

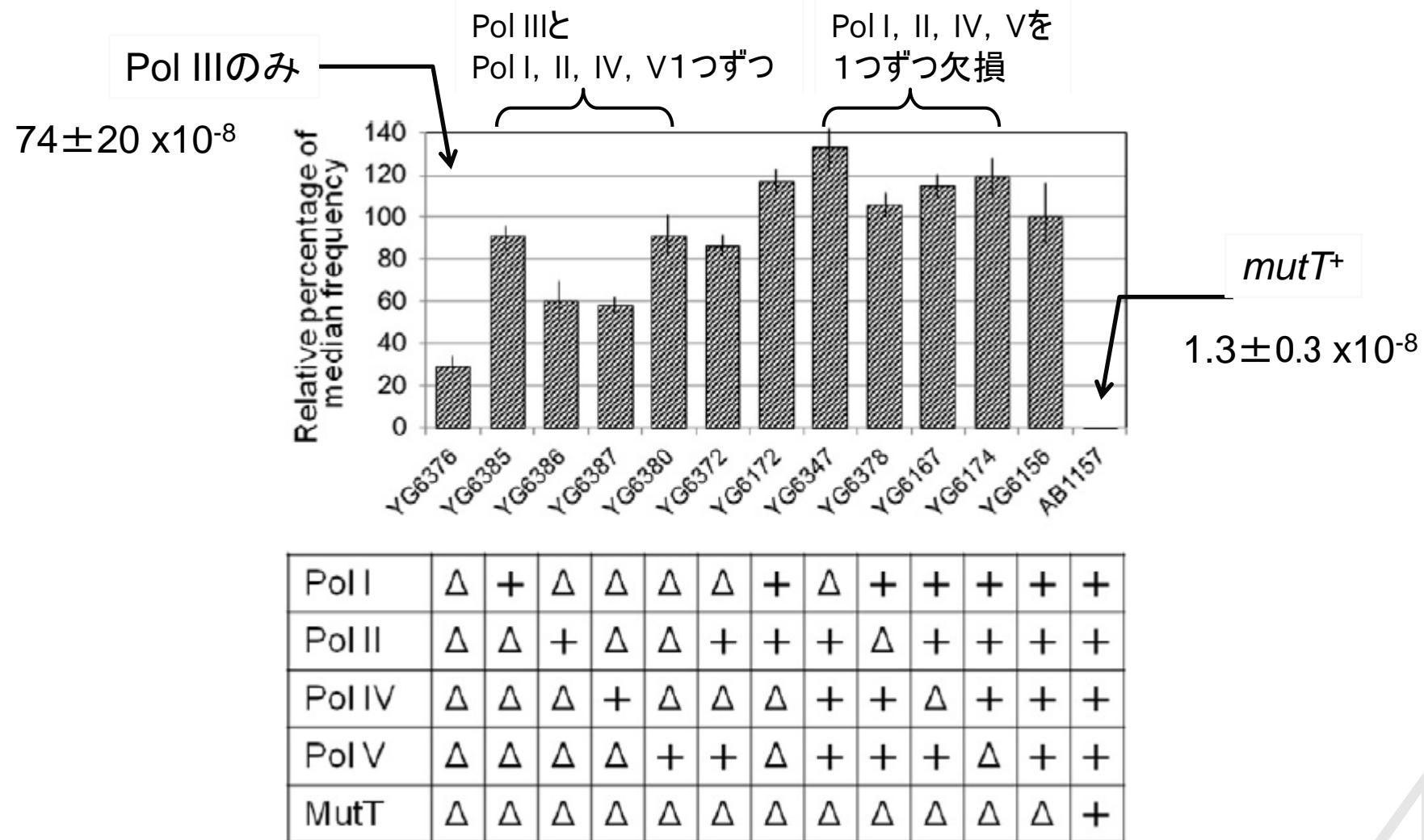
大腸菌 $mutT$ 変異株の突然変異頻度

- 大腸菌の $mutT$ 変異株は
 - 8-oxo-dGTPの分解活性を欠いており, その自然突然変異頻度は野生株の 100倍にもなることが知られる. (Yanofsky *et al.*, 1966; Maki & Sekiguchi, 1992; Fowler *et al.*, 2003).
 - A:TからC:Gへのトランスバージョンがほとんど
- 代表的な酸化ヌクレオチドである8-oxo-dGTPは, DNAに取り込まれると高い頻度でA:TからC:Gへのトランスバージョンを引き起こす. (Treffers *et al.*, 1954…)

DNAポリメラーゼのファミリー

- A-family *E. coli* DNA polymerase I (pol I)
Taq DNA pol I / T7 DNA polymerase
- B-family *E. coli* DNA polymerase II (pol II)
T4 DNA polymerase / yeast pol d, Rev3
- C-family *E. coli* DNA polymerase III (pol III) α subunit
(Bacterial replicative DNA polymerases)
- D-family DNA polymerase II from *Pyrococcus furiosus*
(DNA polymerase from Euryarchaeota)
- X-family DNA polymerase β (pol β)
Terminal deoxynucleotidyltransferase (TdT)
- Y-family DinB/UmuC/Rev1/Rad30 superfamily

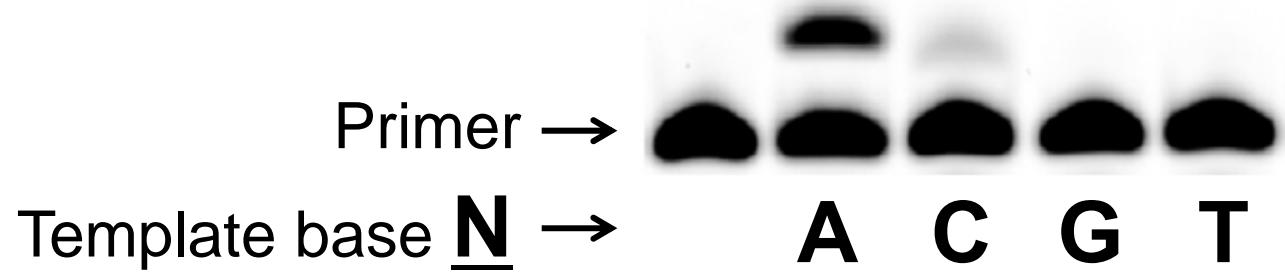
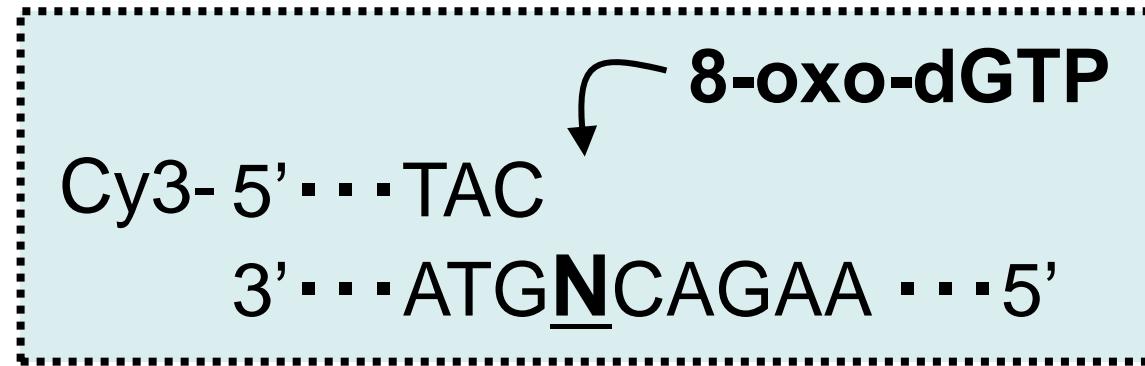
Pol I, II, IV, Vの各種欠損株と*mutT*変異の組合せによる 自然突然変異頻度の比較



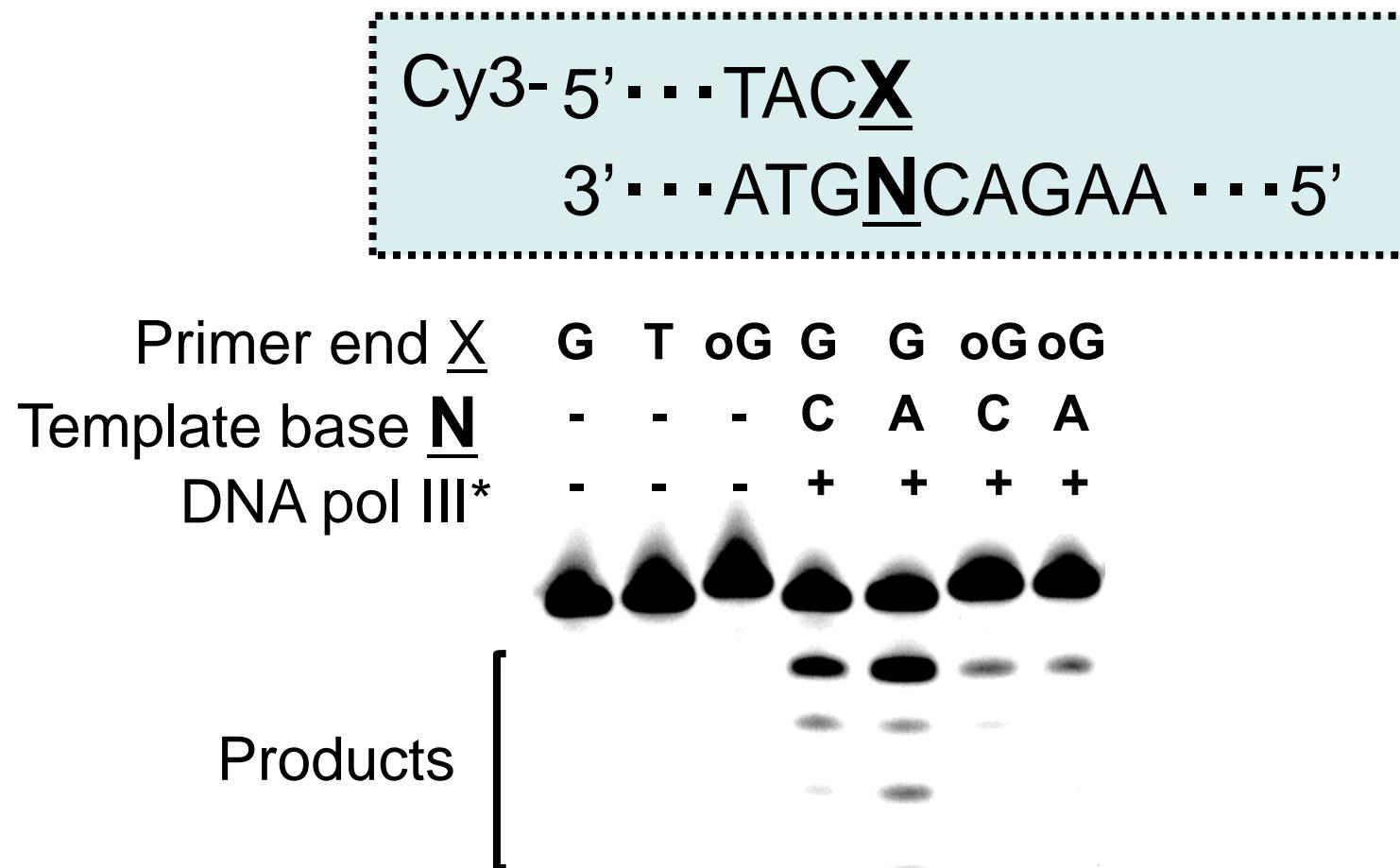
Yamada et al. Mol. Microbiol. 86, 1364-137 (2012)

日本遺伝学会第85回大会（横浜）2013.9.19

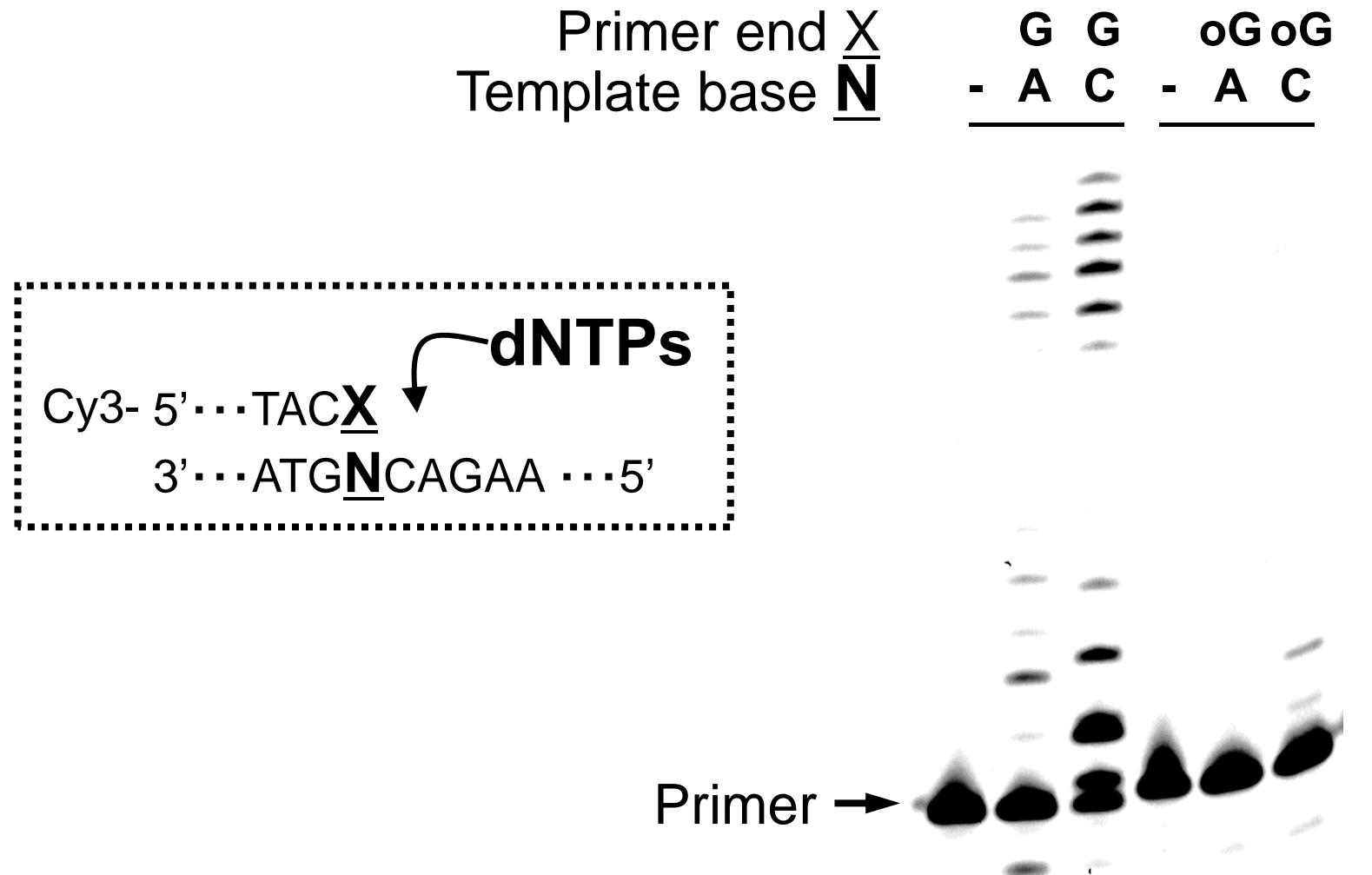
DNAポリメラーゼIII* (DNA pol III*) は、プライマー伸長反応で、8-oxo-dGTPをほとんどAの向かいに取り込んだ



DNA pol III*の校正機能は プライマー末端の8-oxo-dGを取り除く活性が弱い



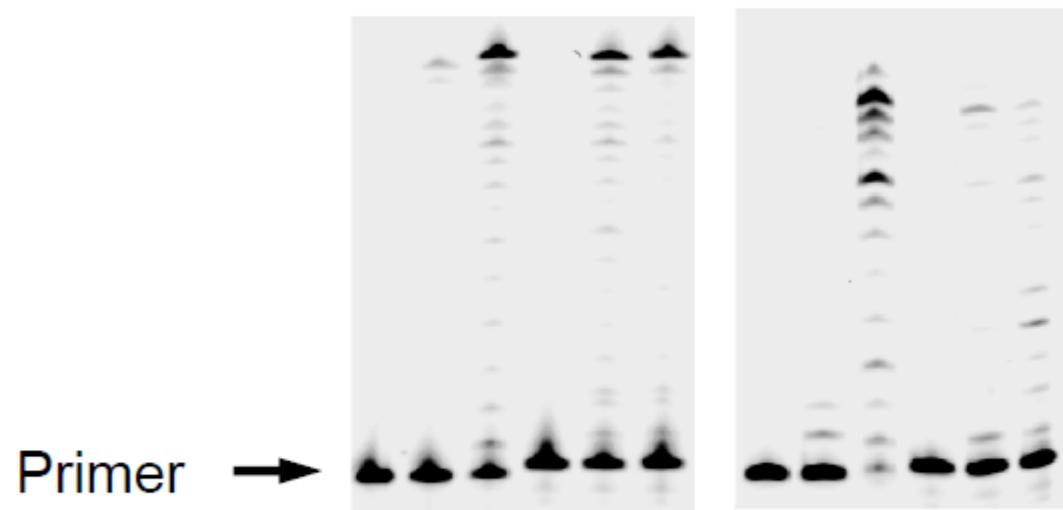
DNA pol III*は、プライマー末端にある8-oxo-dG (oG) を伸長する活性が弱い



DNA pol I, pol IVは
プライマー末端の8-oxo-dGから伸長することができる

Cy3- 5'...TACX
3'...ATGNCAGAA ...5'

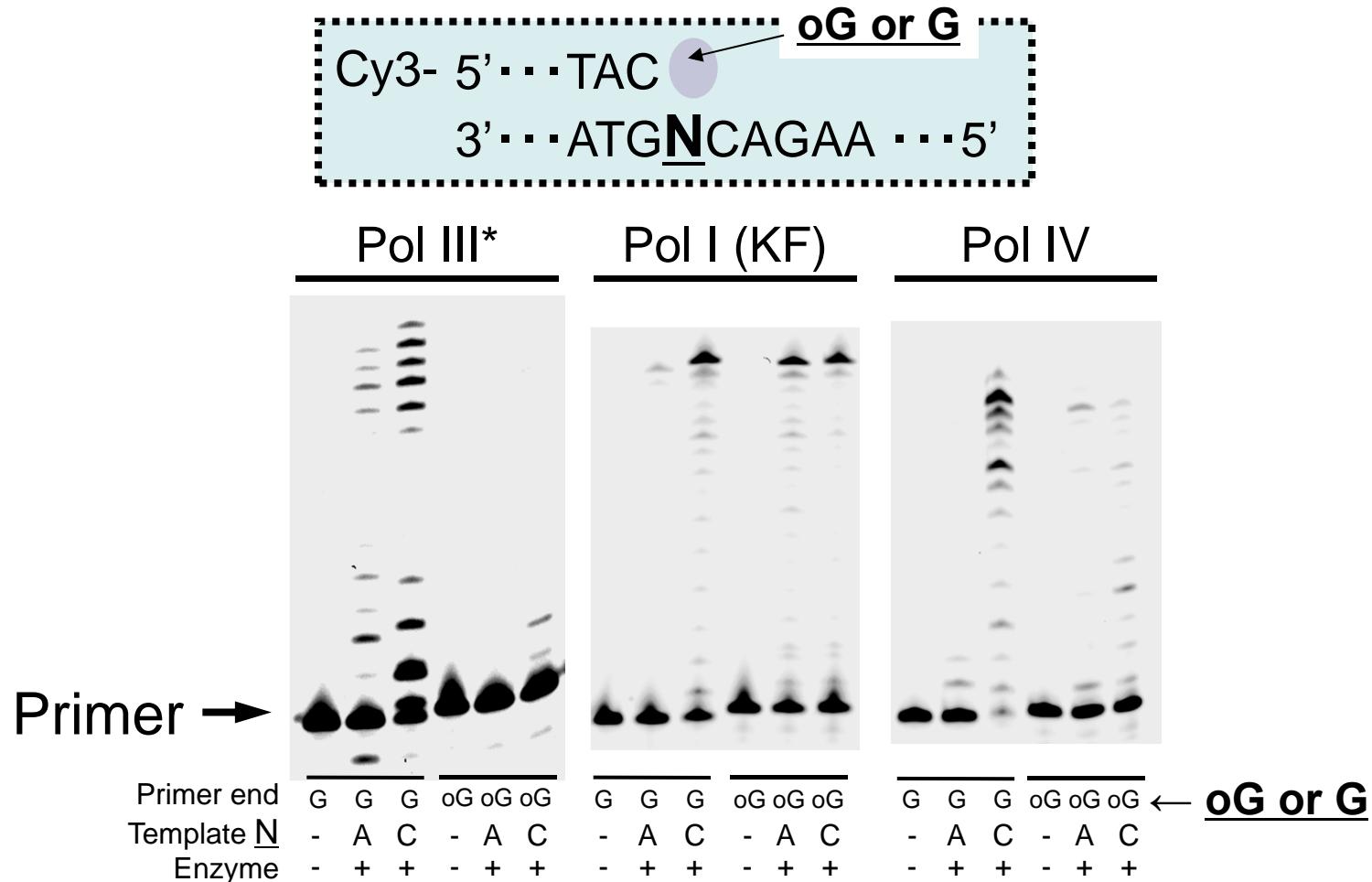
pol I (KF) pol IV



Primer X	G	G	G	oG	oG	oG	G	G	G	oG	oG	oG
Template N	-	A	C	-	A	C	-	A	C	-	A	C
Enzyme	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+

Yamada et al. Mol. Microbiol. 86, 1364-137 (2012)

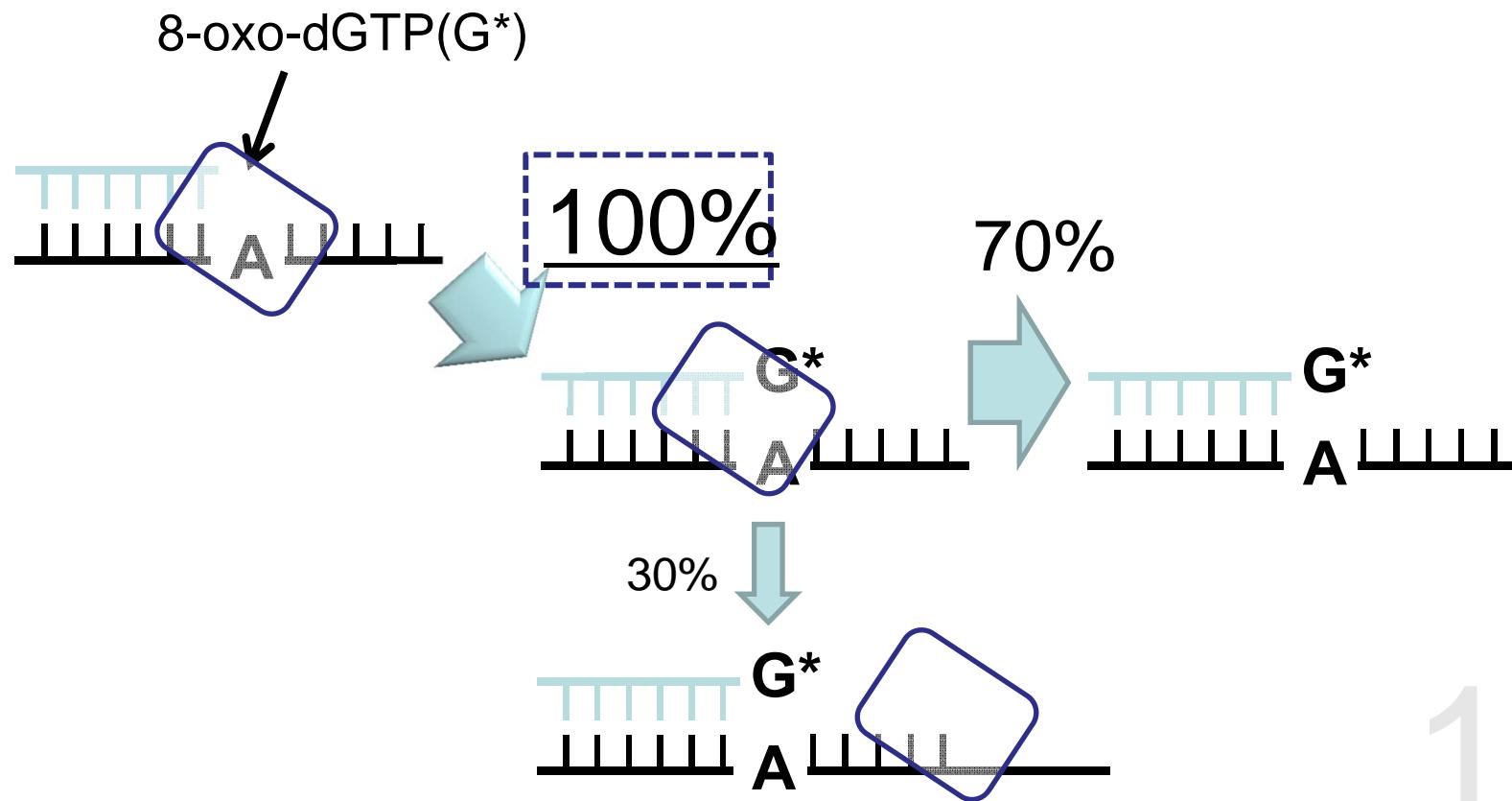
プライマー末端の8-oxo-dGから伸長する活性



8-oxo-dGTPの取り込みと伸長のモデル

Mis-incorporation of G*
Opposite template A

Extension
Following incorporation of G*



哺乳類の場合

MTH 1 : MutTのカウンターパートがアミノ酸のモチーフをもとに同定されている。8-oxo-dGTPase活性を持ち、大腸菌の*mutT*変異株の突然変異を顕著に抑制する。(Sakumi et al., 1993; Furuichi et al., 1994)

Mth1^{-/-} のマウスでは複数の臓器で腫瘍発生頻度が高くなる

Mth1^{-/-} のマウス細胞では **Mth1^{±/±}** と比較して **約2倍** の突然変異 (Egashira et al., 2002)

ま と め

大腸菌のゲノムを複製するDNAポリメラーゼIIIは…

- Aに向かいにCに向かいの20倍効率良く8-oxo-dGTPを取り込む性質を持つ.
- 取り込んだ後, 末端に8-oxoGをもつプライマーを伸長する活性が弱い. これはPol I 等 が伸長していると推察される.
- 校正機能で, 8-oxodG/Aの対から8-oxodGを除去する活性が弱い.

以上のことから, 大腸菌ではDNAポリメラーゼIIIの持つ特殊な性質によって, 8-oxo-dGTPを分解する酵素が欠損した*mutT*株でのAからCへのトランスバージョンの頻度が非常に高くなっていると考えられる.