

S1-2

Molecular mechanism of transcriptional mutagenesis induced by DNA lesions

Isao Kuraoka

Graduate School of Engineering Science, Osaka University.

DNA as a carrier of genetic information is vulnerable to DNA-damaged agents of both endogenous and environmental origins. Induced DNA lesions interfere with essential DNA-dependent processes including replication, transcription, and cell cycle. The damage effects finally lead to mutations and/or cell death. Thus, DNA repair mechanisms that remove lesions from the damaged DNA are necessary to maintain genomic integrity.

To date, the majority of DNA repair and mutagenesis studies are based on the actions of DNA polymerases during the replication process. The presence of DNA lesions interferes not only with replication but also with transcription. Thus, understanding the behavior of RNA polymerase-transcription elongations on the transcribed strand containing DNA lesions is an important issue for estimation of an accurate risk on damaged DNA in living cells. Notably, the vast majority of cells living outside the artificial environment in growth factor-enriched media cannot continue to grow. The cells do not replicate their genome DNA, but transcribe a large number of their genes accurately to produce the necessary proteins for normal physiological processes.

Here, we will present the effects of DNA lesions on transcription elongation and propose the molecular mechanism of transcriptional mutagenesis induced by the DNA lesions. And the biological risk of mutagen with regard to RNA synthesizes will also be discussed.

損傷DNAを鋳型にしたRNA伸長反応と変異の分子メカニズム

倉岡 功

大阪大学大学院 基礎工学研究科

DNAは遺伝情報を担う重要な物質であり、生命が正常に営まれるためには安定にDNAを維持しなければならない。しかしDNAは放射線、紫外線、化学物質などの外的要因、および細胞の代謝過程で発生する活性酸素などの内的要因により絶えず損傷を受けている。これらのDNA損傷は、細胞死や突然変異を誘発し、ひいては老化・がん化等の原因になる。ヒトを含めた全ての生物はこれらのDNA損傷を修復することのできる多様なDNA修復機構をもっている。

現在まで、DNA修復と突然変異に関する研究の大半は複製におけるDNAポリメラーゼの機能に基づいている。DNA損傷は複製だけでなく転写も阻害する。それゆえ、細胞内でのDNA損傷の危険性を正確に知るために、突然変異や環境中の発がん性物質から生成するDNA損傷に対する転写伸長反応複合体の働きを知ることは重要である。特に、成長因子が豊富に入った人工培地以外では細胞は成長し続けることができない。そのような細胞はゲノムDNAを複製しないが、生体内の活動に必要なたんぱく質を供給するために正確に遺伝子を転写する必要がある。

今回、我々は転写伸長反応にDNA損傷が与える影響およびその損傷により生じる転写変異の分子機構について発表する。また転写におけるDNA損傷のリスク評価を考えたい。