プリン化、アルキル化、酸化、紫外線、ガンマ線、X線、塩基類似体、塩基挿入剤など
- 誤対合修復系
 - MutS,MutH,MutL
 - 親鎖にマーキング: Damメチラーゼによるメチル化
- DNA損傷に対する修復
 - 光回復、メチル基転位酵素、塩基除去修復、ヌクレオチド除去修復