

転移因子と突然変異

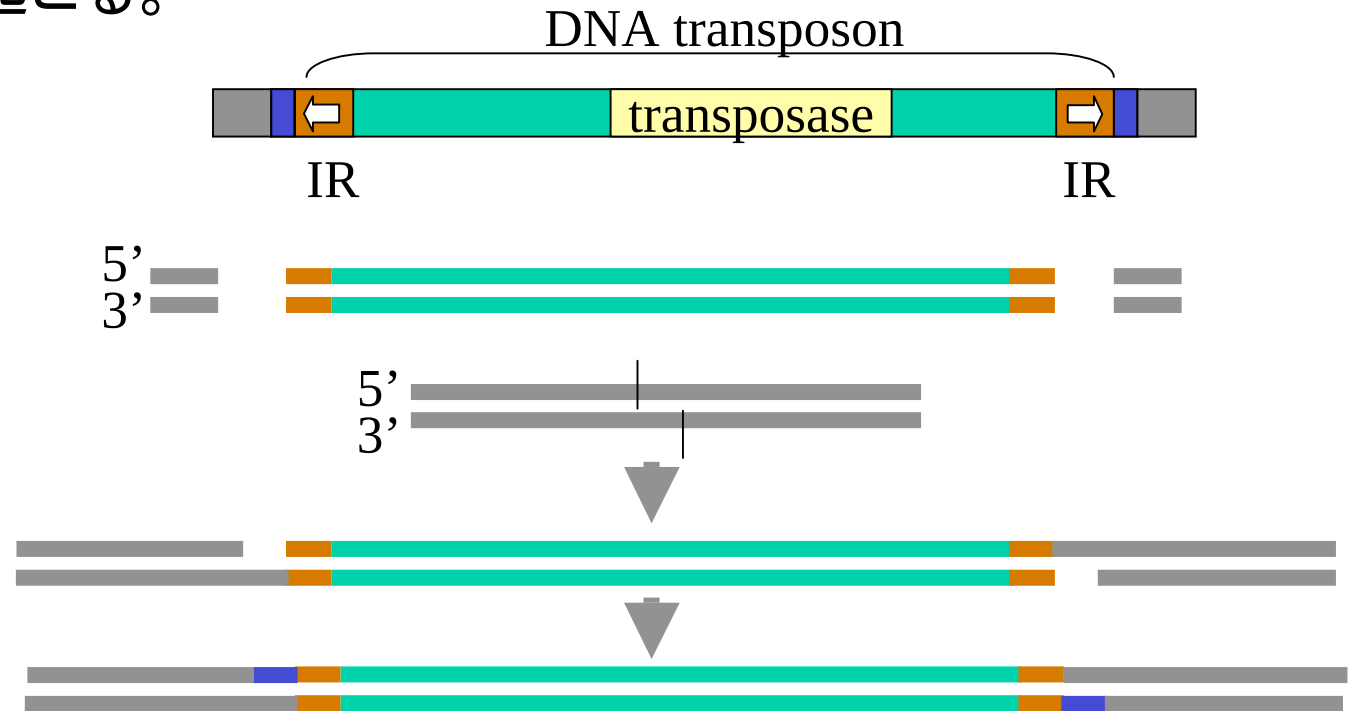
1. 転移因子 (transposable genetic elements)
2. トウモロコシの転移因子
3. バクテリアの転移因子
4. 転移因子による突然変異

1. 転移因子とは

- 染色体のある場所から他の場所又は別の染色体に移動する遺伝因子。
- 不安定な突然変異、染色体の構造異常、雑種崩壊などの現象を通じて発見される。
- 原核、真核生物の多くで存在が確認されている。
- 自身が染色体から切出され、別の部位に挿入するもの(DNA transposon)と一旦RNAに転写されて逆転写により染色体に挿入されるもの(retrotransposon or retroposon)がある。
- 挿入、組換えによって突然変異を引き起こすことがある。
- ヒトのゲノムの50%近くは転移因子であるが、大部分はもはや転移しない。
- Controlling elements, cassettes, roving genes, mobile genes, jumping genes, mobile genetic elements, 等とも呼ばれている。
- Selfish gene!

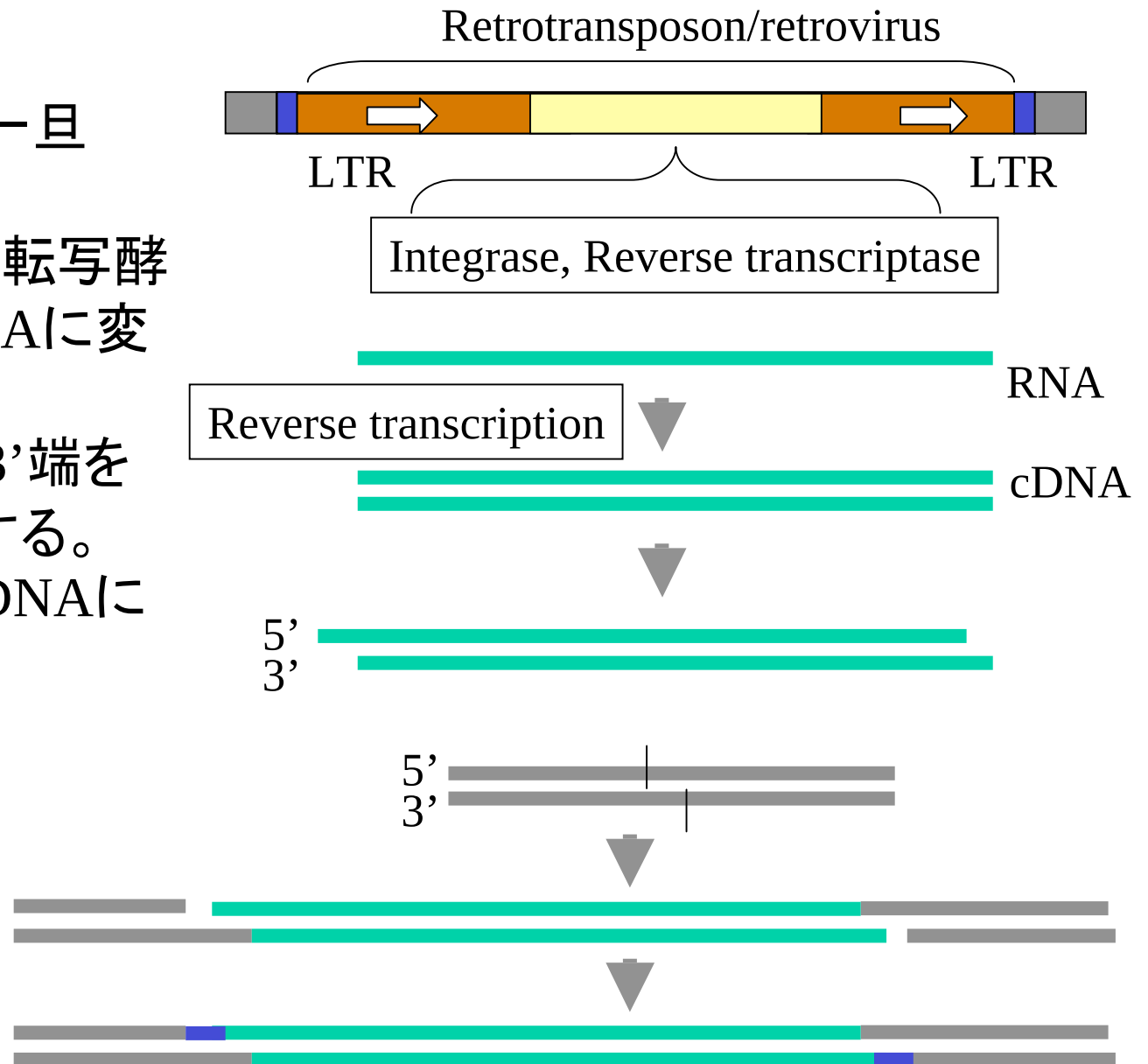
1.1 DNA transposon

- DNA transposonは、組換え認識部位である25~数百bpの逆位反復配列 (inverted repeat: IR) を両端に持つ。
- 因子内に組換えに必要な酵素 (transposase) を含む自律型 (autonomous) とIRだけを持つ非自律型 (non-autonomous) がある。
- 転移は「cut-and-paste」の仕組みで起こる。
- 転移が起こる箇所はtarget siteと呼ばれ、転移した両端にはtarget site duplicationが起こる。



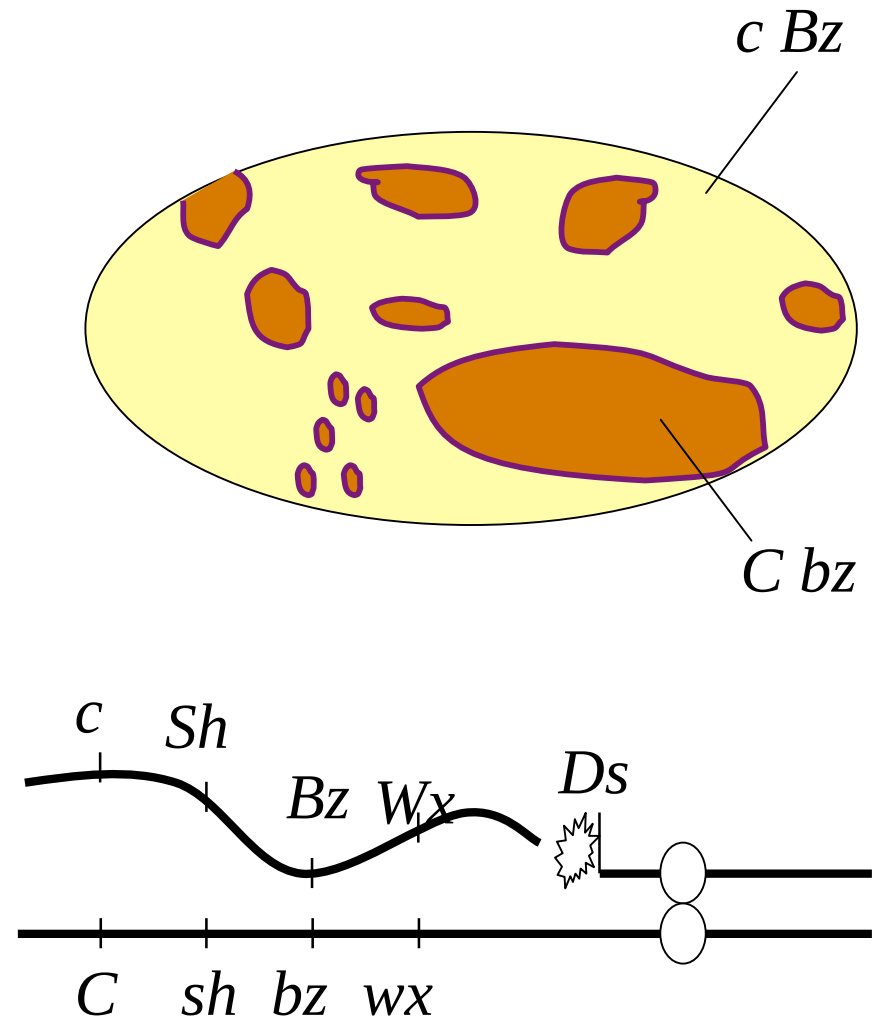
1.2 Viral-like retrotransposon

- Retrotransposonは、一旦RNAに転写される。
- 次に、そのRNAは逆転写酵素を用いて2重鎖DNAに変換される。
- IntegraseはcDNAの3'端を数ヌクレオチド切除する。
- IntegraseはホストのDNAにcDNAを挿入する。



2. トウモロコシの転移因子

- B. McClintockが1940年代に発見(1983 Nobel Prize受賞)。
- 染色体の切断を高頻度を起こす遺伝子 *Ds* (Dissociation) を発見。
- *Ds* の作用は別の遺伝子 *Ac* (Activator) に依存。
- *Ac*、*Ds* の遺伝子座は動いているようで、それらの染色体上の座位を決定することができなかった。



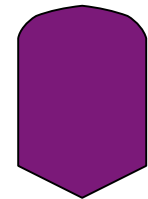
- 種子が無色の正常系統 ($cc\ dsds\ acac$) に有色の系統 ($CC\ DsDs\ Acac$) を交配すると、半分の子孫は完全な有色に、半分は斑入りに、1粒だけ不安定な斑入りになった。
- 有色は、 Ac がなく C 遺伝子を持つと考えられる。
- 斑入りは、 Ac と Ds の作用で、 C 遺伝子の座乗する染色体が欠失したと考えられる。
- 不安定な斑入りは胚発生の最初に $C \rightarrow c^u$ へ変化し、その後 $c^u \rightarrow C$ へ戻ったと考えられる。

$cc\ dsds\ acac$ (♀) x $CC\ DsDs\ Acac$



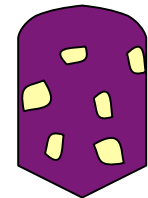
~1/2

$Cc\ Dsds\ acac$



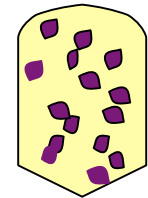
~1/2

~~$Cc\ Dsds\ Acac$~~



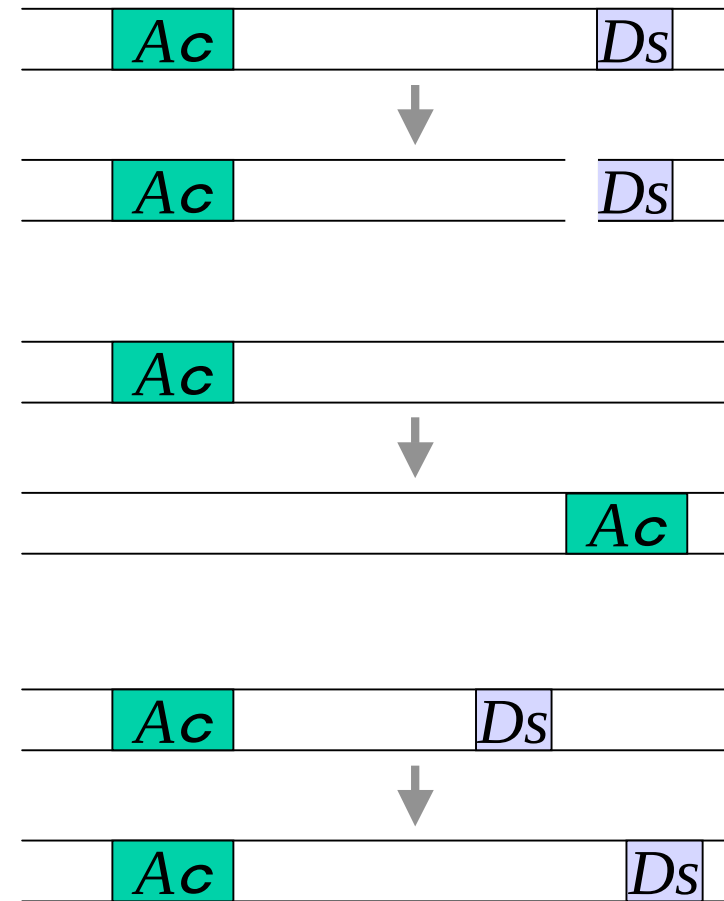
~1/4000

$c^uc\ Dsds\ Acac$



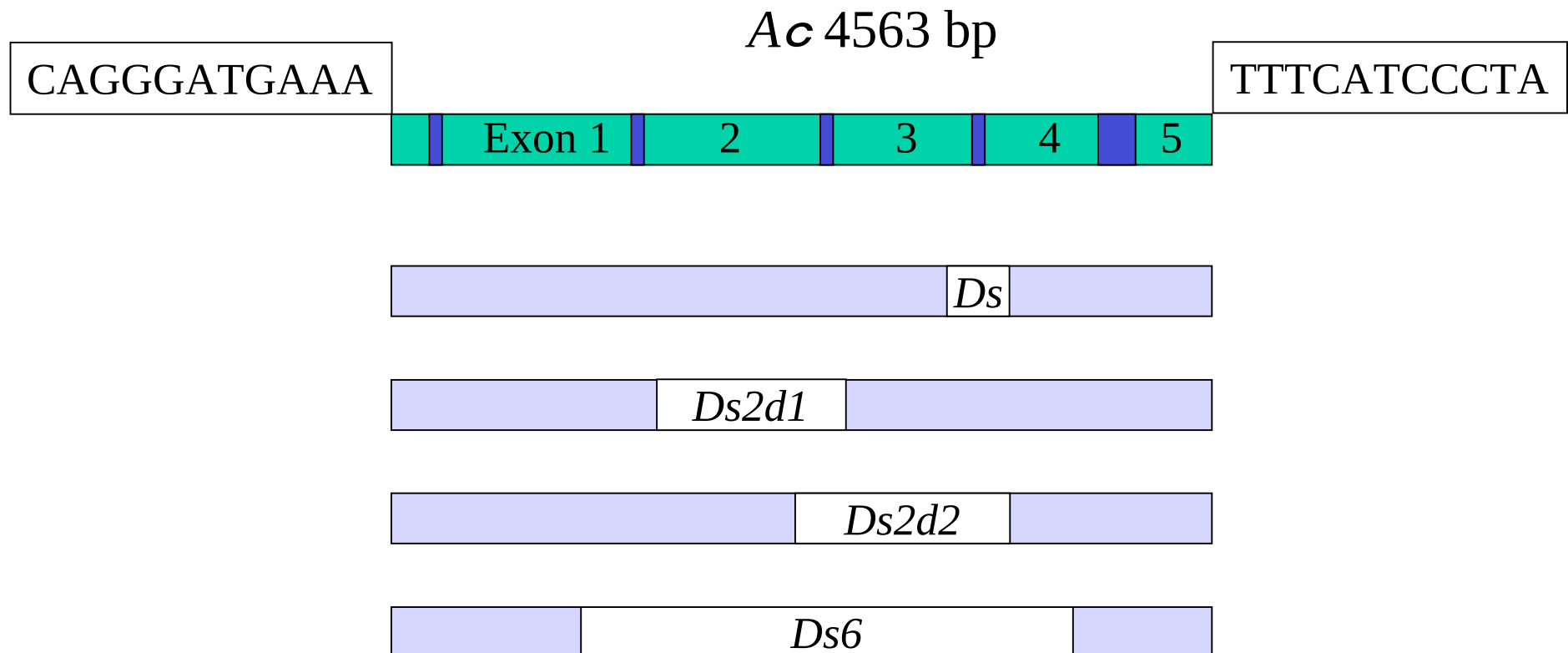
Ac-Ds systemの一般的作用

- 調節要素は、receptor element (*Ds*)とregulator gene (*Ac*)で構成されている。
- regulator geneはreceptor elementを標的遺伝子に挿入させたり、そこから抜け出させたりする。
- *Ac*は自らも標的遺伝子に挿入できる (autonomous) が、*Ds*は*Ac*の存在がなければ動くことができない(non-autonomous)。



Ac-Ds の分子構造

- *Ac* は両末端に逆位反復配列 (inverted repeat) を持つトランスポゾン。
- *Ds* は *Ac* の一部が欠損して、自身では転移できなくなっている。

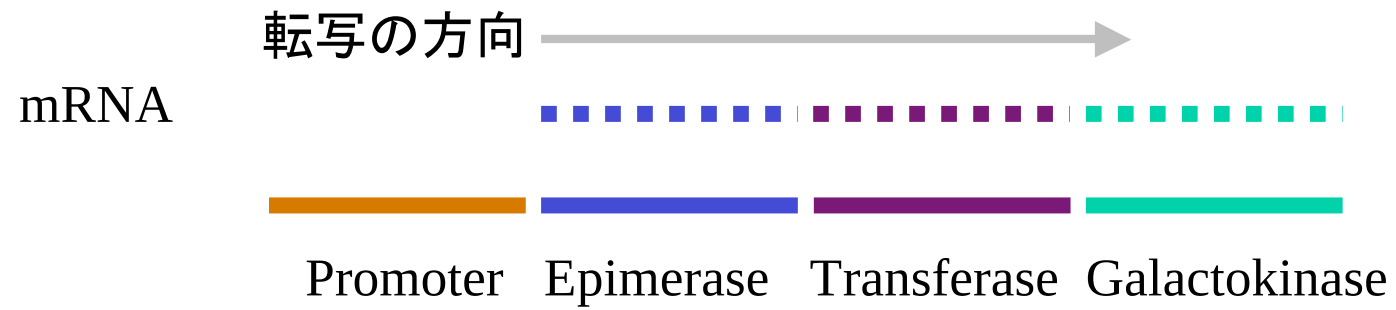


3. バクテリアの転移因子

3.1 挿入配列

- 大腸菌の突然変異の原因としガラクトース・オペロンで始めて発見された転移因子。
- この突然変異には極性がある、転写で下流(downstream)にある遺伝子は発現されなくなる。
- この突然変異は野性型に戻るが、突然変異誘発剤によっても復帰突然変異率は上昇しない。
- ∴この突然変異は欠失によるものでも、nonsense突然変異によるものでもなく、DNA断片の挿入が原因である。
- これをinsertion sequence (IS, 0.7~1.8 kb)といい、両端にinverted repeat (IR, 10~40 bp)を持ち、その間に転移に必要な酵素 transposaseの遺伝子を含む。
- バクテリアには異なるISが複数コピー存在する。

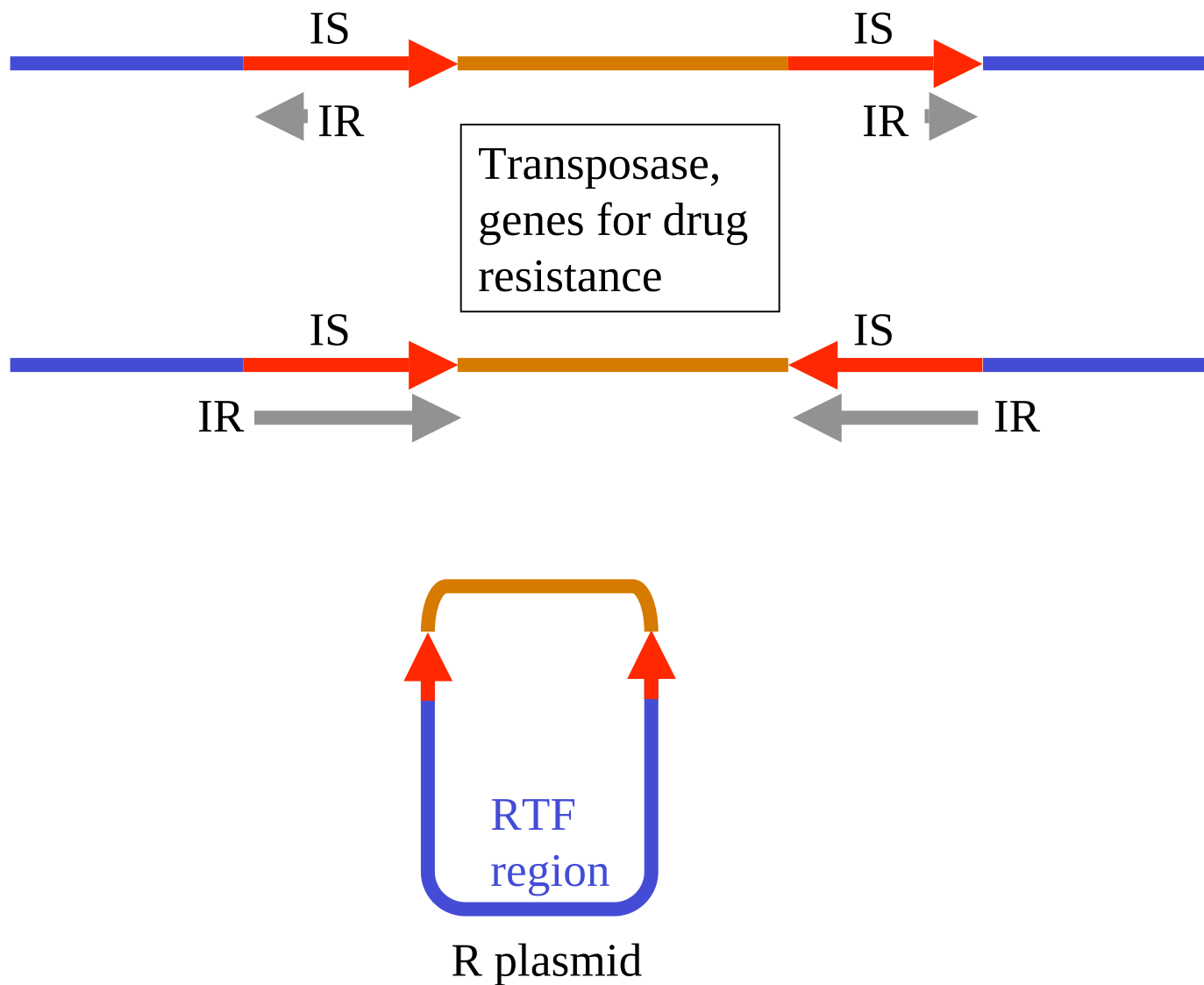
ガラクトース遺伝子 (*gal*)



3.2 R (resistance) plasmid

- 転移因子には、転移と無関係な抗生物質耐性遺伝子をIRの間に持つものがあり、transposonと呼ばれる。
- Transposonは両端にISを持ち、IS自体がIRとなる場合とISのIRがIRとなる場合がある。
- Transposonは、plasmidと呼ばれるバクテリアの染色体(DNA)以外の環状DNAに含まれ、このようなplasmid(R plasmid)は病原菌を抗生物質耐性にする。。
- Plasmidはバクテリアの染色体とは独立して複製し、一つの細胞に複数の異なる種類のplasmid複数コピー存在する。
- Plasmidには接合性のもの(F因子:細菌から細菌に移動できる)があり、transposonはF因子に転移することにより、細胞から細胞に移動する。
- Transposonはplasmidから別のplasmidやバクテリアのDNAに転移する。
- 異なる薬剤耐性遺伝子を持つR plasmid間の転移により、多剤耐性病原菌が生じる。

Transposonの構造



4. 転移因子による突然変異

- 転移因子の挿入はDNAの転写を妨げ、転移は欠失、重複や逆位を引き起こすので突然変異の原因になる。
- 転移因子の挿入による突然変異は、転移因子の転移により正常に戻る(復帰突然変異)ことがある。

waxy遺伝子座

