

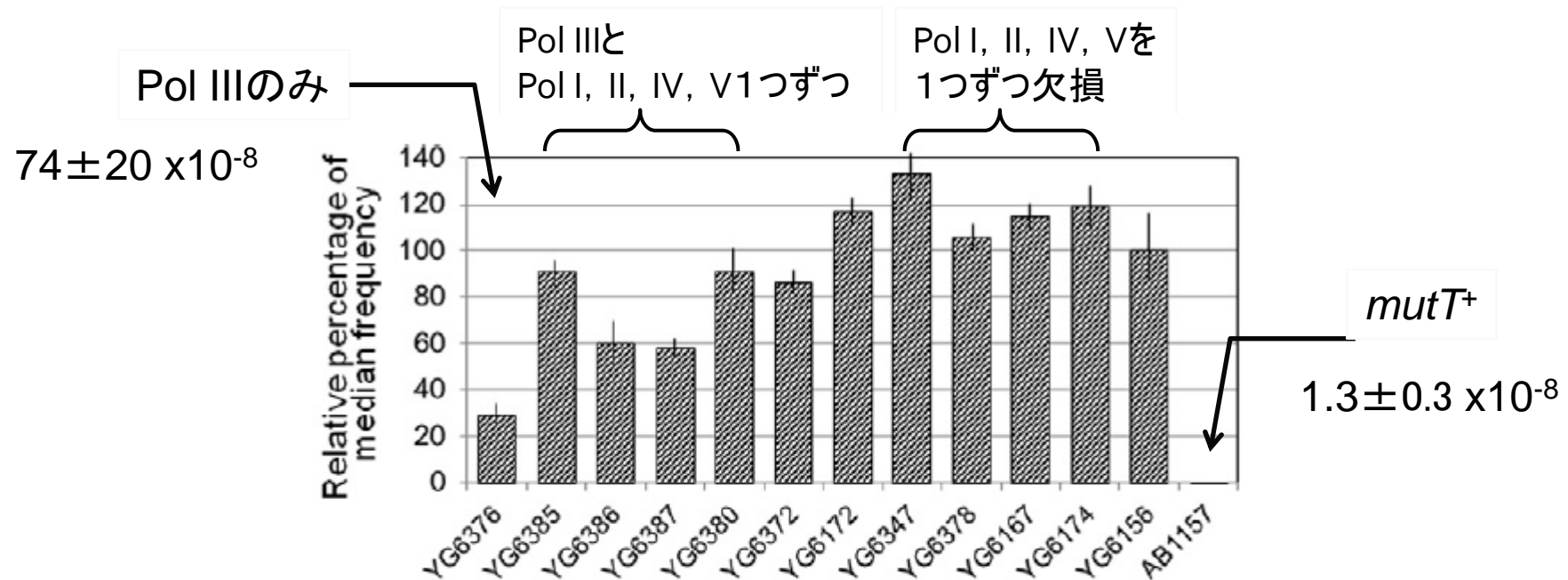
大腸菌*mutT*変異株の突然変異頻度

- 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 δ , 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

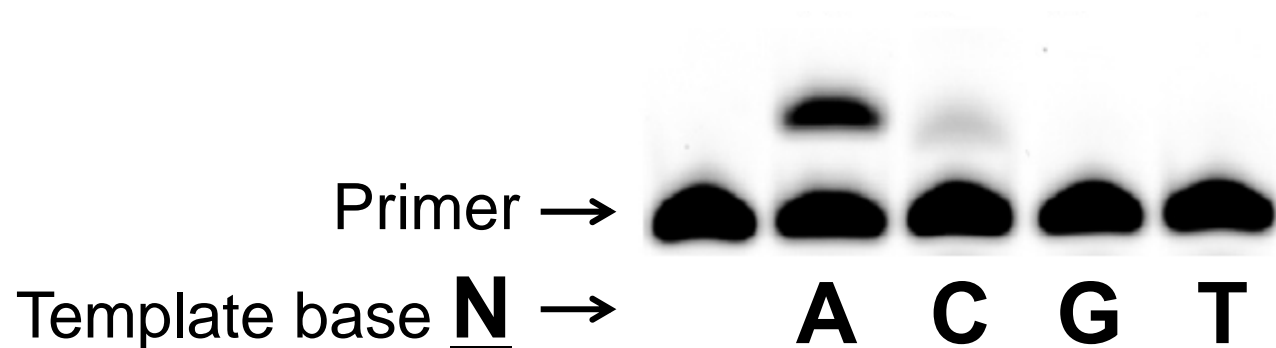
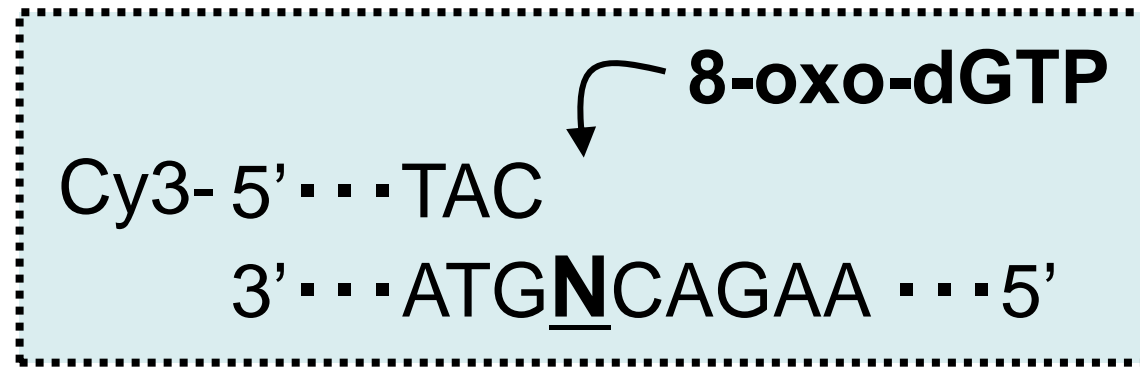


Pol I	Δ	+	Δ	Δ	Δ	Δ	+	Δ	+	+	+	+	+
Pol II	Δ	Δ	+	Δ	Δ	+	+	+	Δ	+	+	+	+
Pol IV	Δ	Δ	Δ	+	Δ	Δ	Δ	+	+	Δ	+	+	+
Pol V	Δ	Δ	Δ	Δ	+	+	Δ	+	+	+	Δ	+	+
MutT	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	+

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

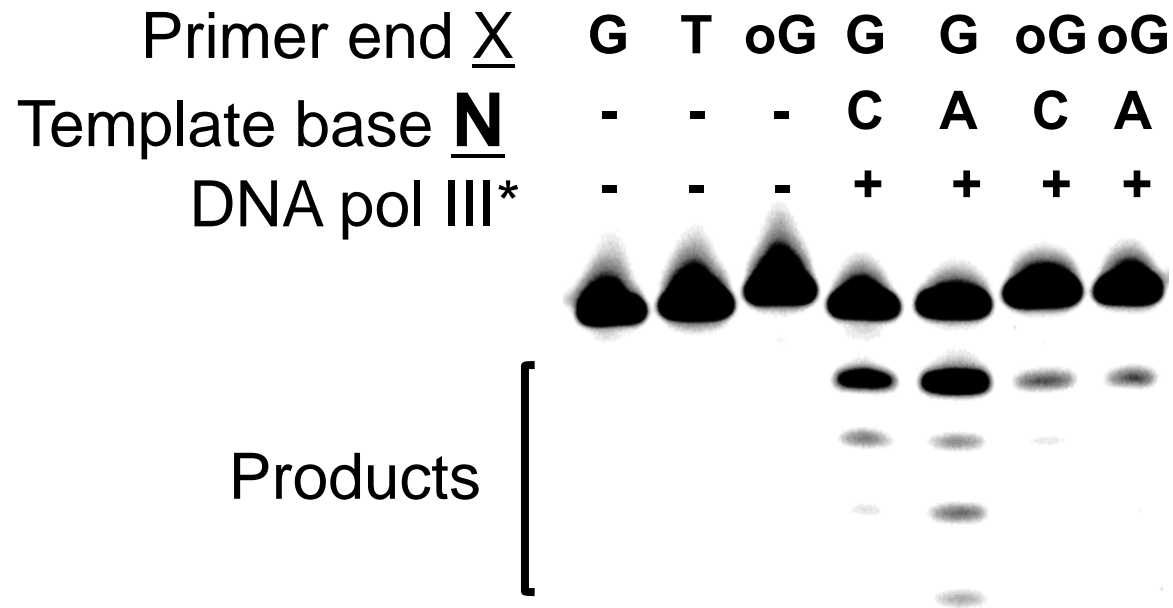
日本遺伝学会第85回大会（横浜）2013.9.19

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

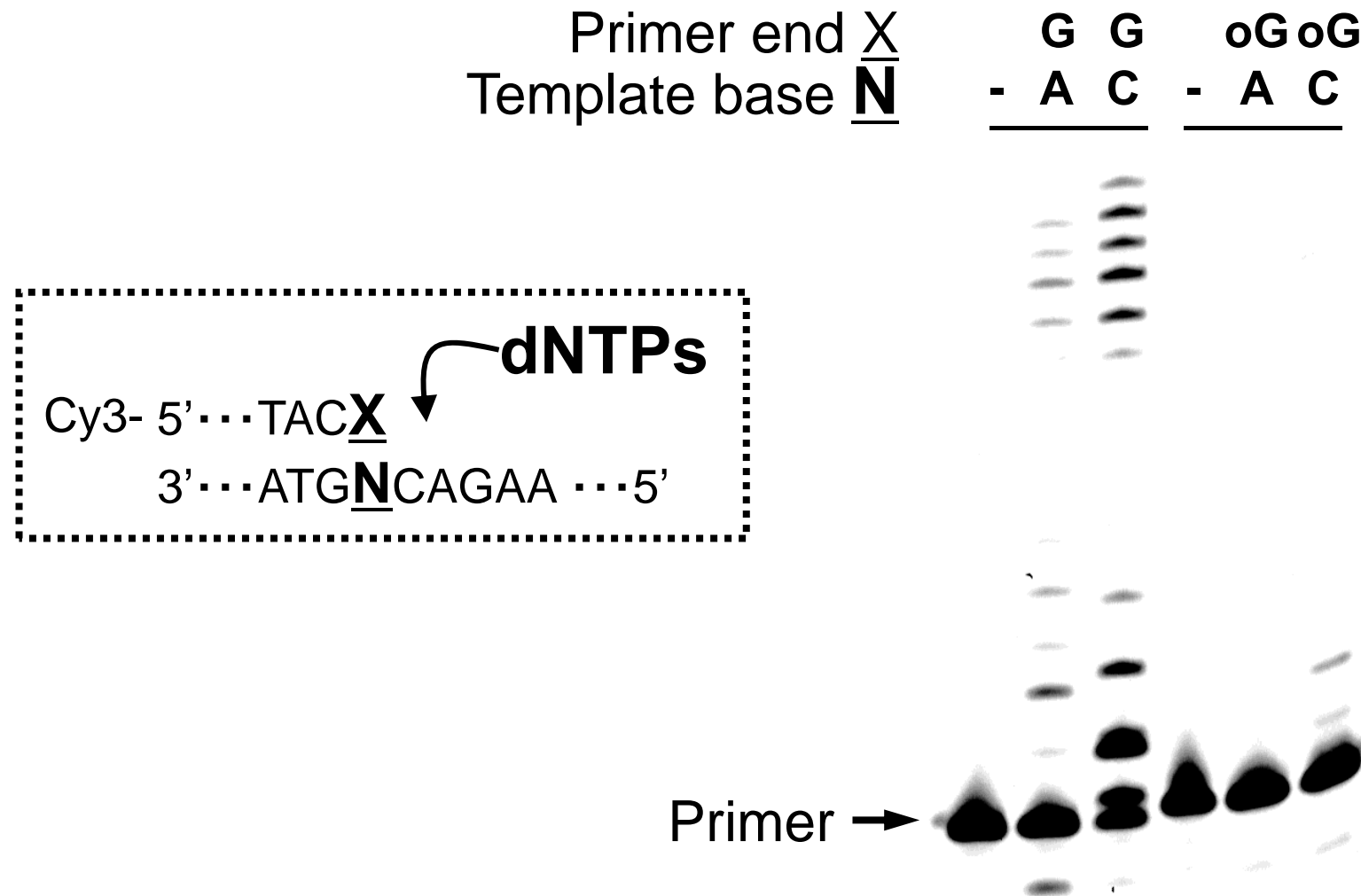


DNA pol III*の校正機能は プライマー末端の8-oxo-dGを取り除く活性が弱い

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

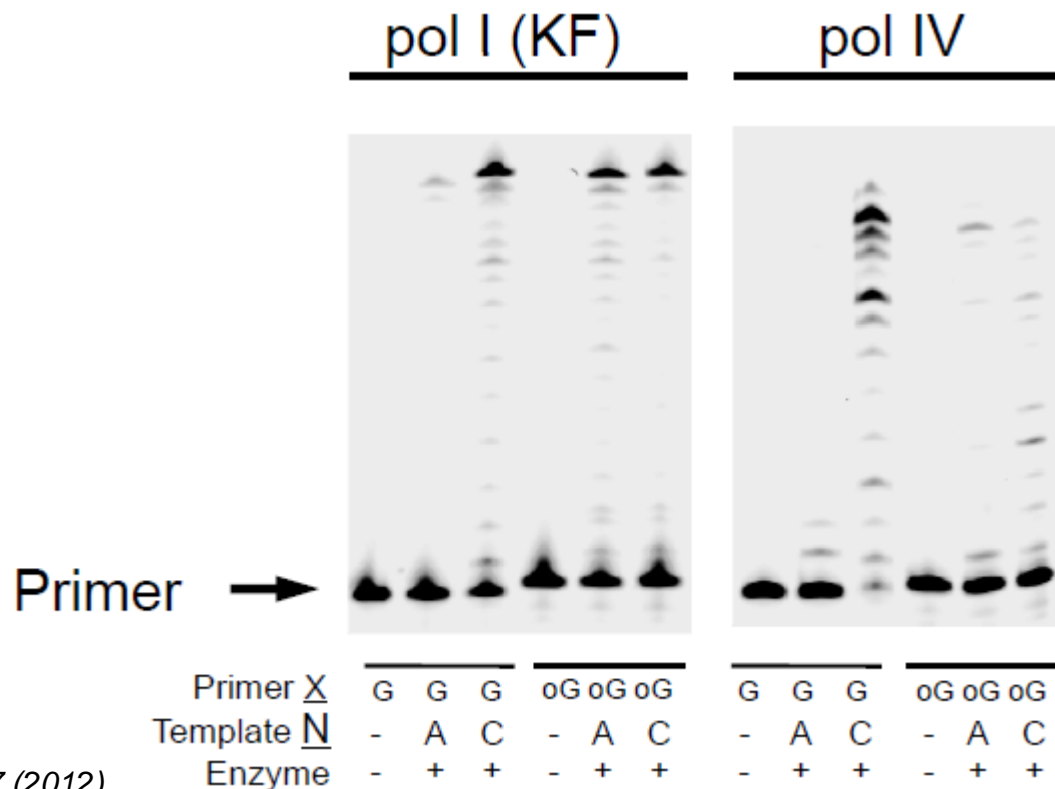


DNA pol III*は, プライマー末端にある 8-oxo-dG (oG) を伸長する活性が弱い



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

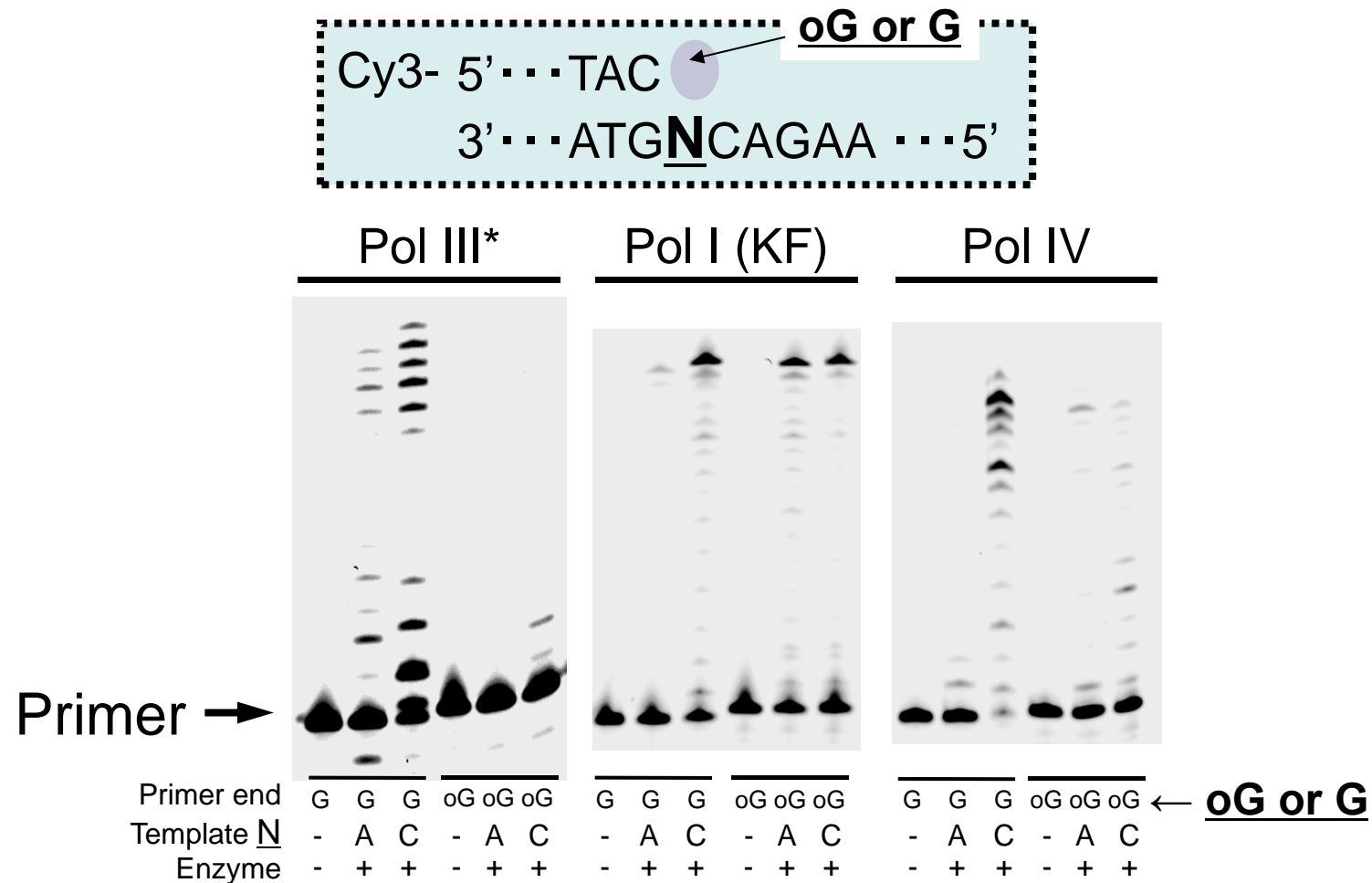
Cy3- 5'...TACX
3'...ATGNCAGAA...5'



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

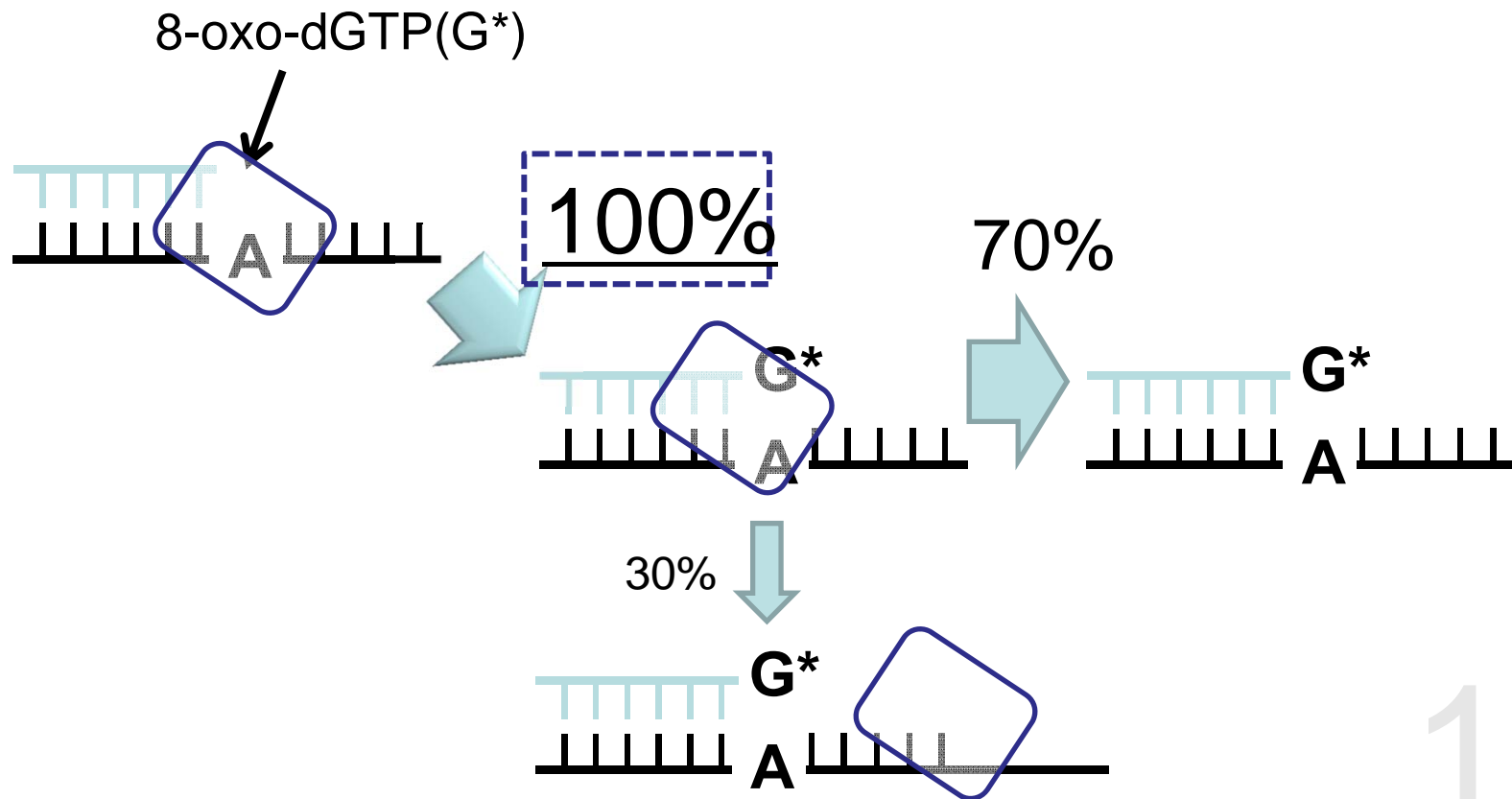
プライマー末端の8-oxo-dGから伸長する活性



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向かいにCの向かいの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.