

## 第5回 DNA修復

- DNAの変化
- DNA修復機構

分子生命化学教室  
荒牧弘範

## いき健康

- HOME

- 最新ニュース

- 新製品

- プレスリリース

- 健康サイト紹介

- Health Day News

- 処方薬サーチ

- ドラッグ・ナビ

- サプリメント・ナビ

- 全国医療機関ガイド

人間ドックを  
お探しの方は  
こ・ち・ら

- 食

- ・家庭の食医

- 医

- ・人間ドックサーチ

- ・ココロの休憩室

- ・がんPET診断

## 鳥インフルエンザ

【最新ニュース】

## (5/5)北海道でも強毒性鳥インフルエンザ検出

環境省と北海道は5日、北海道別海町の野付半島で見つかったハクチョウの死骸から、強毒性の「H5N1型」の鳥インフルエンザウイルスが検出されたと発表した。同省などは今後、感染が拡大していないかどうか詳しく調べる。

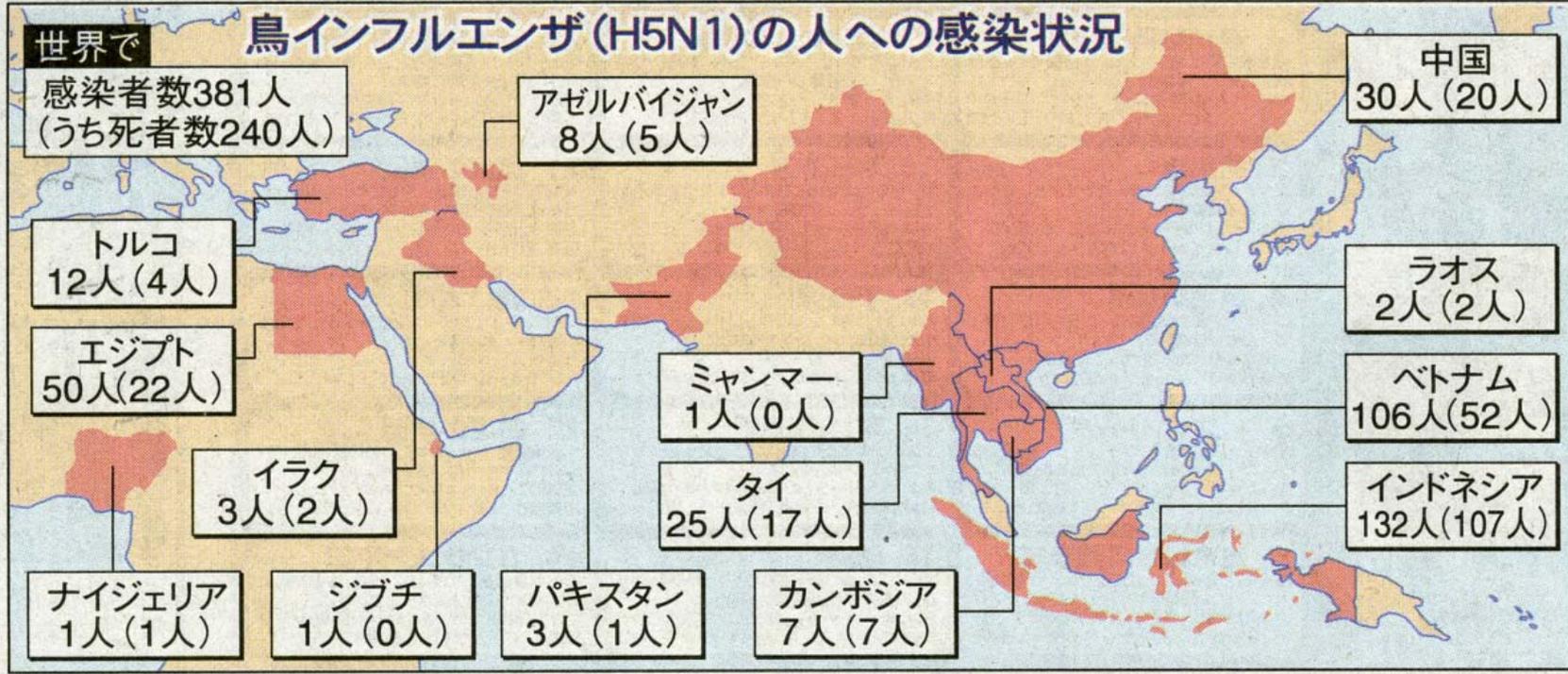
ハクチョウの死骸は4月24日に観光客が発見した。同省による5月1日の簡易検査で鳥インフルエンザウイルスの陽性反応が出たため、北海道大学が詳しい検査を実施していた。

国内の野鳥から同型のウイルスが検出されたのは4例目。2004年に大阪府と京都府、07年に熊本県でそれぞれ見つかったほか、今年4月29日には秋田県・十和田湖畔で発見されたハクチョウの死骸からも検出された。

## (5/2)青森県、大規模養鶏場を緊急消毒——鳥インフル発生予防

秋田県の十和田湖畔のハクチョウから病原性の強い「H5N1型」の鳥インフルエンザウイルスが検出された問題で、青森県は2日、1000羽以上を飼育する県内全163の大型養鶏農場に対し、緊急消毒を始めると発表した。消石灰などを散布し、農場内へのウイルスの侵入を防ぐ。鳥インフルエンザの発生予防に万全を期すのが狙いだ。

この消毒は家畜伝染病予防法に基づく知事命令による緊急措置。全農場の消毒終了は月末の予定。1000羽未満の農場についても、必要な場合は順次消毒をする考え。県の立ち入り調査では1日までに78の大規模の養鶏農場で異常がないことを確認している。



(4月17日現在。WHO・各国政府の正式な公表に基づく)



## 新型インフル 北部九州で発生なら 感染者 10日後1万人超 外出自粛で85%抑制

- 福岡県を中心とする北部九州圏で新型インフルエンザが発生した場合、最初の感染から10日後には感染者が計1万人超に上る - との試算を国立感染症研究所（東京）がまとめた。一方で、早い段階で市民が外出を自粛した場合には流行が大幅に抑制できる可能性があることも判明。同研究所は、被害拡大防止や社会機能維持の観点から迅速な行政対応の重要性を指摘している。

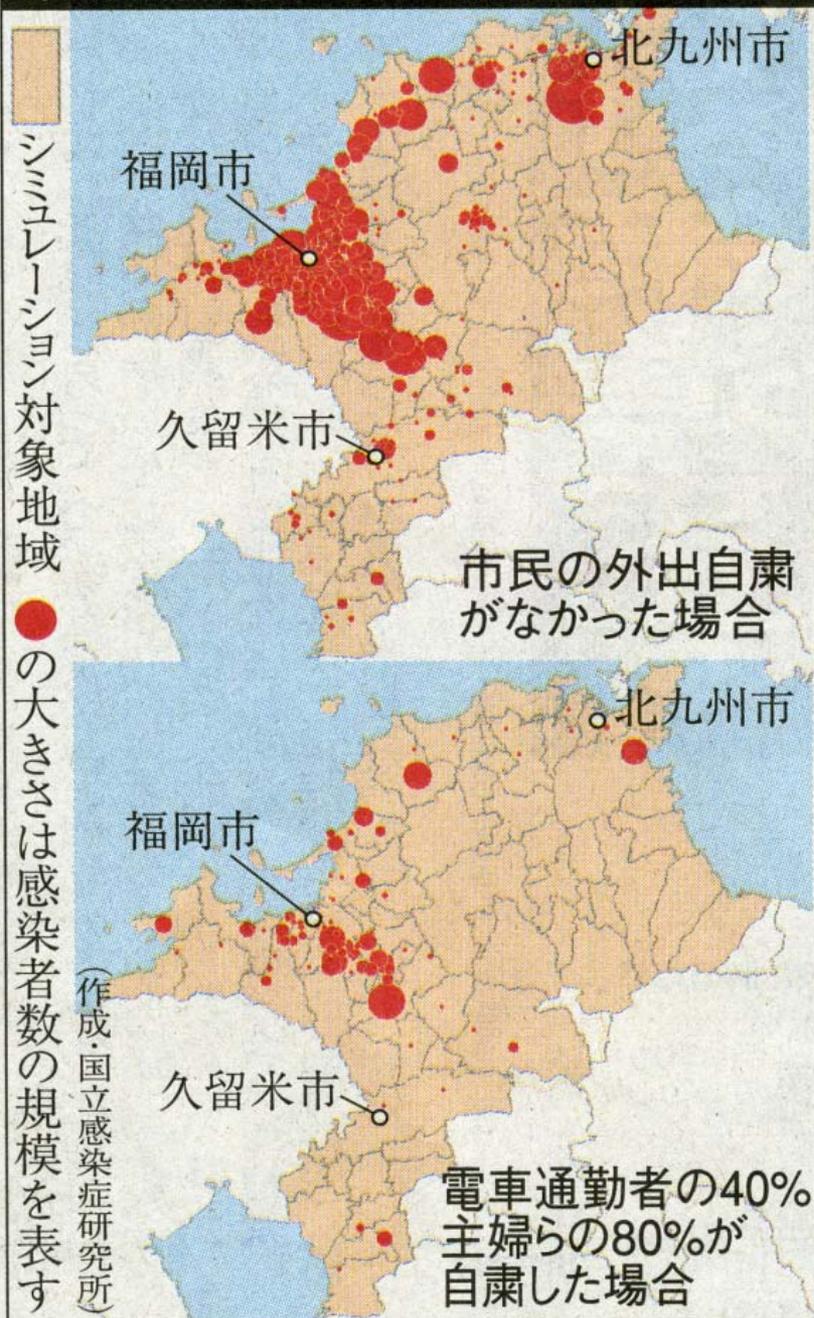
# 新型インフル 北部九州で発生なら 感染者 10日後1万人超 外出自粛で85%抑制

- 研究では、福岡県と佐賀県の一部を含む北部九州圏在住者のうち約21万人の移動パターンを調べた北部九州圏都市交通計画協議会のデータを使用。海外で感染した会社員が感染2日後に帰国し、福岡空港から福岡県飯塚市の自宅に車で帰宅▽3日目に発症▽5日目に診断結果が確定 - との想定で、潜伏期間中に福岡市・天神の職場に通勤し、電車内や会社、家庭で感染を広げた場合をシミュレーションした。

# 新型インフル 北部九州で発生なら 感染者 10日後1万人超 外出自粛で85%抑制

- その結果、主にJRや西鉄の沿線で感染が拡大。会社員の感染から10日目には1日の感染者数が4000人超となり、累計は1万479人に達する試算となった。
- 一方、会社員の診断が確定した翌日の6日目から、主婦や子どもなどの80%▽電場車通勤者の40%が外出を自粛 - した場  
合、感染者は10日目で計2218人。場  
外自粛要請など対策をとらなかつた場  
合と比べて約85%減らせる結果となつた。

# 外出自粛の有無による感染拡大状況比較



## 新型インフル 北部九州で発生なら 感染者 10日後1万人超 外出自粛で85%抑制

- 研究グループの大日（おおくさ）康史・感染症情報センター主任研究官は「外出自粛は効果的」と評価する一方で「患者数は少なくなるが、都市部では地域的広がりを抑えるのは難しい」とも指摘。「今後は学校や職場の閉鎖などと組み合わせた解析を行い、政策介入効果を検討する必要がある」と話している。（東京報道部・阪口由美）



# ビデオ

## 色素性乾皮症

# I. DNAの損傷

- DNAの損傷は、細胞内における正常な代謝の過程でも1細胞につき1日あたり50,000～500,000回の頻度で発生し、また、様々な要因によりその発生頻度が大きく押し上げられることもある。
- 損傷が3,000,000,000個（30億個）の塩基対からなるヒトゲノムの0.0002%以下に収まっている間でも、癌と密接に関連する遺伝子（がん抑制遺伝子などの）へのたった一つの修復されない損傷により、破滅的な結果をもたらすこともある。

# I. DNAの損傷

## I.1 損傷の形式

## I.2 損傷の原因

## I.3 核とミトコンドリアにおけるDNA 損傷の違い

# 1.1 損傷の形式

- ① DNAの塩基の変異
- ② 遺伝子レベルの変異
- ③ 自然に起こる遺伝子変異
- ④ 自然のDNAの変異
- ⑤ 誘導突然変異

# 1.1 損傷の形式

## ① DNAの塩基の変異

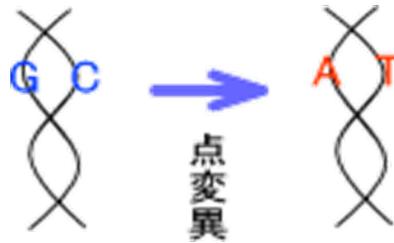
I. 点変異

II. 欠損や挿入

# ① DNAの塩基の変異

## I. 点変異

- 突然変異にはいくつかの種類がある。その中でも塩基対が一個変化した変異を**点変異**という。



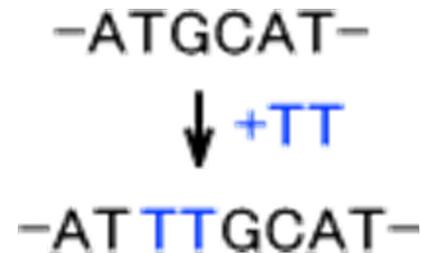
AとGはプリン塩基でTとCはピリミジン塩基である

- 点変異には「プリン塩基→プリン塩基 or ピリミジン塩基→ピリミジン塩基」の変化と「プリン塩基→ピリミジン塩基 or ピリミジン塩基→プリン塩基」の2種類の変化がある。前者をトランジションといい、後者をトランスバージョンという。

# ① DNAの塩基の変異

## Ⅱ. 欠損や挿入

- DNAには塩基が挿入する場合やDNAから塩基が欠損する場合がある。



## ② 遺伝子レベルの変異

- DNAの配列が変わるということはコードされたアミノ酸配列が変わるかもしれないということである。
- 但し、DNA配列が変わっても影響を与えない場合もあれば大きく影響を与えてしまう場合もある。

- I. 静的変異(サイレント変異)
- II. ミスセンス変異
- III. ナンセンス変異
- IV. フレームシフト変異(読み枠移動変異)

## ② 遺伝子レベルの変異

### I. 静的変異(サイレント変異)

- 静的変異とはDNA配列には変化があるが、アミノ酸配列には無関係の場合の変異である。

C → T , CTA → TTA  
Leu            Leu

- 例えば「CTA」はLeuをコードしていることを意味するが、C→Tに変化したとしてもLeuをコードする「TTA」に変化したただけなのでアミノ酸には全く影響を与えない。

## ② 遺伝子レベルの変異

### Ⅱ. ミスセンス変異

- ミスセンス変異とはDNA配列が変化することによって、アミノ酸が置き換わることである。
- 例えば「TTA」はLeuのコードを意味するが、A→Tに変化すると「TTT」となりPheをコードすることになる。変異した場所のアミノ酸がタンパク質にとって重要でない部分ならさほど問題とならないが、変異した部分が重要な場所であればかなり問題である。



## ② 遺伝子レベルの変異

### Ⅲ. ナンセンス変異

- ナンセンス変異とはアミノ酸のコードが**終止コドン**に変化する変異のことである。
- 例えば「TTA」とコードしている配列があるとする。「TTA」はLeuのコードであるが、T→Gに変異すると「TGA」となり終止コドンへと変化する。
- 終止コドンに変化するとタンパク質の合成は途中でストップしてしまう。この場合、途中で途切れた短いタンパク質が合成されることになる。なお、このタンパク質のほとんどは活性がない。

## ② 遺伝子レベルの変異

### IV. フレームシフト変異

- 読み枠移動変異
- 塩基の挿入や欠損の結果として起こる変異である。この場合はアミノをコードする配列がすべて変化する。



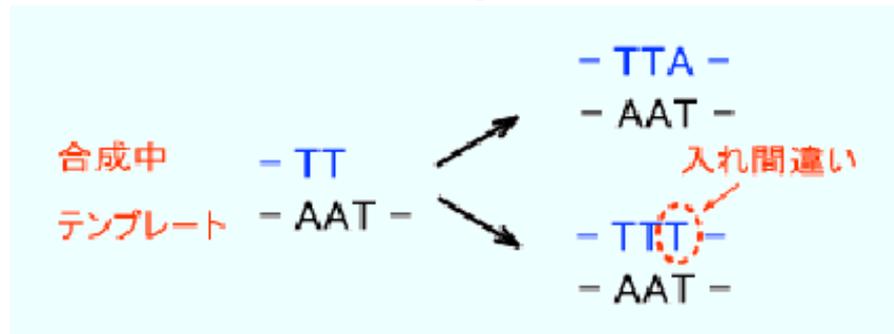
### ③ 自然に起こる遺伝子変異

- 別に発癌物質の作用がなくても遺伝子が自然に変異することはある。
  - I. ポリメラーゼの読み間違い
  - II. 自然のフレームシフト変異
  - III. 塩基の互変異性

### ③ 自然に起こる遺伝子変異

#### I. ポリメラーゼの読み間違い

- DNAの合成はDNAポリメラーゼが行う。しかし、このポリメラーゼが誤って塩基を挿入してしまったら変異が起きてしまう。



- ポリメラーゼによる間違いは大腸菌で調べてみるとかなりの頻度で起きている。ポリメラーゼは10～100個の割合でミスがある。

# I. ポリメラーゼの読み間違い

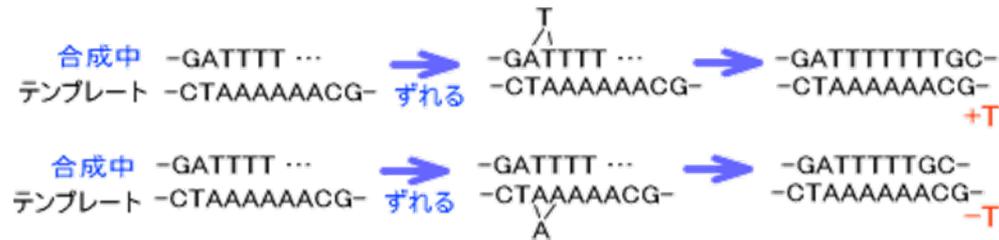
- ただし、ミスがあるとそれを修復するような機構が働く。この機構のために本当の意味でのエラーは $10^{-4}$ まで減少する。ポリメラーゼが挿入ミスをして、そのミスが修正されなかったら変異が起こってしまう。



# ③ 自然に起こる遺伝子変異

## Ⅱ. 自然のフレームシフト変異

- フレームシフトが自然に起こるときは同じ塩基がいくつも並んでいる場所で起こりやすい。塩基が1つ余分に挿入される場合は、合成中の鎖がずれて合成されるときに起こる。逆に塩基が1つ欠損する場合はテンプレートの方の鎖がずれて合成されるときに起こる。

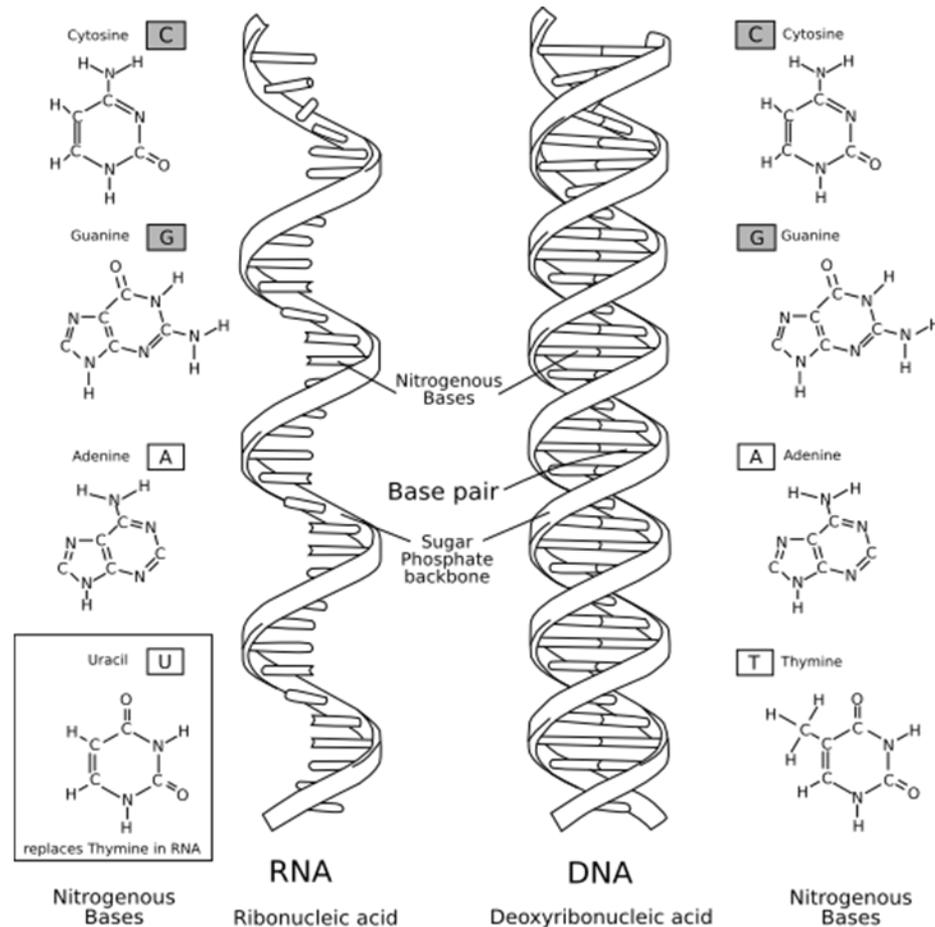


上の図の状態でもう一度複製が起こると、完全なフレームシフト変異が起きてしまう。

# ③ 自然に起こる遺伝子変異

## Ⅲ. 塩基の互変異性

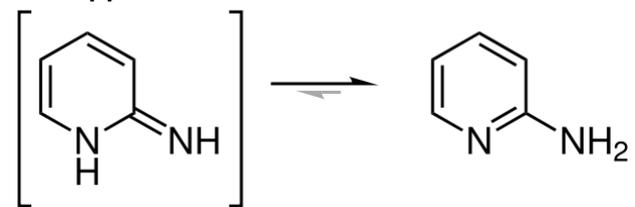
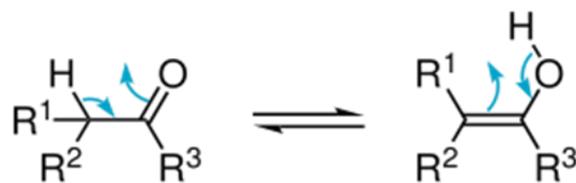
- DNA や RNA が持つ核酸塩基も核内互変異性を示す。

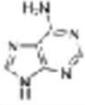
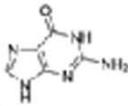
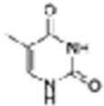
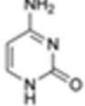
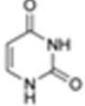


### ③ 自然に起こる遺伝子変異

#### Ⅲ. 塩基の互変異性

- 通常それぞれの塩基は安定なケト型やアミノ型をとっているが、それらが不安定なエノール型やイミノ型へと互変異性化することで、本来ミスマッチで好まれないはずの塩基対 (A:C, G:T) を作ってしまう。



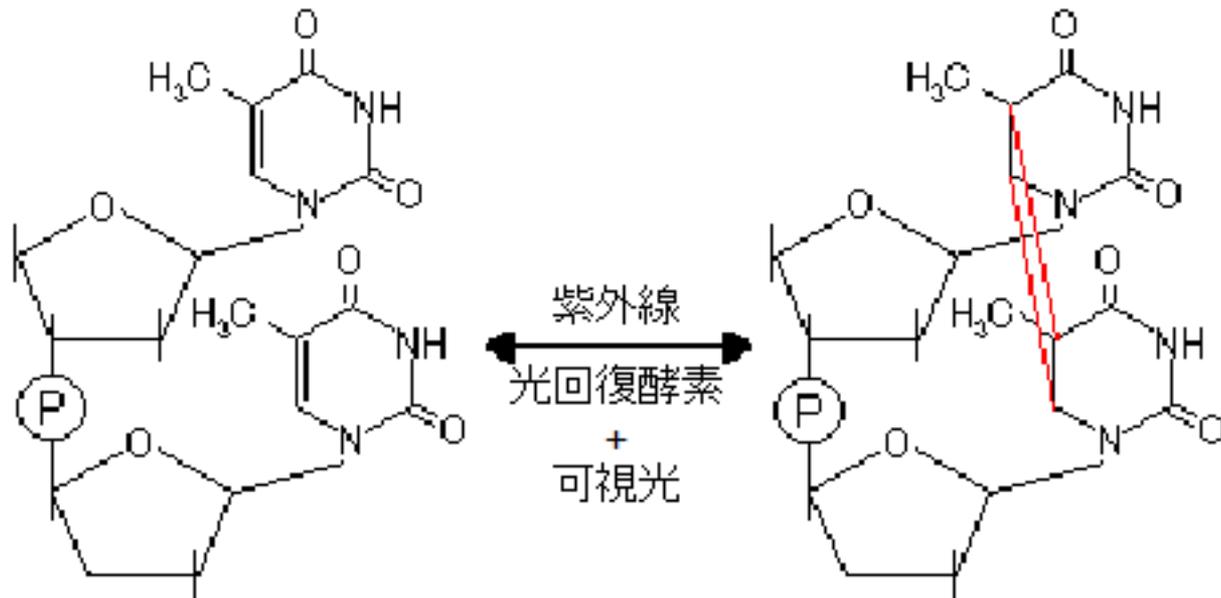
塩基	略号	分類	構造式	DNA or RNA	ヌクレオチド	リボヌクレオチド	デオキシリボヌクレオチド
アデニン	A	プリン塩基		DNA and RNA	アデニン	アデノシン-リン酸 (AMP) アデノシン二リン酸 (ADP) アデノシン三リン酸 (ATP)	デオキシアデノシン-リン酸 (dAMP) デオキシアデノシン二リン酸 (dADP) デオキシアデノシン三リン酸 (dATP)
グアニン	G				グアニン	グアノシン-リン酸 (GMP) グアノシン二リン酸 (GDP) グアノシン三リン酸 (GTP)	デオキシグアノシン-リン酸 (dGMP) デオキシグアノシン二リン酸 (dGDP) デオキシグアノシン三リン酸 (dGTP)
チミン	T	ピリミジン塩基		DNA	チミン または 5-メチルウリジン	5-メチルウリジン-リン酸 (TMP) 5-メチルウリジン二リン酸 (TDP) 5-メチルウリジン三リン酸 (TTP)	チミン-リン酸 (dTMP) チミン二リン酸 (dTDP) チミン三リン酸 (dTTP)
シトシン	C			DNA and RNA	シトシン	シチジン-リン酸 (CMP) シチジン二リン酸 (CDP) シチジン三リン酸 (CTP)	デオキシシチジン-リン酸 (dCMP) デオキシシチジン二リン酸 (dCDP) デオキシシチジン三リン酸 (dCTP)
ウラシル	U			RNA	ウリジン	ウリジン-リン酸 (UMP) ウリジン二リン酸 (UDP) ウリジン三リン酸 (UTP)	デオキシウリジン-リン酸 (dUMP) デオキシウリジン二リン酸 (dUDP) デオキシウリジン三リン酸 (dUTP)

## ④ 自然のDNAの変異

- DNAは紫外線や発癌物質によって常に変異を受けている。つまり、決して「DNAは安定である」ということはできない。
  - I. 紫外線
  - II. 脱塩基部位の生成
  - III. 脱アミノ化
  - IV. 塩基の酸化

# ④ 自然のDNAの変異

## I. 紫外線

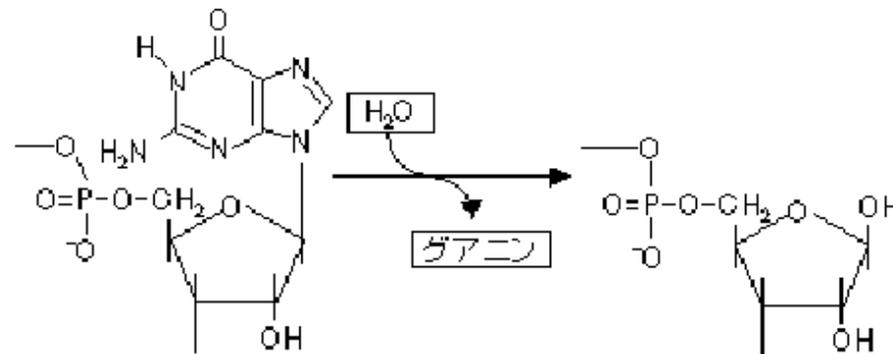


[紫外線によるチミンダイマー(シクロブタン環)の生成と光回復酵素による修復]

# ④ 自然のDNAの変異

## Ⅱ. 脱塩基部位の生成

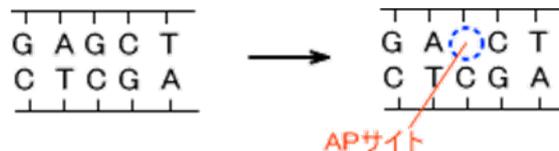
- 脱塩基は自然に起こる変異であり、常に発生している。
- 脱塩基ではデオキシリボースとプリンヌクレオチドを繋いでいるN-グリコシド結合が開裂する。これによって塩基が失われる反応を脱プリン反応(。H<sup>+</sup>によるアデニン、グアニンの切断)という。プリン塩基にはアデニンとグアニンがある



[自然に起きる脱プリン反応]  
20,000ヶ所ゲノム/日

## Ⅱ. 脱塩基部位の生成

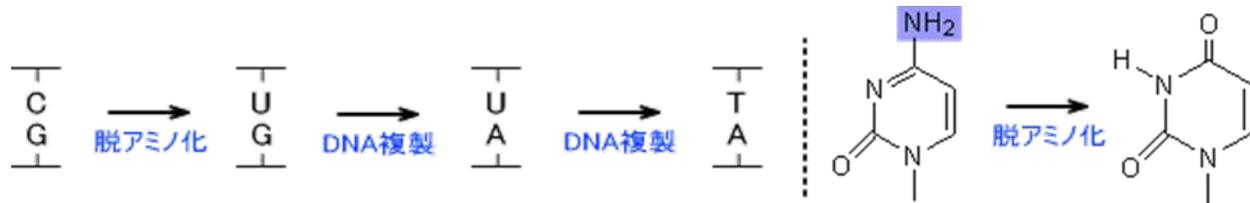
- 脱塩基が起こるということは、DNAには塩基が失われている場所が存在することになる。この部位をAPサイト(またはアベージックサイト)という。特にプリン塩基のAPサイトをアプリニックサイト、ピリミジン塩基のAPサイトをアピリミジニックサイトという。
- APサイトが修復されないうちにDNAポリメラーゼが来ると、DNAの複製は一端停止する。しかし、結局はAPサイトに適当な塩基を入れて先へ進む。これによって変異が起こる。なお、大腸菌はAPサイトにAを入れる性質がある。



# ④ 自然のDNAの変異

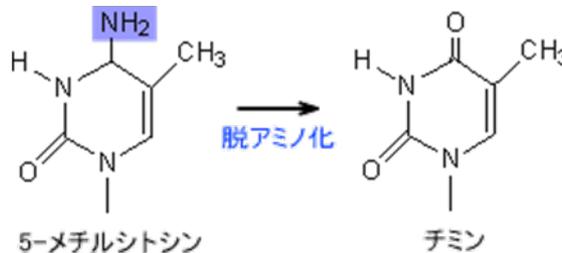
## Ⅲ. 脱アミノ化

- 塩基からアミノ基が失われる反応である。この脱アミノ化は水によって起こる（水による  $\text{NH}_2 \rightarrow \text{C}=\text{O}$  の変化）。シトシンが脱アミノ化するとウラシルに変化する。(C → U, 100塩基/日)
- ウラシルはアデニンと対を作るので、脱アミノ化をそのままにしておくとDNAの複製によって U:G → U:A となり、もう一度複製を行うと U:A → T:A となる。こうなると C:G が完全に T:A となる。(C:G → U:G → U:A → T:A)



# Ⅲ. 脱アミノ化

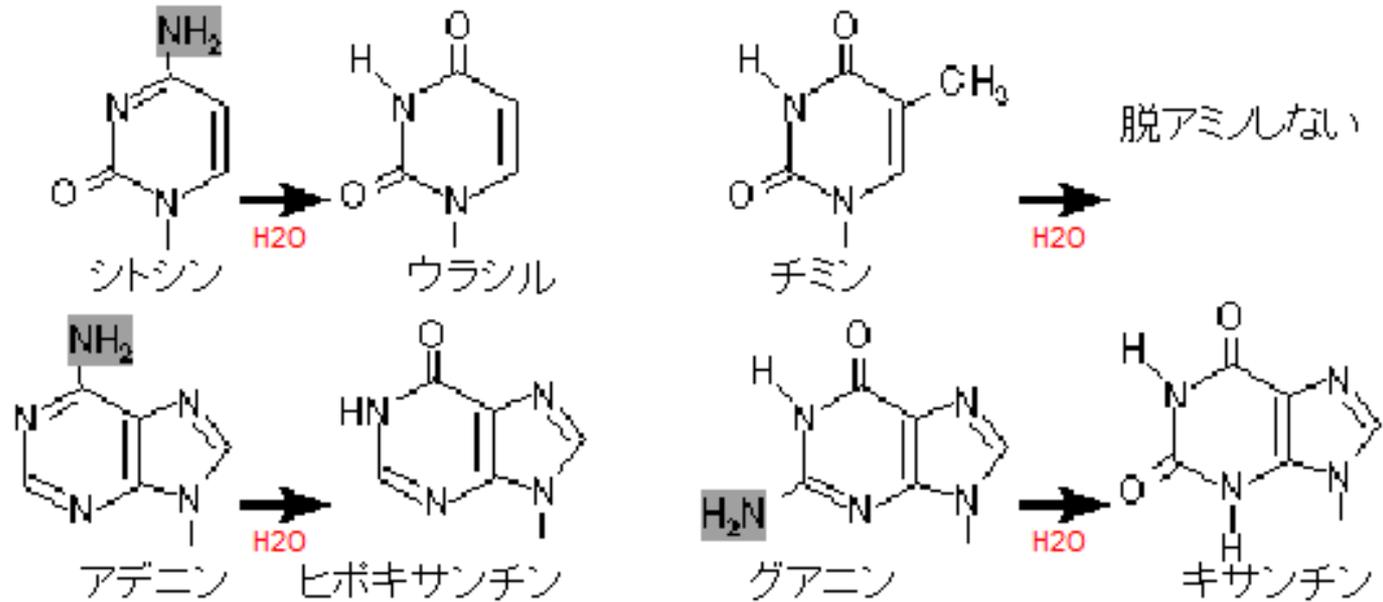
- また、脱アミノ化の問題はシトシンだけでなく5-メチルシトシンにも存在する。通常のDNAのシトシンは約4%がメチル化されている。メチル化の結果、シトシンは5-メチルシトシンとなる。
- 5-メチルシトシンはシトシンと同じように脱アミノ化する。シトシンが脱アミノ化するとウラシルへと変化した。5-メチルシトシンが脱アミノ化するとチミンへ変異する。この状態でDNAの複製が起こるとG:T → A:Tとなる。(G:MeC → G:T → A:T)



## Ⅲ. 脱アミノ化

- ウラシルはDNAには存在しないため変異であるとすぐに見分けることができるが、チミンはDNAに存在する正常塩基である。つまり、5-メチルシトシンの脱アミノ化は修復されにくい。修復される場合は親鎖と娘鎖の区別がつくときだけに限られる。このような理由で5-メチルシトシンは変異しやすい部分なのである。

# Ⅲ. 脱アミノ化



[自然に起きる脱アミノ反応]

200ヶ所/ゲノム/日

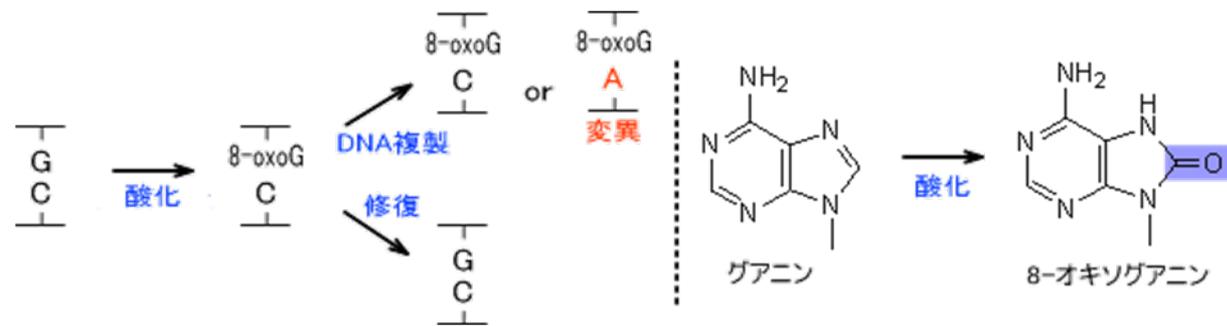
# DNAにウラシルを用いない理由

- シトシンから脱アミノ反応でウラシル(U)が生じる。
- UはAと対合するので、C→Uの変化は突然変異の原因となる。

# ④ 自然のDNAの変異

## IV. 塩基の酸化

- DNAの塩基は酸化されると変異をもたらすことがある。チミンが酸化されるとチミングリコールとなり、グアニンが酸化されると8-オキソグアニン(8-ヒドロキシグアニン)に変化する。
- この8-オキソグアニンはアデニンともシトシンとも対合することができる。



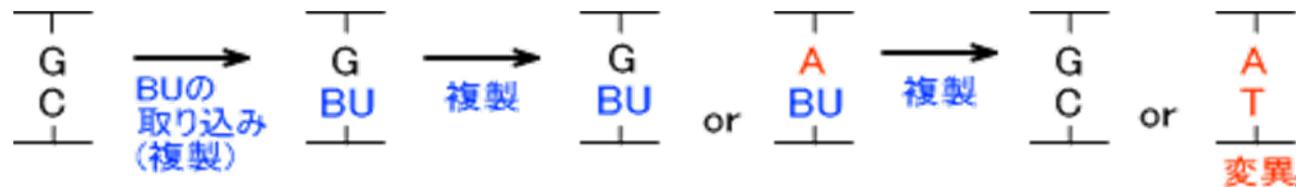
## ⑤ 誘導突然変異

- 自然に起こる突然変異もあれば、化学物質によって突然変異が誘導される場合がある。このような化学物質が発癌物質である。
  - I. 塩基類似物質
  - II. アセチル化
  - III. 脱塩基部位形成
  - IV. インターカレーションによるフレームシフト変異

# ⑤ 誘導突然変異

## I. 塩基類似物質

- 塩基に似ている物質がうろうろしているとDNAポリメラーゼが塩基と間違っでDNA上に組み込んでしまうことがある。これによって変異が起こる。
- 例えば、5-ブロモウラシル(BU)はアデニンともグアニンとも対合することができる。

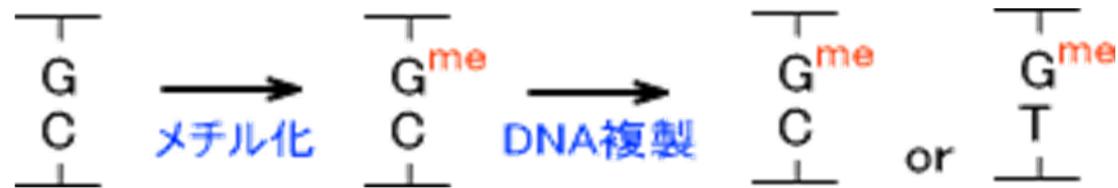


# ⑤ 誘導突然変異

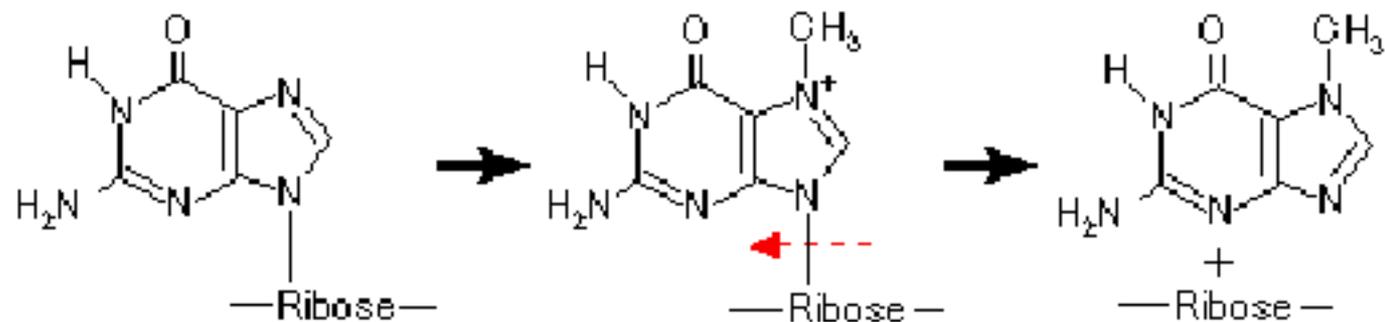
## Ⅱ. アルキル化

- アルキル化剤はプリン塩基のN,O原子をアルキル化する。
- 5-メチルシトシンは正常なメチル化であるが、正常でないメチル化も存在する。
- この正常でないメチル化にはO<sup>6</sup>-メチルグアニンなどがあり、O<sup>6</sup>-メチルグアニンは シトシンにもチミンにも対合する性質がある。

。



S-アデノシルメチオニン → グアニンの N<sup>7</sup> をメチル化。



[自然に起きるグアニンのアルキル化]  
230,000ヶ所/ゲノム/日

## ⑤ 誘導突然変異

### Ⅲ. 脱塩基部位形成

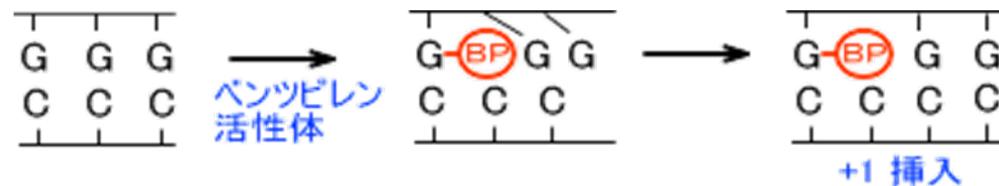
- これは化学物質によってAPサイトが形成される反応である。
- 例えば、ベンツピレン(B<sub>[a]</sub>P)の活性体がグアニンと結合すると脱塩基が起こる。これによってAPサイトが形成され、修復される前にポリメラーゼが来ると適当に塩基が入れられて変異が起こる。



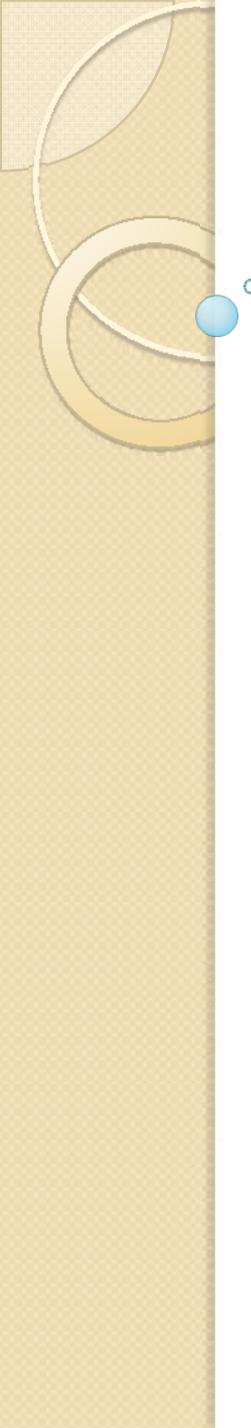
## ⑤ 誘導突然変異

### IV. インターカレーションによるフレームシフト変異

- この反応は化学物質によってフレームシフトが起こる変異である。
- ベンツピレン(B<sub>[a]</sub>P)の活性体がグアニンと結合するとベンツピレンは塩基と塩基の間にはまり込む。塩基同士の間は狭いので、ベンツピレンは間を押し広げてしまう。



- この状態で複製が行われると塩基が1つ余分に挿入され、フレームシフトが起きることがある。



# I. DNAの損傷

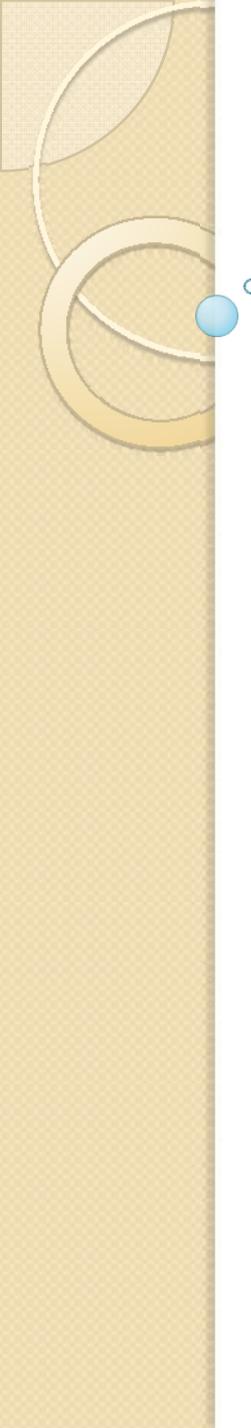
I.1 損傷の形式

I.2 損傷の原因

I.3 核とミトコンドリアにおけるDNA損傷の違い

## 1.2 損傷の原因

- 正常な代謝に伴って副生する活性酸素による攻撃といった細胞内に起因するもの。
  - OHラジカルがグアニンのC<sup>8</sup>-HをC-OHに変化（酸化）する。[170ヶ所/ゲノム/日]
- 環境由来のもの。
  - 紫外線照射。
  - X線、あるいはγ線といった、波長の短い電磁波の照射。
  - ある種の植物毒素
  - タバコの煙からの炭化水素など、人造の変異原性物質
  - 癌の化学療法あるいは放射線療法



# I. DNAの損傷

I.1 損傷の形式

I.2 損傷の原因

I.3 核とミトコンドリアにおけるDNA損傷の違い

# 1.3 核とミトコンドリアにおけるDNA損傷の違い

- ヒトのDNAは細胞内において核とミトコンドリアの二つの領域に存在する。
- 核内に存在するDNA (nDNA) は、ヒストンと呼ばれるビーズ状の蛋白質に巻き付き、染色体として知られる大規模な団粒構造を形成し、保護された状態で存在している。核DNAにコード化されている遺伝情報を読み出す必要がある場合は、必要となった区間だけが解きほぐされ、読まれ、再び巻きなおされて保護された状態となる。
- これとは対照的に、ミトコンドリア内に存在するDNA (mtDNA) の場合、ヒストンとの複合体を形成することなく単一あるいは複数のコピーからなる環状DNAとして存在している。

# 1.3 核とミトコンドリアにおけるDNA損傷の違い

- ヒストン蛋白質によって与えられる構造的な保護を欠いているため、結果として、mtDNAはnDNAに比べてはるかに損傷を受けやすくなっている。
- 加えて、ミトコンドリアは内部で定常的に生産されているATPのために非常に強い酸化的環境となっており、これも、mtDNAをさらに損傷を受けやすいものになっている。
- ヒトのmtDNAは13種のタンパク質に関する遺伝情報をもっているが、これらの遺伝情報が破壊され、機能不全を起こしたミトコンドリアはアポトーシスを活性化することがある。

# 「命の尊さ、優しさ伝えたい」

白血病との一年半にわたる闘病生活の末、十五歳で亡くなった次男翔太さんの生きた証しを残そうと、宮崎県日向市の主婦黒木いの代さん(四八)が当時の日記を一冊の本「窓の向こうの青い空」(二、百八十八頁、千五百円)にまとめた。病氣と薬の副作用に苦しみながらも周囲への思いやりを忘れなかった翔太さん。黒木さんは「家族に教えてくれた命の尊さや優しさを本で伝えられたら」と話している。

## 早世の次男 闘病記出版

翔太さんは中学一年だった二〇〇四年十一月、急性リンパ性白血病と診断され、熊本市内の病院に入院。化学治療を十九月続けたが再発。姉から二度の骨髄移植も受けたが、入院から五百十五日目の〇六年四月三十日に亡くなった。

闘病生活は壮絶だった。抗がん剤の投薬が始まると、翔太さんはひどい頭痛や発熱、吐き気に襲われた。再発後は吐いたものや尿に血が混じり、鼻血が止まらず、排尿時に激痛が続いた。

### 宮崎・日向市の黒木さん

〈このまま 消えて なくなりたい。もう苦しいの ばかり いやだ〉

翔太さんが涙を流して発した言葉。それでも、付きつきりて看病する母親や片道四時間かけて見舞う家族たちにお母さん泣かんでいいよ。これからも頑張るよと氣遣い続けたという。本のタイトルは、翔太さんが亡くなった日に見た青い空。精いっぱい生きた人生を前向きなものにしたい。タイトルにはそんな思いがこもる。

黒木さんは「好きなものを食べ、靴を履いて外を歩く。そんな普通の暮らしや命のありがたさを翔太は教えてくれた」と語る。

黒木さん一家は、翔太さんと愛犬うめが主人公の絵本「ボクとうめ」(二十七頁、千二百六十円)も出版した。問い合わせは鉾脈社 〇九八五(二五) 1758。



出版された闘病記(右)と絵本



中学校の体育大会のリレー競走で元気に走っていた黒木翔太さん＝2004年9月、宮崎県日向市

## 2. DNA修復

- 生物細胞において行われている、様々な原因で発生するDNA分子の損傷を修復するプロセスのことである。
- DNA分子の損傷は、細胞の持つ遺伝情報の変化あるいは損失をもたらすだけでなく、その構造を劇的に変化させることでそこにコード化されている遺伝情報の読み取りに重大な影響を与えることがあり、DNA修復は細胞が生存しつづけるために必要な、重要なプロセスである。
- 生物細胞にはDNA修復を行う機構が備わっており、これらをDNA修復機構、あるいはDNA修復系と呼ぶ。

## 2. DNA修復

- DNA修復速度の細胞の加齢に伴う低下や、環境要因によるDNA分子の損傷増大によりDNA修復がDNA損傷の発生に追いつかなくなると、
  - 老化（細胞老化）と呼ばれる、不可逆な休眠状態に陥る
  - アポトーシスあるいはプログラム細胞死と呼ばれる、細胞の自殺が起こる
  - 癌化

のいずれかの運命をたどることになる。

- 人体においては、ほとんどの細胞が細胞老化の状態に達するが、修復できないDNAの損傷が蓄積した細胞ではアポトーシスが起こる。この場合、アポトーシスは体内の細胞がDNAの損傷により癌化し、体全体が生命の危険にさらされるのを防ぐための「切り札」として機能している。

## 2. DNA修復

2-1. 復歸遺伝子

2-2. 損傷の修復

2-3. 損傷除去修復

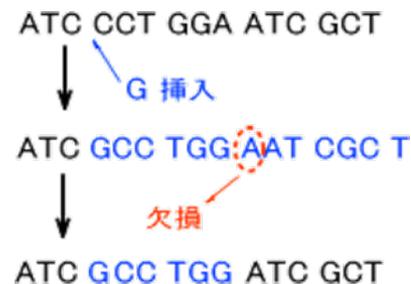
2-4. 複製後修復



## 2-1. 復帰遺伝子

### Ⅱ. フレームシフトの変異

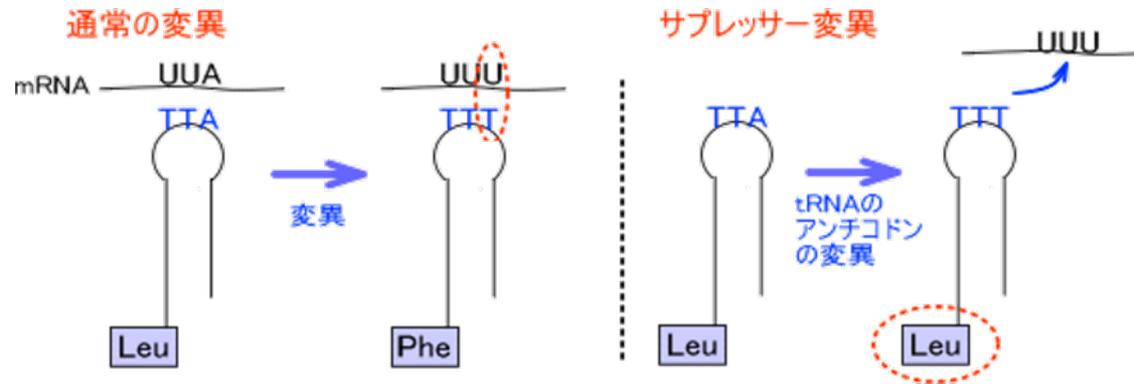
- フレームシフト変異したとしても、もう一度塩基がフレームシフトして復帰することがある。ただし、この場合の復帰変異は最初に変異した部分とは違う塩基が変異する場合が多い。全く同じ塩基が復帰することはあるがその確立は低い。
- フレームシフト変異の復帰変異には下のような条件がある。
  - ・ 最初に変異した部分と復帰変異の場所が近い
  - ・ 変異した部分がタンパク質の性質に大きな影響を与えない



## 2-1. 復帰遺伝子

### Ⅲ. サプレッサー変異

- この変異はtRNAの変異によって起こる。サプレッサー変異を起こしたtRNAはアンチコドンに対応するはずのアミノ酸が異なっているのである。
- 例えば、mRNAが「UUA」とコードしていたとする。これに対応するtRNAが運ぶアミノ酸はLeuである。しかし、DNAに変異が起こった結果としてmRNAのコードが「UUA」から「UUU」に変化していたとする。すると、tRNAはLeuではなくてPheを運んできてしまい変異が起こる。
- もしここでサプレッサー変異が起こると、前で述べた変異が打ち消される。つまり、tRNAのアンチコドンの部分が「AAU」から「AAA」に変異するのである。アンチコドンが変異してもtRNAがもつアミノ酸は変わらない。



- 上の図の通りにmRNAが変異すると通常ならLeuではなくPheが来るはずである。しかし、Pheを入れるべきところにLeuを入れるように変異したtRNAが来ると最終的にはにはLeuが入るので、見かけ上は復帰していることになる。

## 2. DNA修復

2-1. 復帰遺伝子

2-2. 損傷の修復

2-3. 損傷除去修復

2-4. 複製後修復

## 2-2. 損傷の修復

### I. 直接修復

- DNA上にチミンが二つ並んでいるとき、紫外線を受けるとチミン二量体を形成してしまう。このチミン二量体は光回復酵素によって修復される。光回復酵素は可視光によって活性化する。

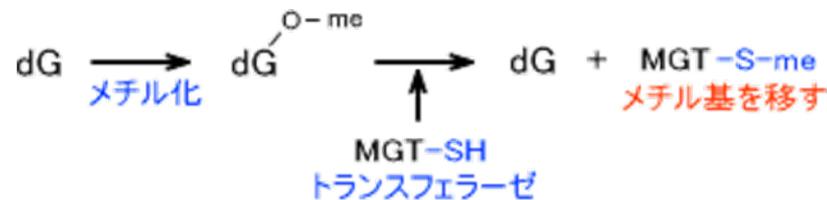


- 光回復酵素（フォトリアーゼ）,  $\text{FADH}_2$ , プテリンと300-500nmの光によりシクロブタン環を開裂

## 2-2. 損傷の修復

### Ⅱ. アルキル化の修復

- O<sup>6</sup>-メチルグアニンやO<sup>4</sup>-メチルチミンなどのアルキル化の修復はO<sup>6</sup>-メチルグアニン-DNA-メチルトランスフェラーゼ(MGT)によって行われる。



- MGTはアルキル化した塩基にあるメチル基を自分に移す。こうすることによって塩基のアルキル化を修復する。ただし、これによって酵素は失活するのでMGTは自殺酵素と呼ばれている。

## 2. DNA修復

2-1. 復帰遺伝子

2-2. 損傷の修復

2-3. **損傷除去修復**

2-4. 複製後修復

## 2-3. 損傷除去修復

### I. 塩基除去修復

- 塩基除去修復とは塩基が損傷した部分を酵素によって切り取って再びつなぎ合わせる方法である。塩基を切り取る場合はDNAグリコシラーゼによって行われる。DNAグリコシラーゼは損傷塩基を外し、APサイトを作る働きをする。



- APサイトが作られると、APエンドヌクラーゼによってAPサイトが存在する部分が1ヶ所切断される。その後、エキソヌクラーゼによってAPサイトは完全に除去される。

# I. 塩基除去修復

- APサイトが除去されるとDNAポリメラーゼによって新しく塩基が作られる。そして、最後にDNAリガーゼがニックを埋めて修復が完了する。

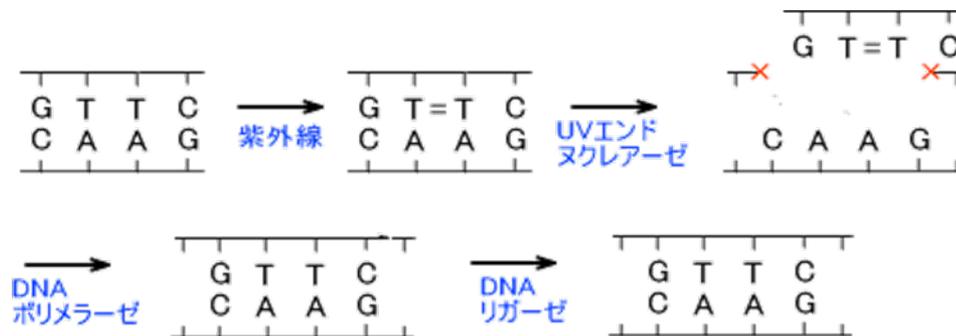


- DNA中のグアニンが酸化されて8-オキシグアニンができた場合、ヒトでこの8-オキシグアニンを取り除くDNAグリコシラーゼをOGGIという。
- また、DNA中の塩基ではアデニンも酸化される。アデニンが酸化されると2-ヒドロキシアデニンとなる。ヒトで2-ヒドロキシアデニンを取り除く働きをする酵素はMUTYHIである。

## 2-3. 損傷除去修復

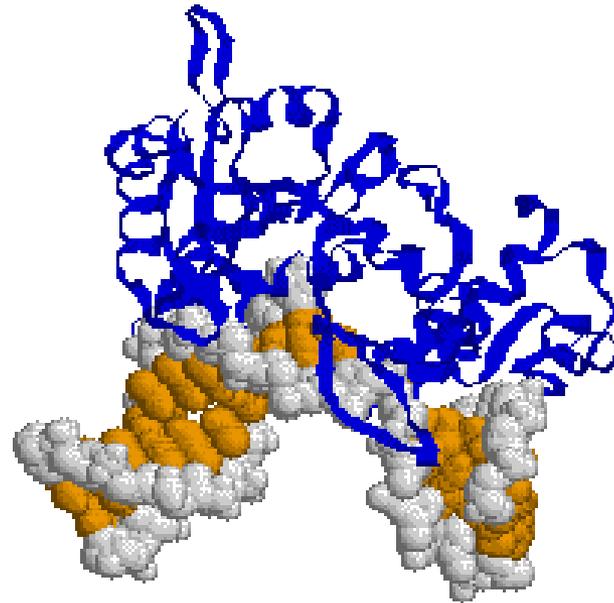
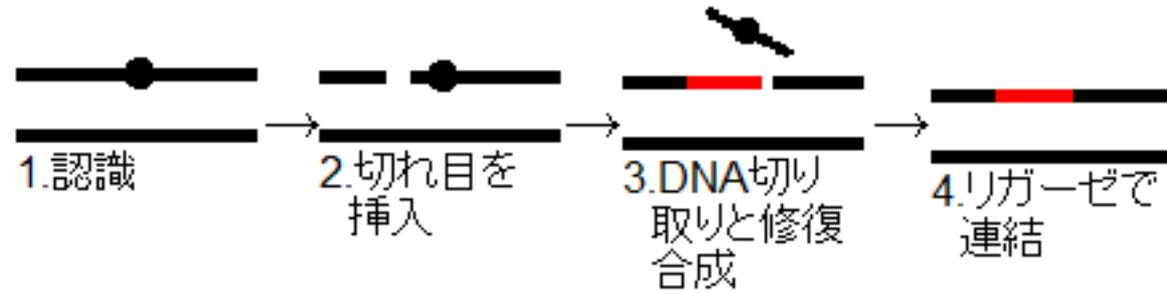
### Ⅱ. ヌクレオチド除去修復

- チミン二量体を修復するとき、光回復を利用しない修復の仕方が存在する。この方法は酵素によって行われる。
- 塩基を切り取るとき、チミン二量体を挟んで12～13ヌクレオチドで切り取る。大腸菌ではUVエンドヌクレアーゼによって切り取られる。その後、DNAポリメラーゼとDNAリガーゼの働きによって修復が完了する。



## Ⅱ.ヌクレオチド除去修復

- 除去修復遺伝子欠損症がある色素性乾皮症は、チミン二量体をDNAから除去する能力が減少している。
- 色素性乾皮症の人は紫外線による障害を受けやすく、少量の日光を浴びただけで皮膚がんが多発してしまう。



ニック(切れ目)の入ったDNAを修復中のDNAポリメラーゼβ

## 2. DNA修復

2-1. 復歸遺伝子

2-2. 損傷の修復

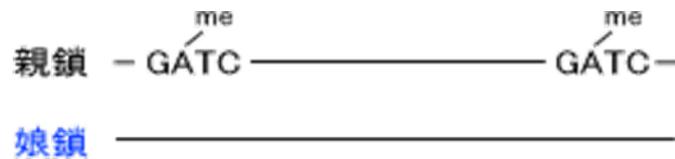
2-3. 損傷除去修復

2-4. 複製後修復

## 2-4. 複製後修復

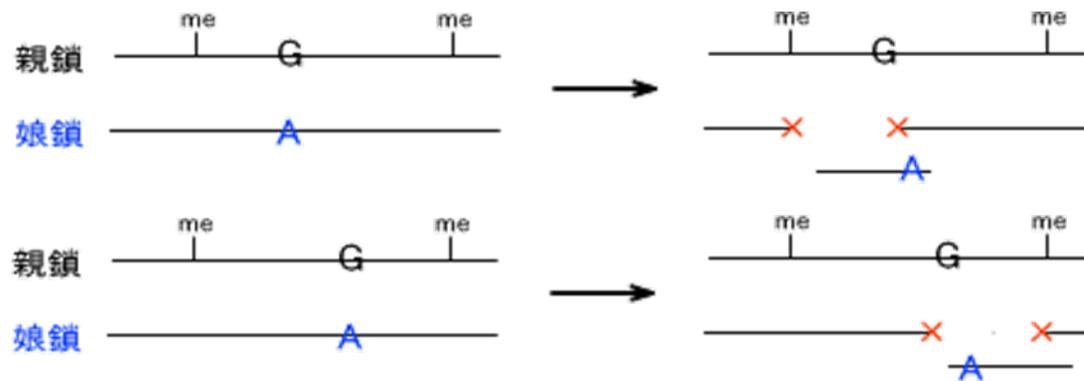
### I. ミスマッチ修復

- DNAポリメラーゼは塩基を挿入するときに関違いを起こすことがある。間違いはすぐに訂正されるが、間違いが見逃されることがある。このように訂正されなかった塩基にはミスマッチ修復(不適合修復)という機構が働いて修復される。
- 塩基のエラーが確認されたとき、どちらが親鎖かを見分ける必要がある。見分けるときにはアデニンのメチル化で親鎖を決定する。親鎖のところどころには-GATC-配列があり、この配列中のアデニンはメチル化されているのである。



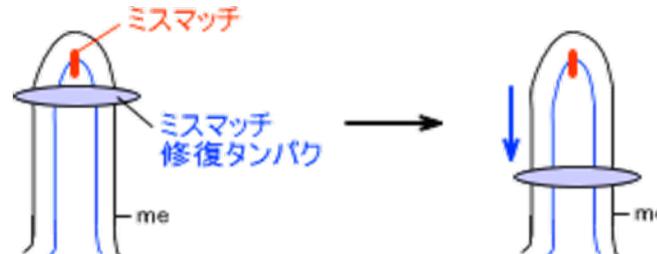
# I. ミスマッチ修復

- エラーを修正するためにヌクレオチドを切断するとき、まずどちらが親鎖かを認識する。その後、エラー箇所から近い方のメチル化部位の反対側を切る。ヌクレオチドが取り除かれる部分はエラー部分からメチル化部分までである。



# I. ミスマッチ修復

- 切断した後はDNAポリメラーゼ、DNAリガーゼによって再合成される。
- 「どのようにしてミスマッチ部位から近いメチル部分を見分けるか」であるが、まずループを作ってミスマッチ修復タンパクがミスマッチ部位からだんだんと下がっていき、メチル化部位を見つけたらそこで切断すると考えられている。



## 2-4. 複製後修復

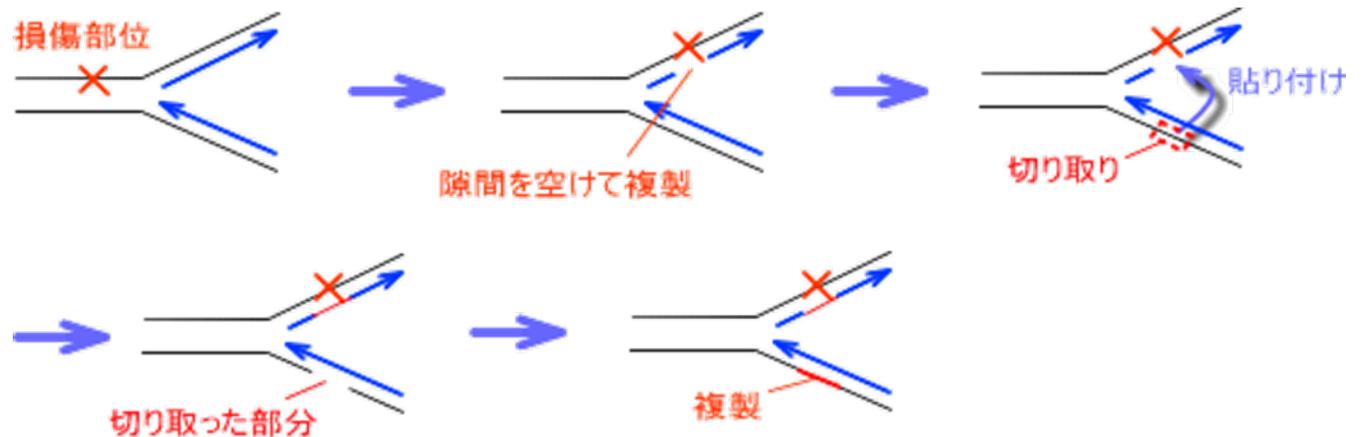
### Ⅱ. 組み換え修復

- 変異が修復されないまま複製が始まると、とても都合が悪いことが起こる。例えば、チミン二量体にポリメラーゼが当たると、複製がストップしてしまう。しかし、複製を止めるわけにはいかないので修復機構が働いて、DNAを修復しようとする。
- 組み換え修復では、損傷のあるDNAの反対側の鎖を利用する。つまり、損傷していない方のDNAを切り取って貼り付けし、再び合成するのである。

# 複製後修復

- 相同DNA組み換え修復

- 損傷のない他方の鎖の組換えで損傷部分を補充した後、損傷のないDNAに生じた隙間を埋めて閉じる。



## 2-4. 複製後修復

### Ⅲ. SOS応答

- SOS修復は大腸菌で有名である。DNA上に多数の傷ができた場合、それ以上のDNA合成が進まなくなってしまう。しかし、このままではその大腸菌は死んでしまう。これを回避するのがSOS応答である。
- SOS応答ではポリメラーゼⅢの校正機能を抑制する。これによって、無理やりDNA合成を進めるのである。この方法は当然であるが、変異が起きやすい。しかし、大腸菌は死なないですむ。

