

「きょうだい」はなぜ違う?  
～生物多様性を生み出す遺伝のメカニズム～

静岡大学理学部 山本 歩

# 遺伝情報とは？

遺伝情報の読み出し

DNA ⇒ タンパク質 ⇒ 機能発現

遺伝情報 ≠ タンパク質の情報

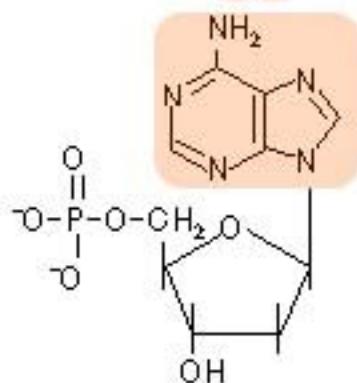
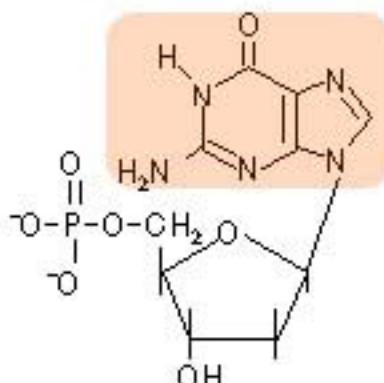
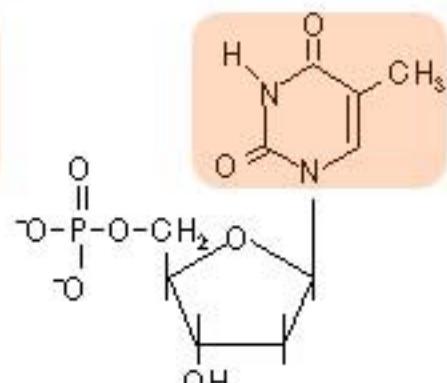
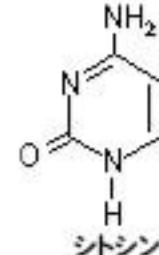
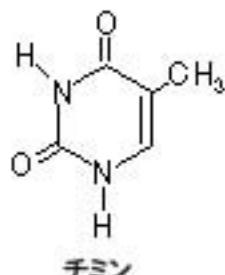
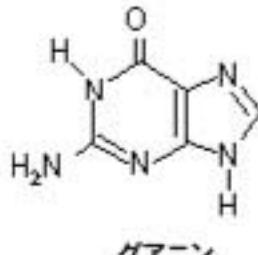
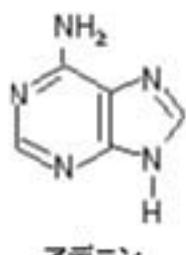
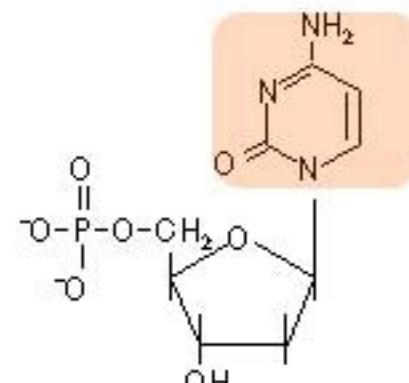


遺伝子：  
1つのタンパク質をコードしているDNA領域

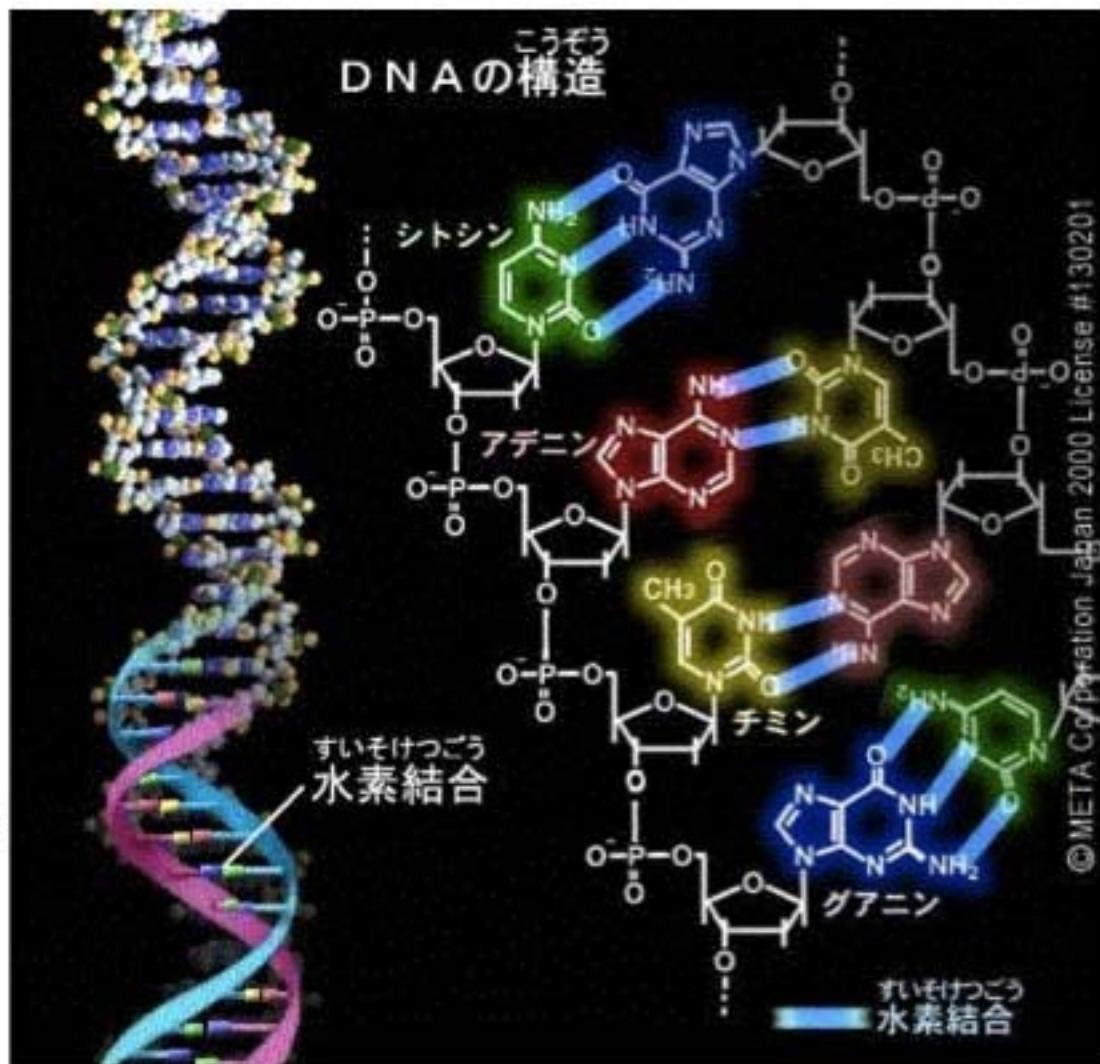
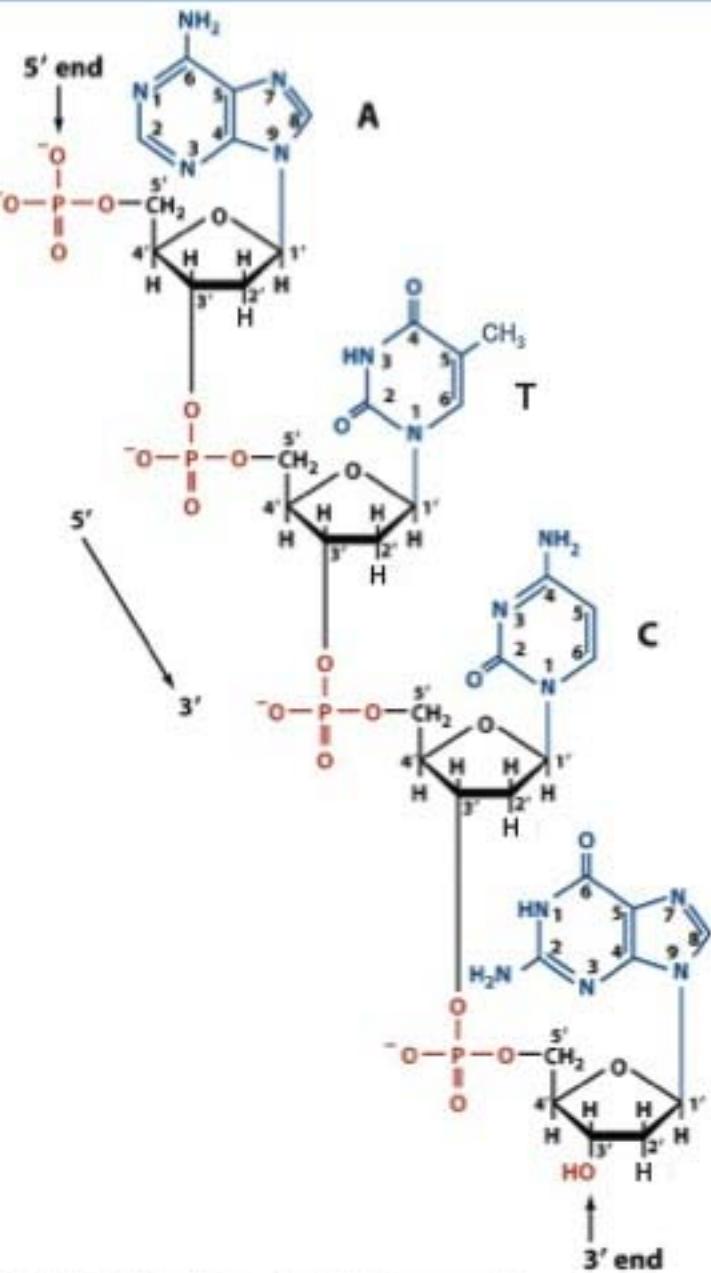
## DNA: デオキシリボ核酸

**A**

塩基

**G****T****C**

# DNA二重らせん構造



© METACORE Corporation Japan 2000 License #130201

# 人の遺伝情報の量

「一倍体分の量」

全塩基数: ~31億塩基対 ( $\sim 3.1 \times 10^9$ )

全遺伝子数: ~2万1千個 ( $\sim 2.1 \times 10^4$ )

平均遺伝子長: ~1,400塩基対

全遺伝子の塩基対数: ~3百万塩基対

$$(2.1 \times 10^4 \times 1,400 = 2.9 \times 10^7)$$

ハエの遺伝情報

全DNA数: ~1.7億塩基対

全遺伝子数: ~1万4千個

塩基多様性(差異)の頻度: ~2,000 塩基に1つ<sup>(1)</sup>



個人差の原因

<sup>(1)</sup>Nature (2001) 409: 928-33

# 生物の二つの細胞分裂の様式

## 体細胞分裂

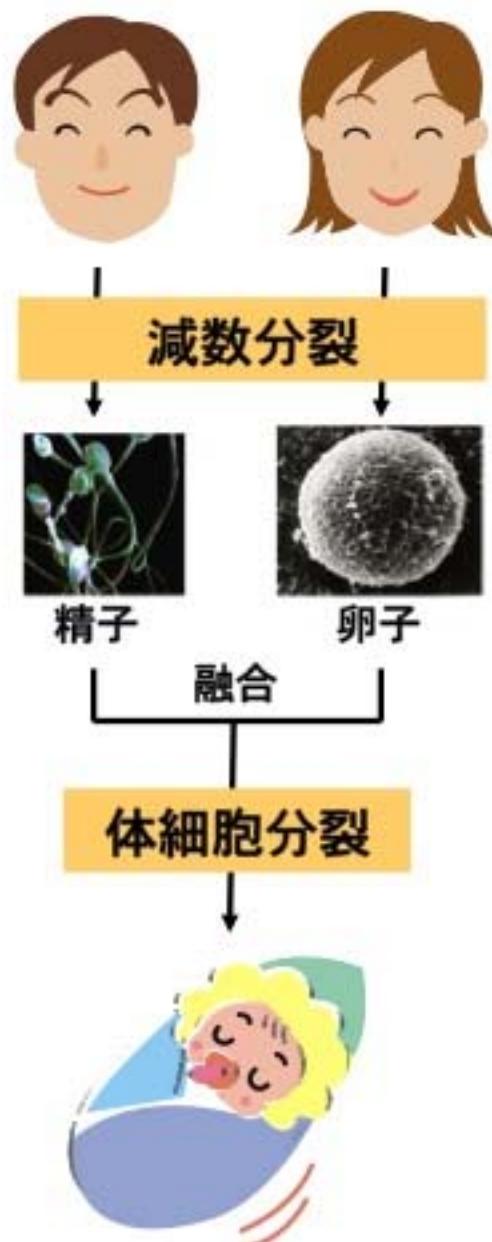
細胞増殖・分化における分裂

- DNAの正確な複製
- DNA量不变

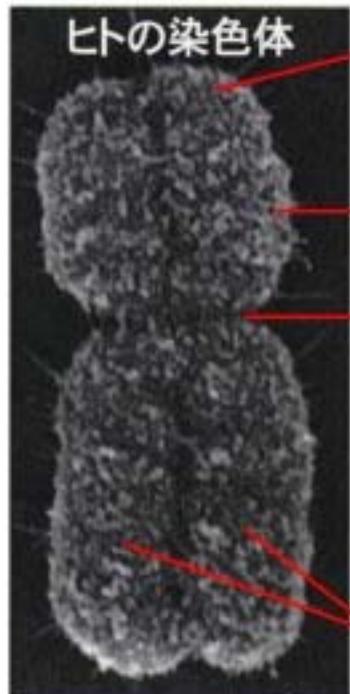
## 減数分裂

配偶子(精子や卵子)形成における分裂

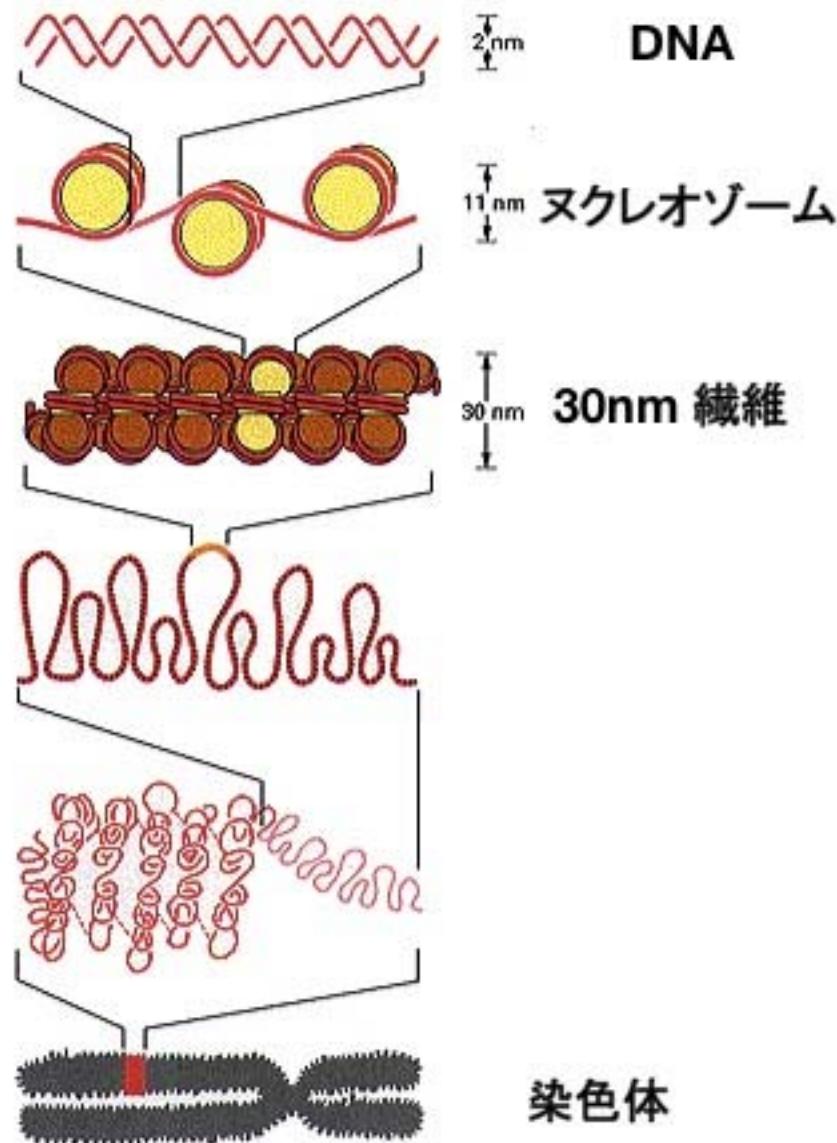
- DNAの正確な複製
- DNA量半減
- DNAのつなぎかえ(組み換え)



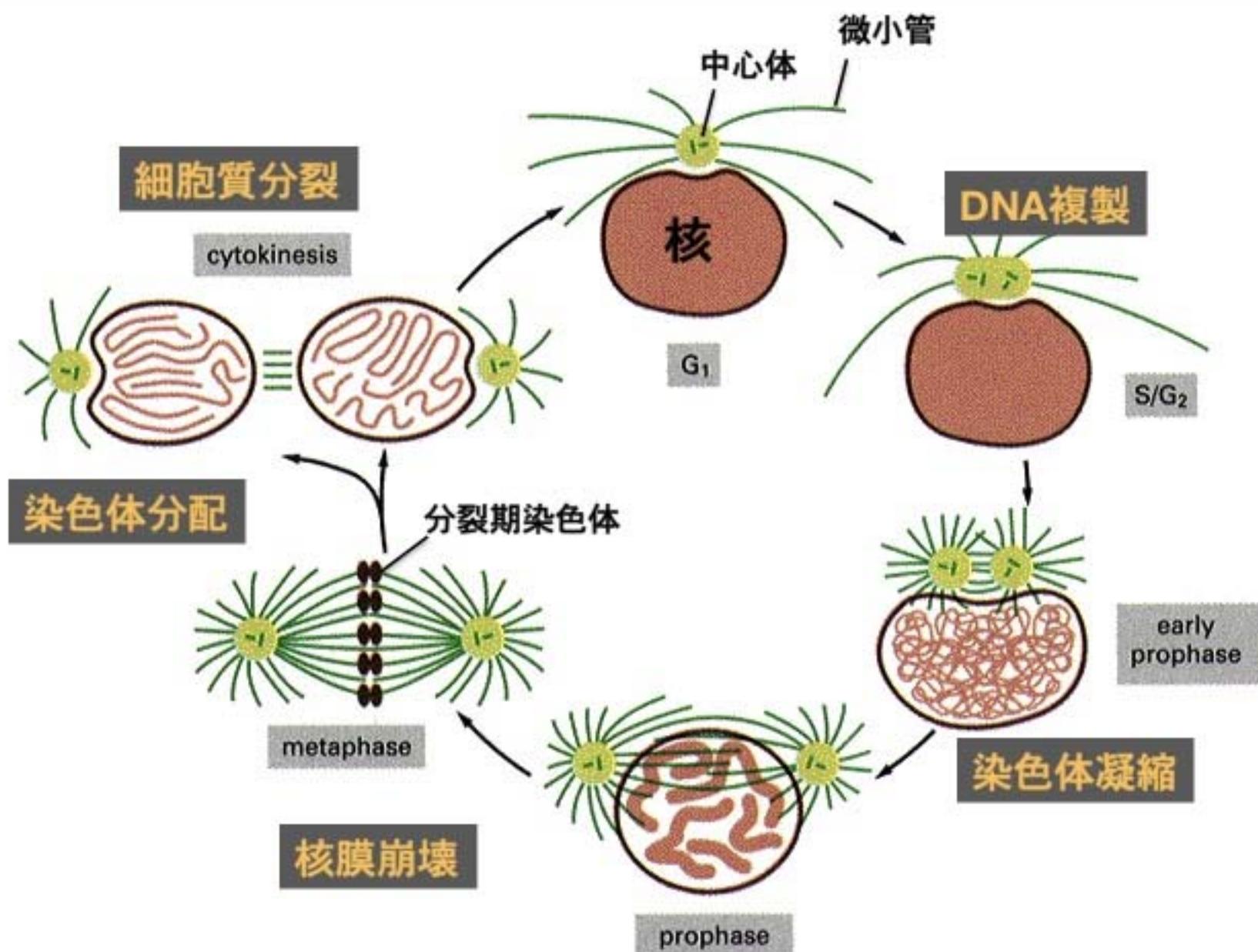
# 染色体



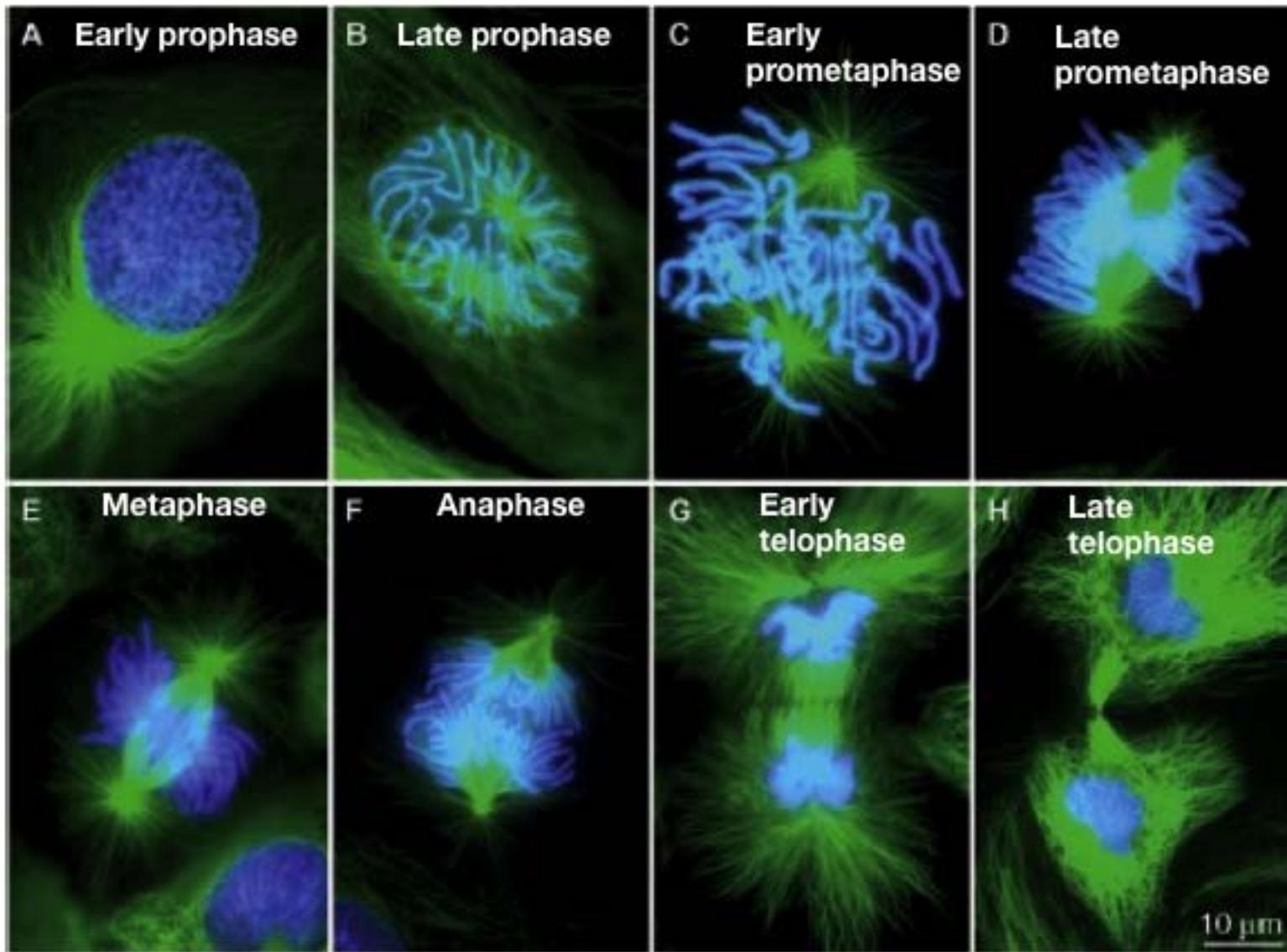
ヒトの染色体  
テロメア (telomere)  
腕部 (arm)  
セントロメア (centromere)  
姉妹染色分体 (sister chromatid)



# 細胞分裂(体細胞分裂)におけるDNAの変化



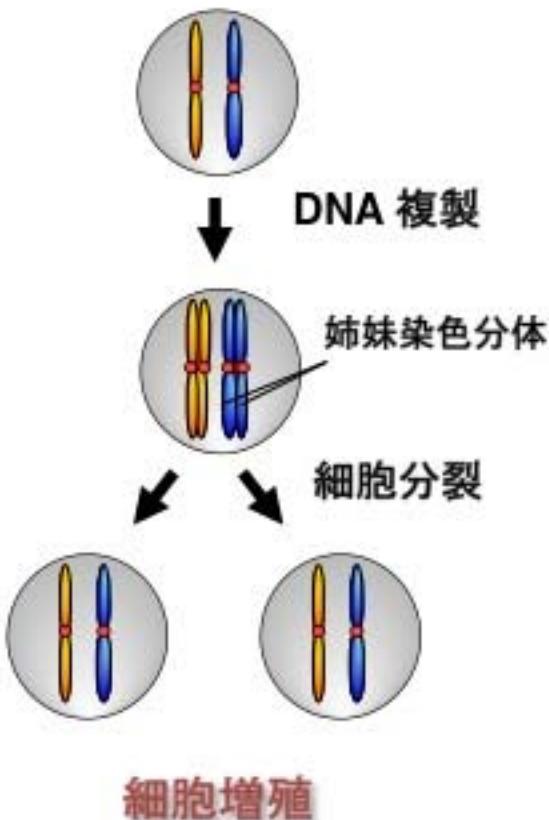
# 細胞増殖における染色体の分配



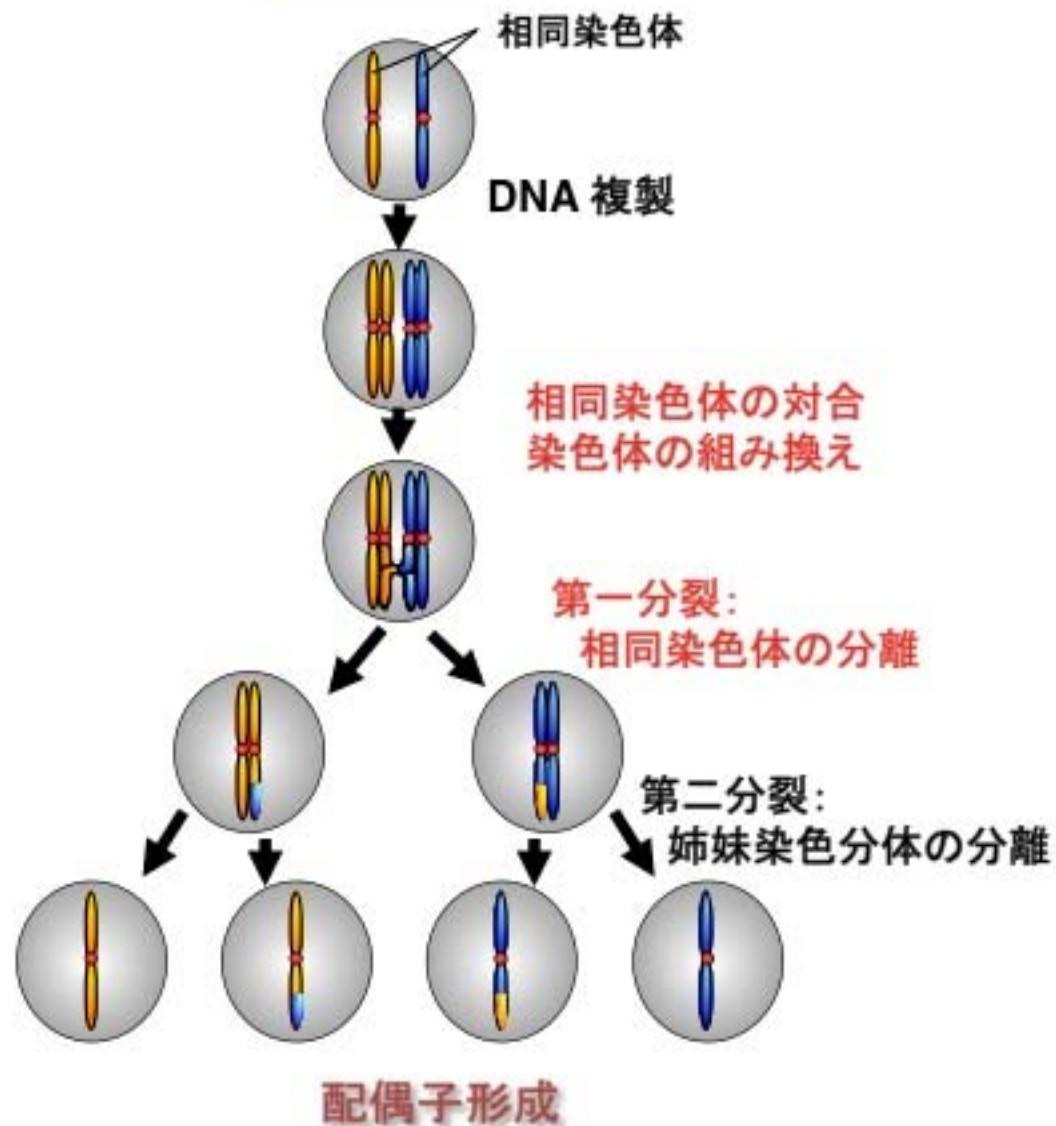
イモリの肺細胞の分裂 (Rieder and Khodjakov. *Science*. 2003)

# 体細胞分裂と減数分裂の違い

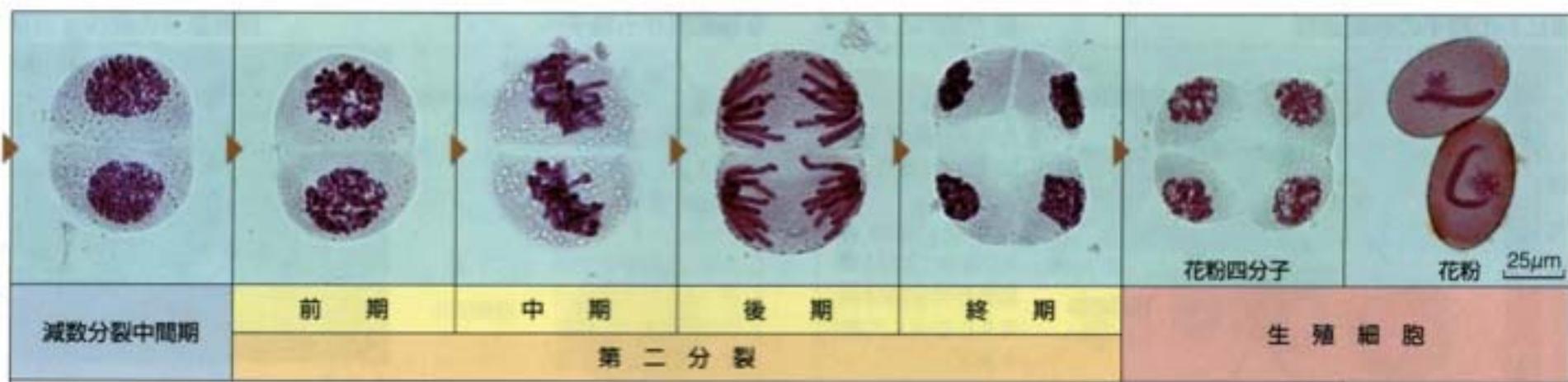
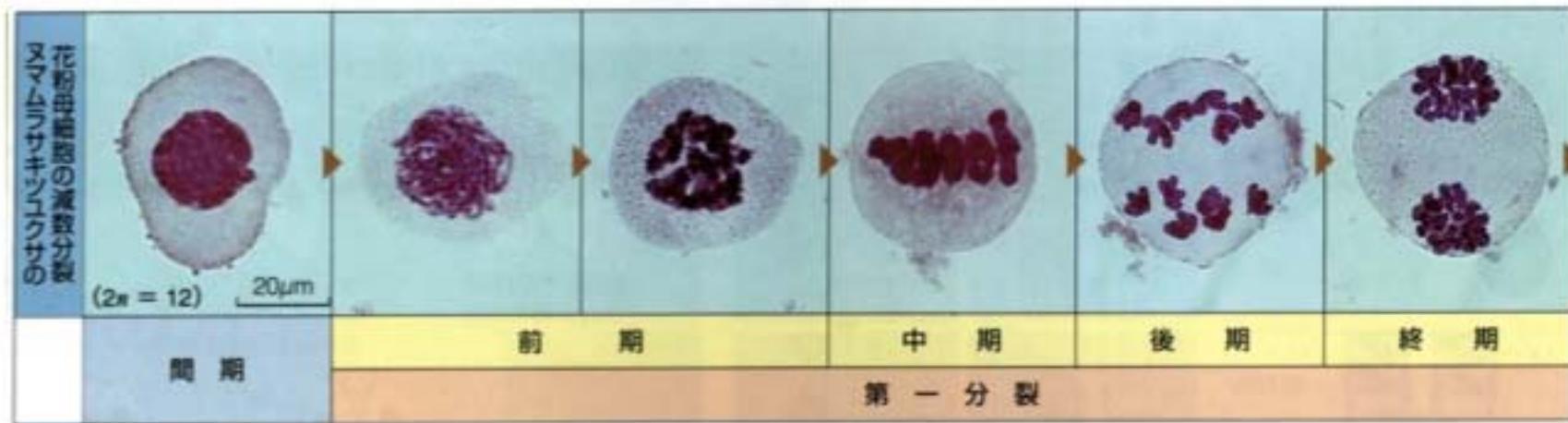
## 体細胞分裂



## 減数分裂



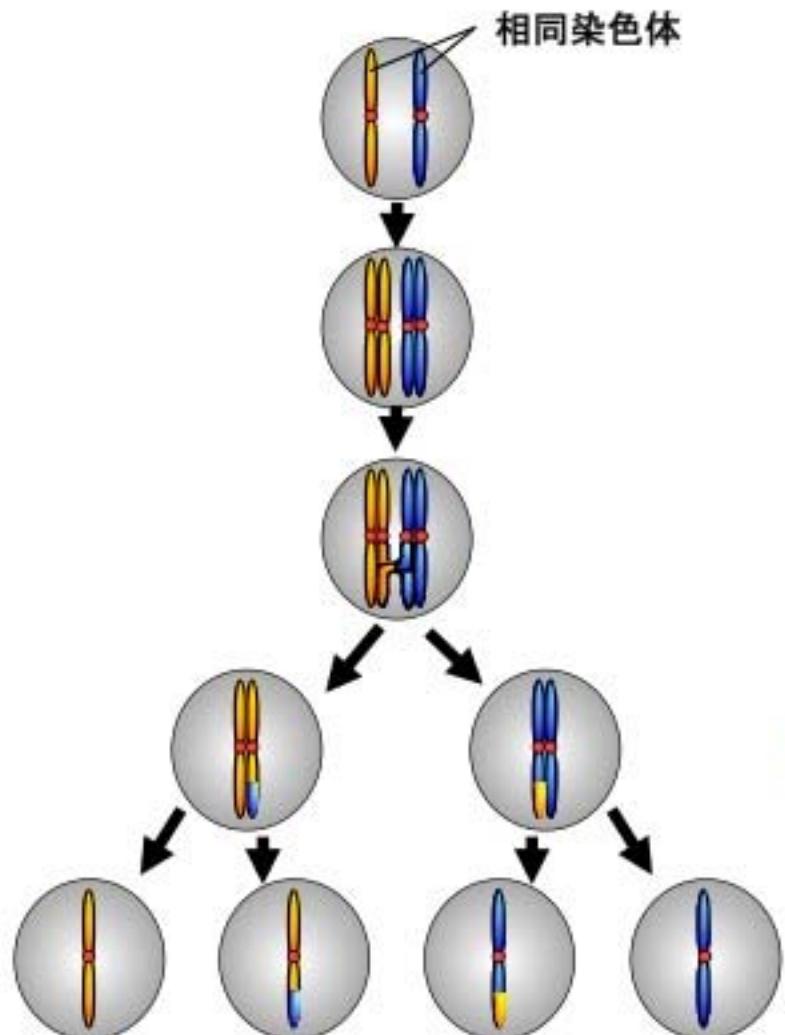
# ヌマムラサキツユクサの減数分裂



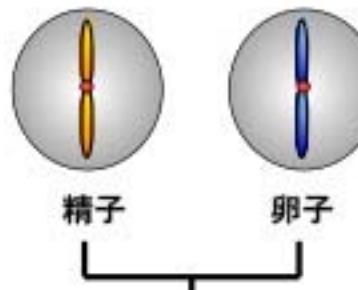
(フォトサイエンス生物図録・数研出版)

# 減数分裂によるゲノム(DNA)の恒常性維持と多様性創出

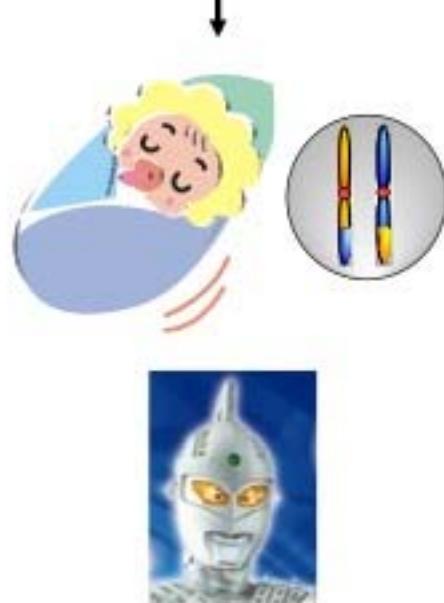
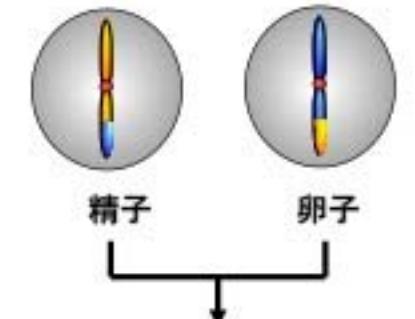
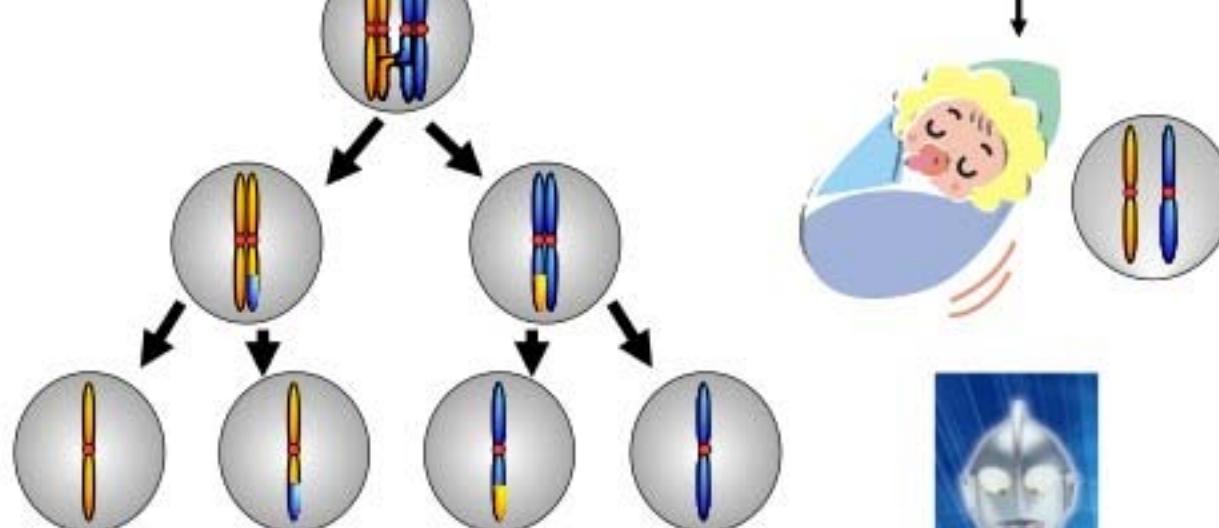
## 減数分裂



ゲノム量の半減  
⇒ 恒常性



ゲノムの組み換え  
⇒ 多様性



# ダウン症



## (1) 症状

知的障害

先天性心疾患

顔の中心部の成長不良

低身長、肥満などの特徴

## (2) 原因

減数分裂における染色体の分配異常

⇒ 染色体数3本(トリソミー)

# 染色体数異常の発生原因

## (1)トリソミーの原因

女性の減数分裂中の染色体分配異常

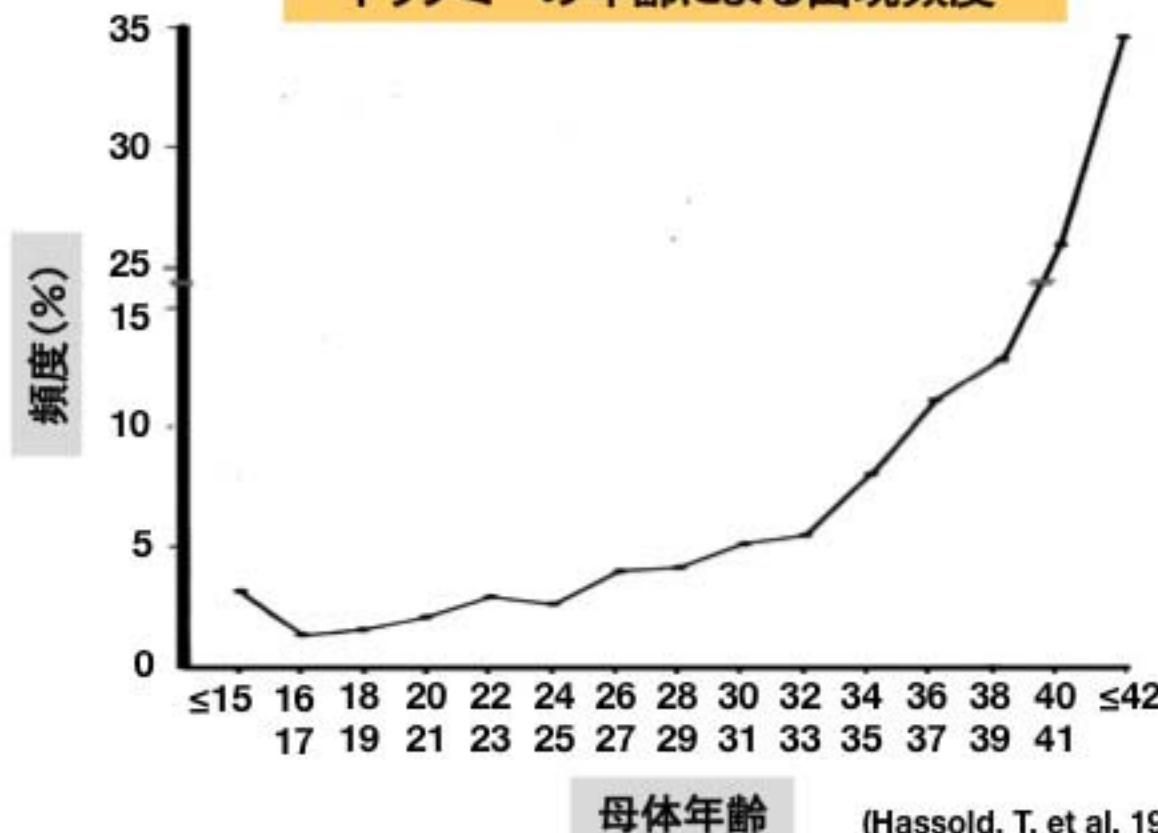
## (2)年齢の影響

高齢出産ほど異常が発生しやすい

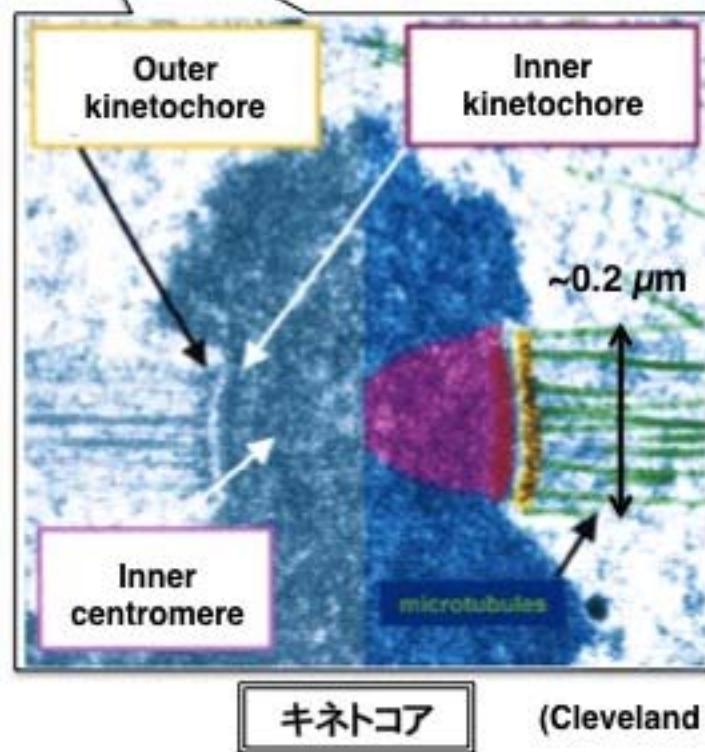
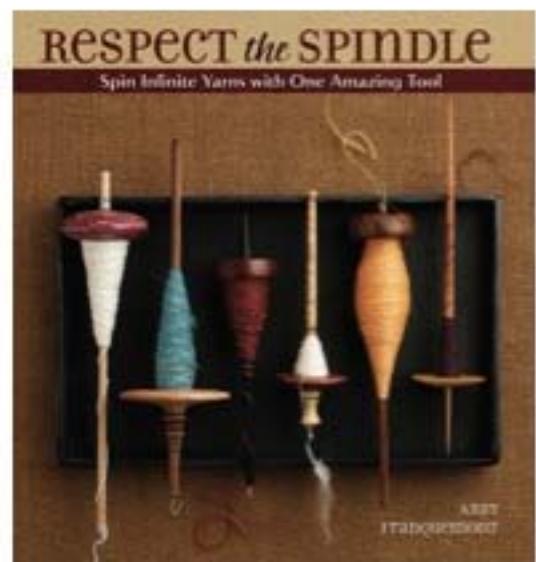
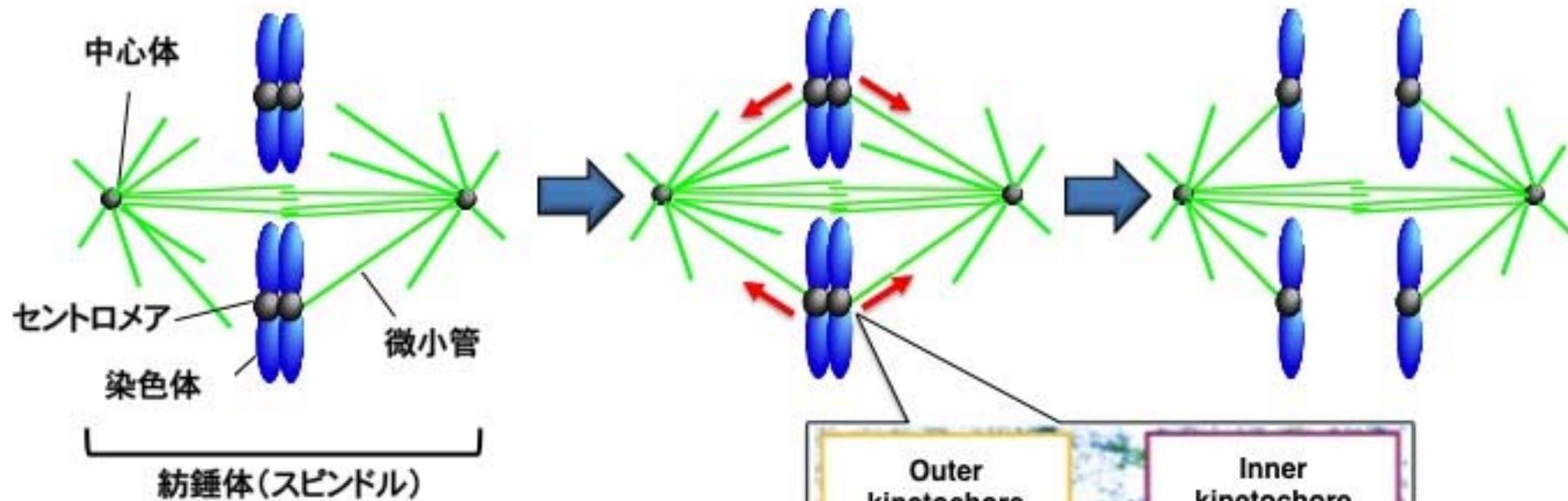


染色体数の多い卵子の形成

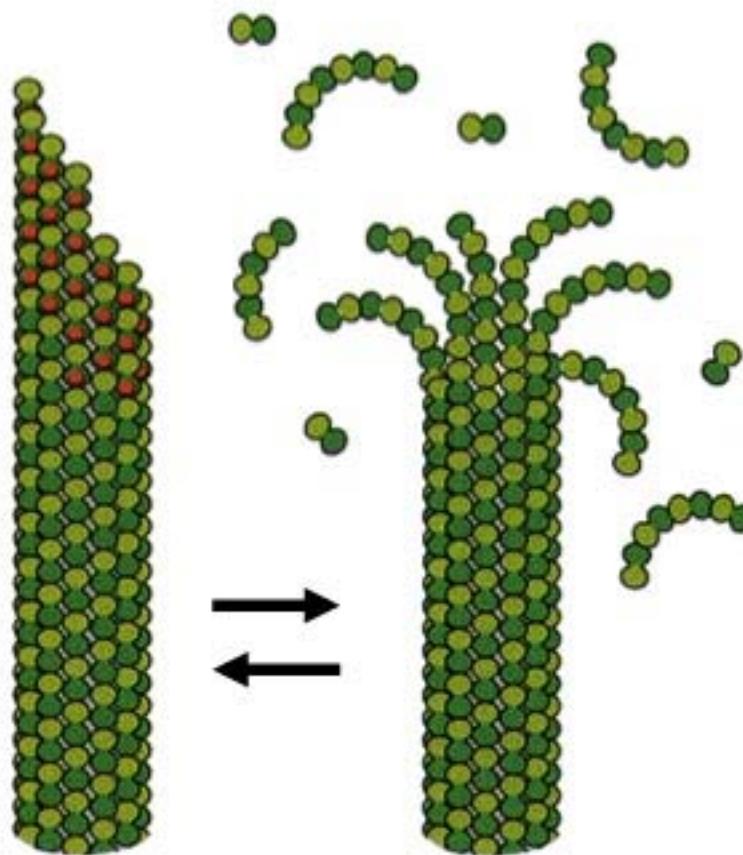
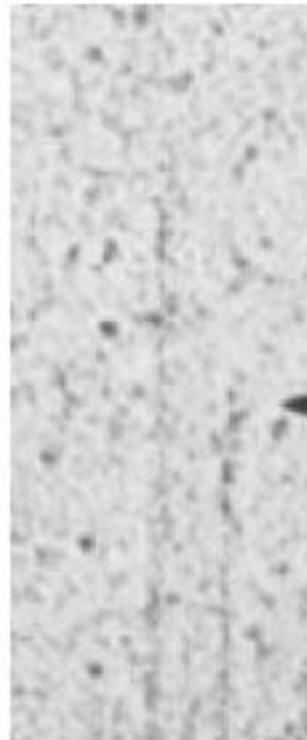
トリソミーの年齢による出現頻度



# 染色体分配機構

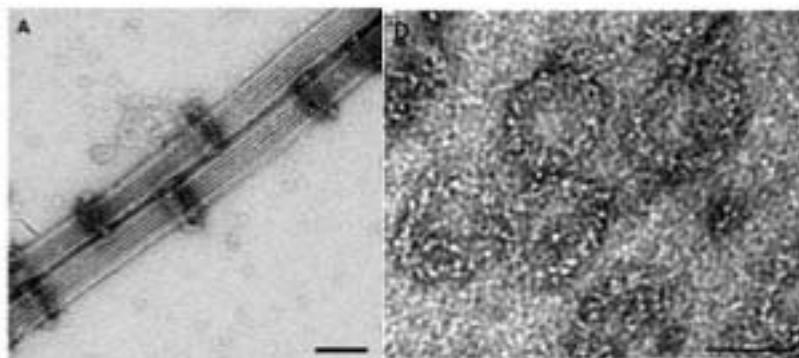


# 微小管端の形状

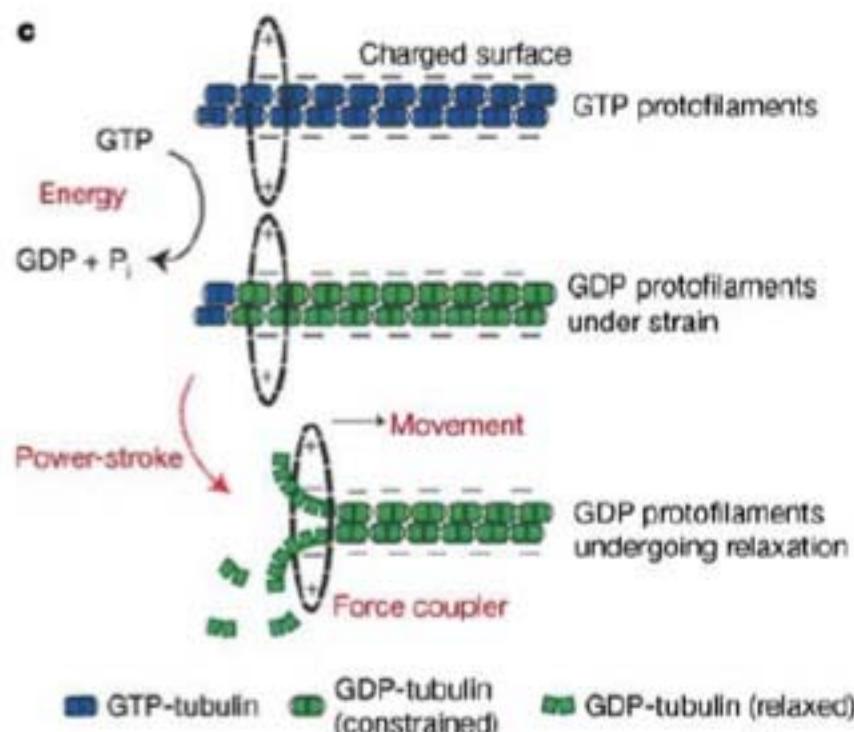
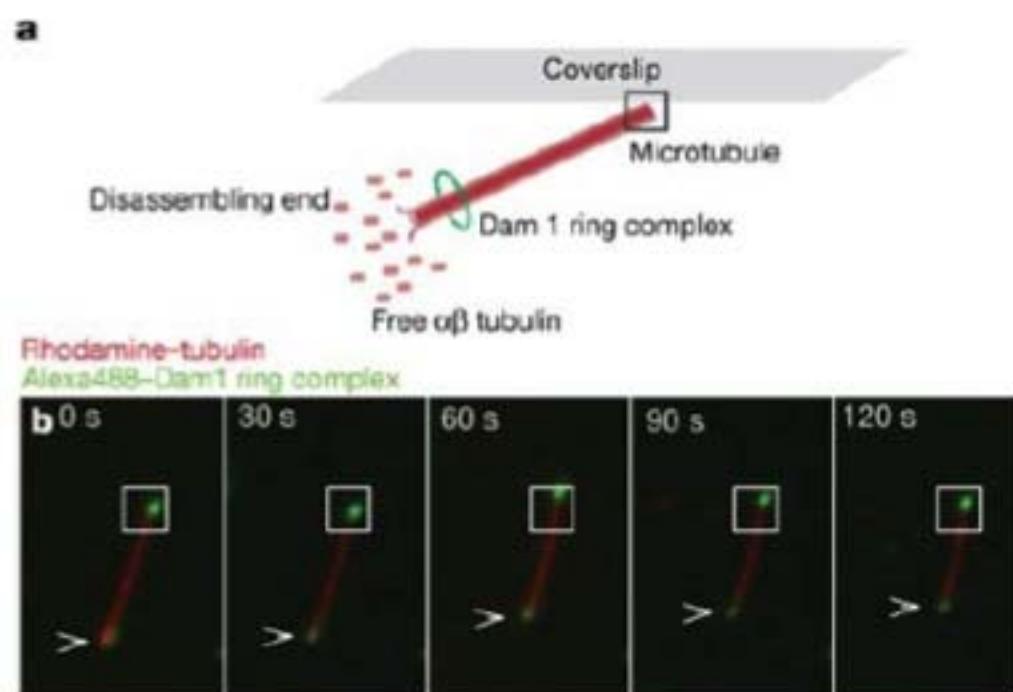


# キネトコア構成因子: Dam1/DASH複合体

- 内径~35 nmのリング構造を形成。
- 短縮する微小管端に結合して移動。



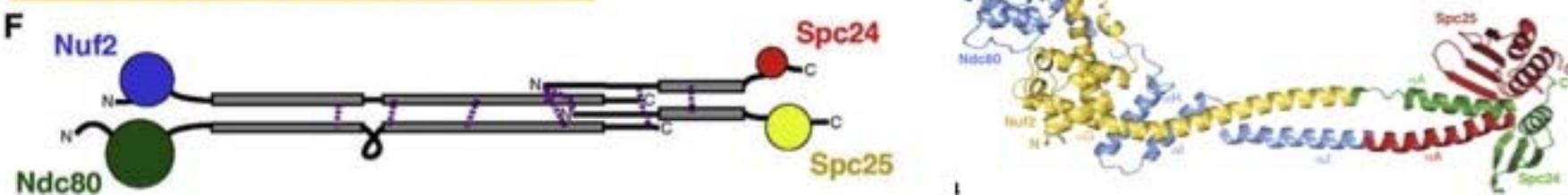
(Westermann et al. *Mol. Cell.* 2005)



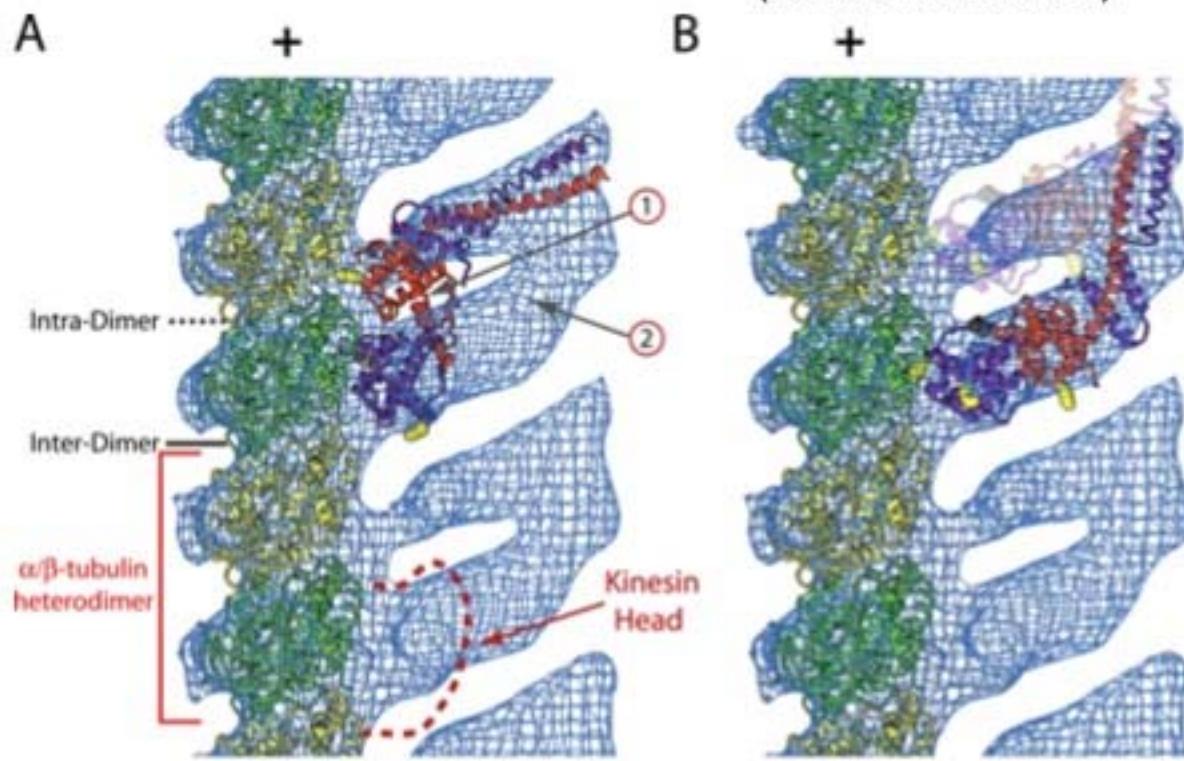
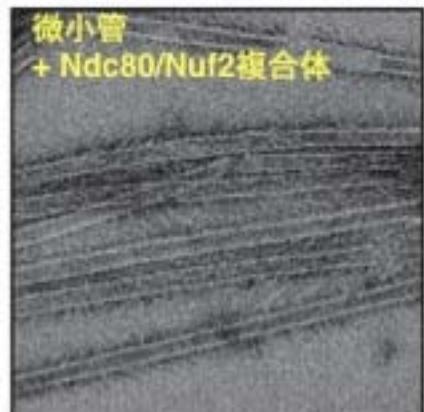
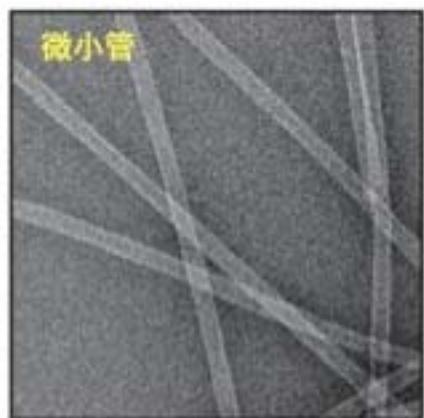
(Westermann et al. *Nature*. 2006)

# キネトコア構成因子:Ndc80/Nuf2複合体

## Ndc80/Nuf2複合体の構造

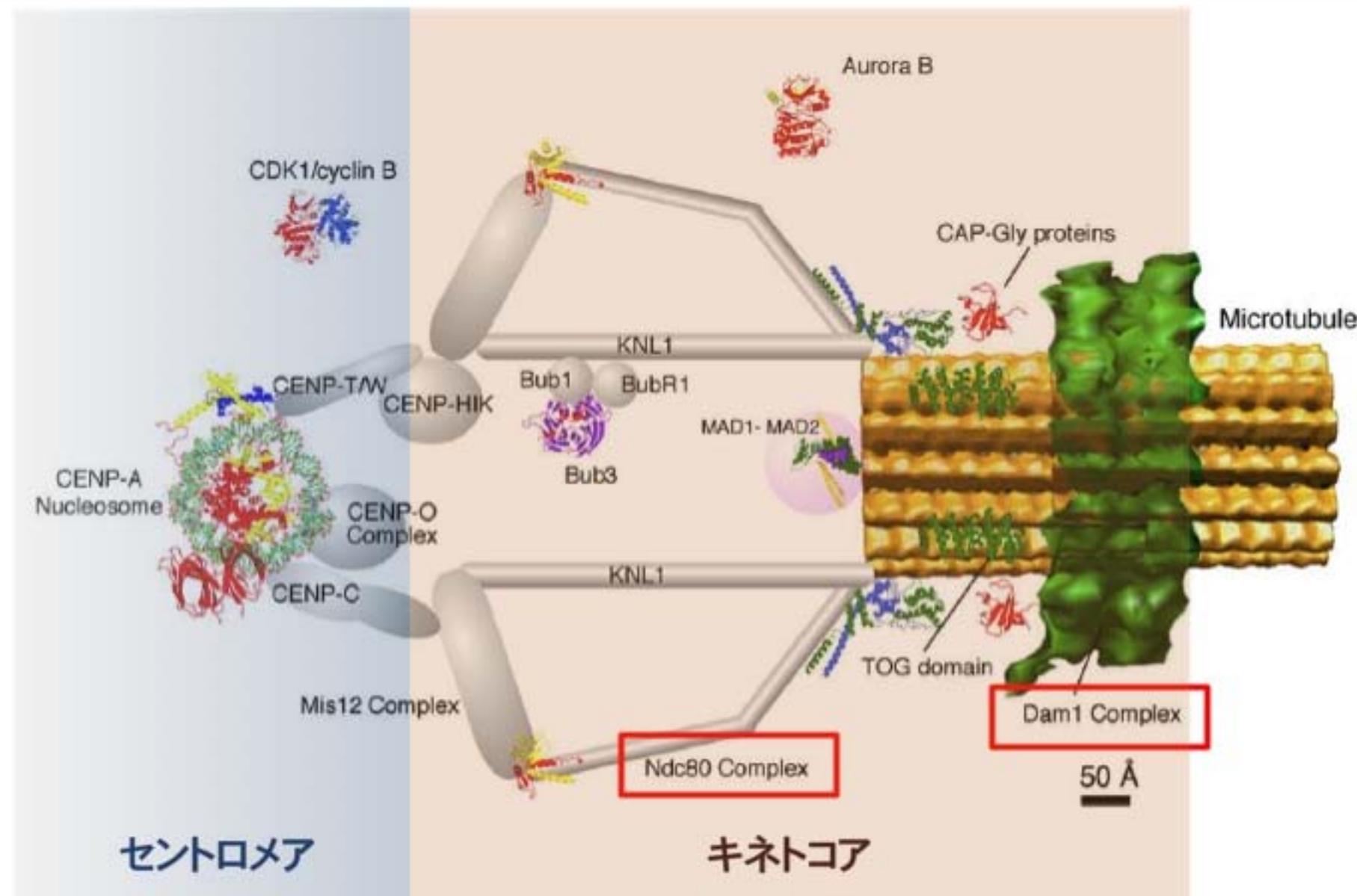


## 微小管との結合



(Wilson-Kubalek et al. *JCB*. 2008)

# 動原体と微小管の結合の分子機構

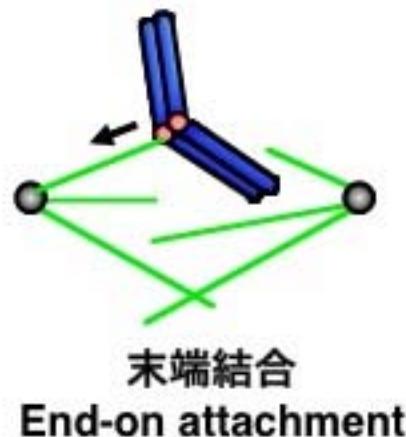
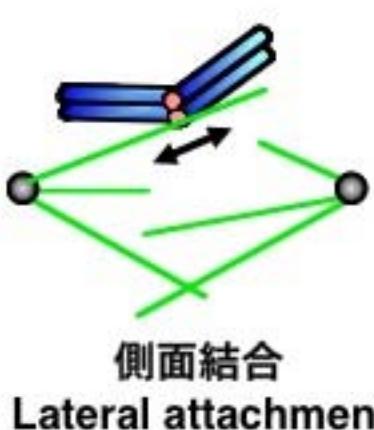


セントロメア

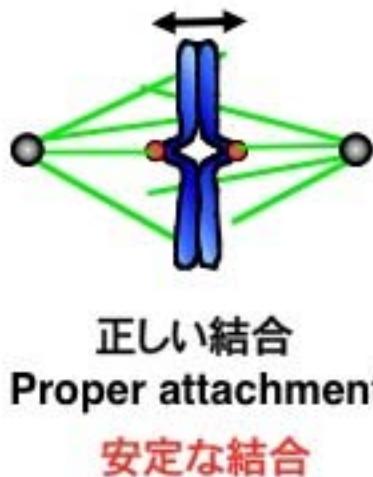
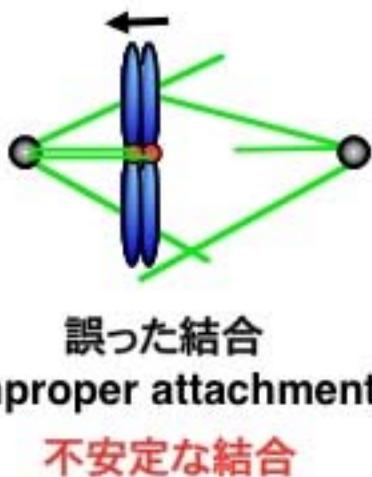
キネトコア

# 微小管と染色体との結合形成機構

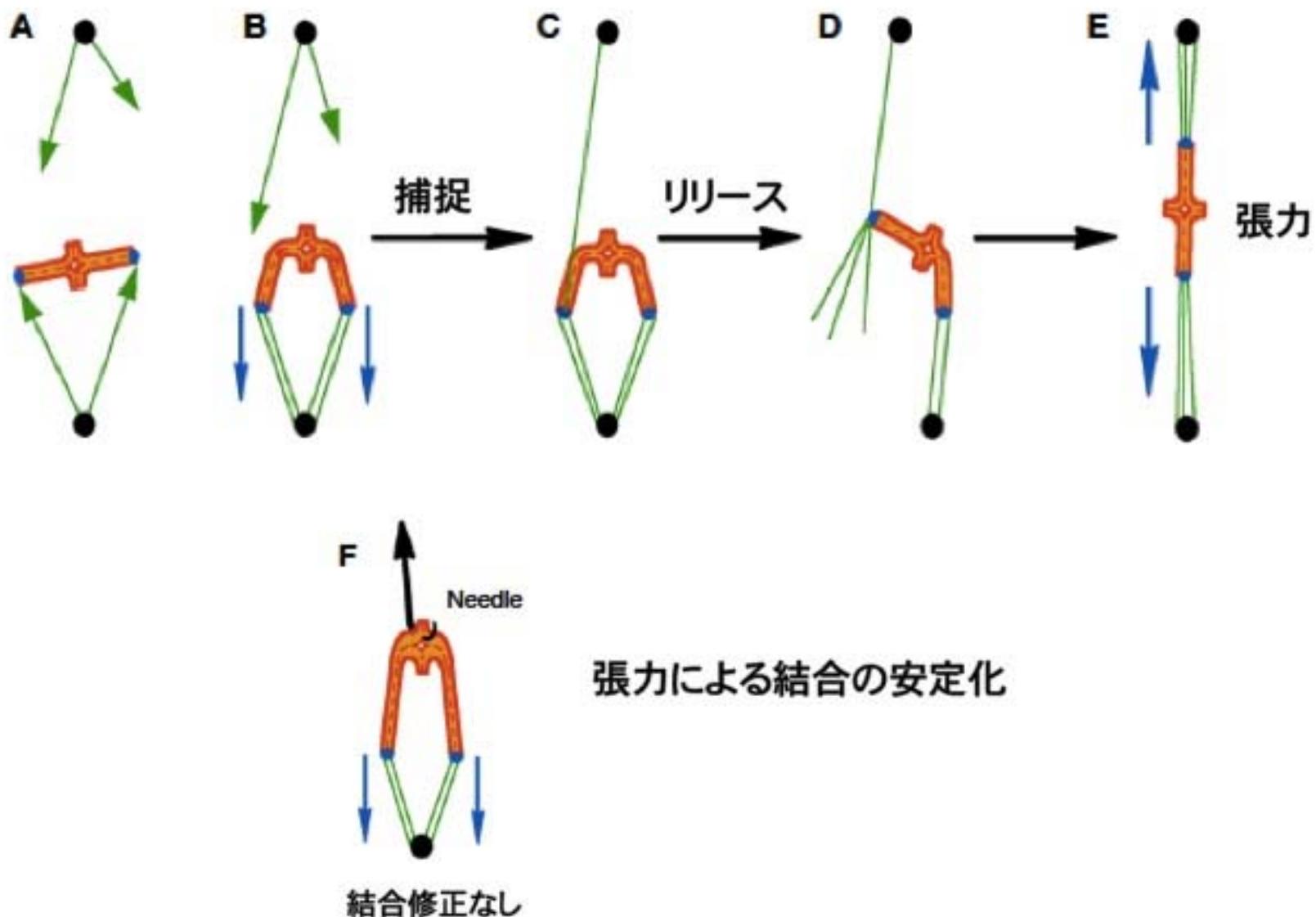
## キネトコアの捕捉(Capture)



## 結合修正(Error correction) と結合の安定化(stabilization)

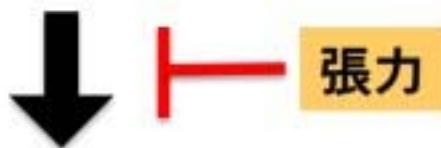


# 張力による微小管とキネトコアとの結合の安定化

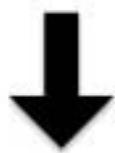


# 張力による結合安定化のメカニズム

Auroraキナーゼ



Dam1, Ndc80のリン酸化

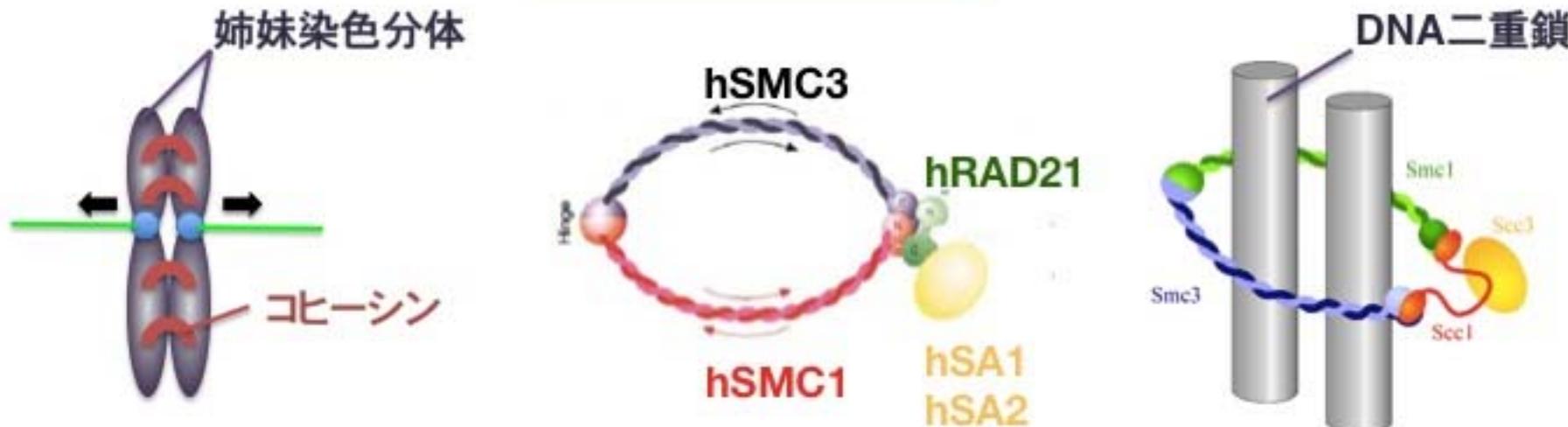


Dam1複合体とNdc80複合体の微小管からの脱離

# 姉妹染色分体の結合形成因子

コヒーチン: 姉妹染色分体の結合維持に必要なタンパク質複合体

⇒ 張力発生に必要。



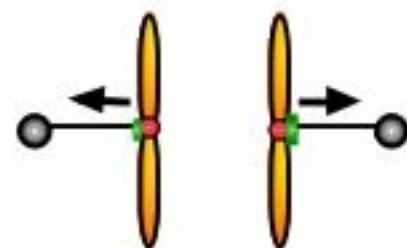
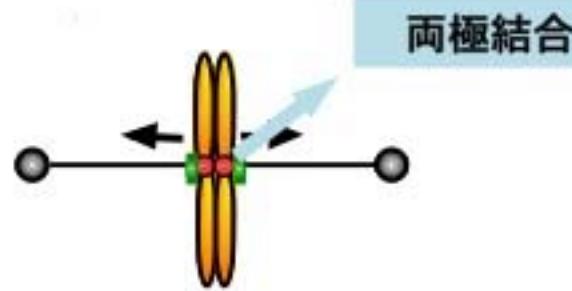
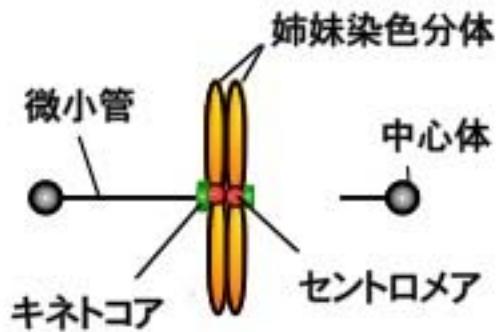
(Haering, *Science*. 2004)

いろいろな生物におけるコヒーチン

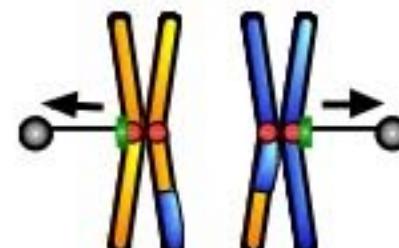
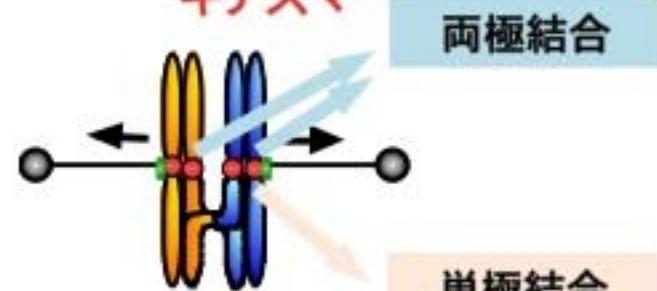
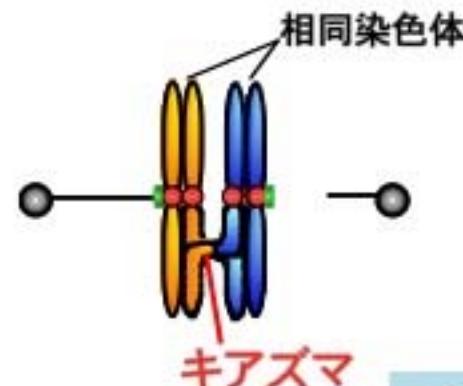
	ヒト	ハエ	酵母
サブユニット			
SMC1	hSMC1 $\alpha$	DmSMC1	Smc1
SMC3	hSMC3	DmSMC3/Cap	Smc3
non-SMC	hRAD21	DmRAD21	Scc1/Mcd1
non-SMC	hSA1 and hSA2	DmSA	Scc3

# 体細胞分裂と減数第一分裂の違い

## 体細胞分裂

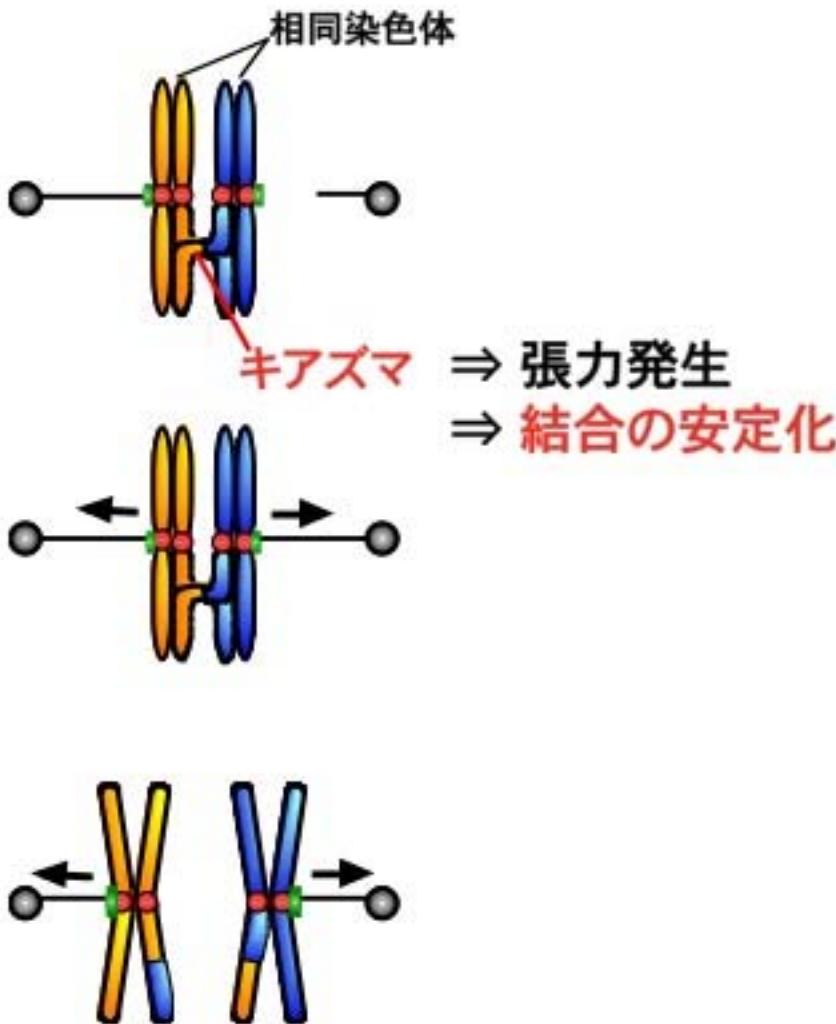


## 減数第一分裂



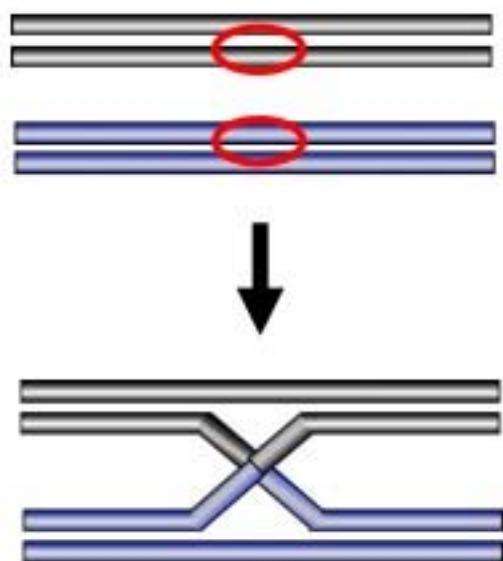
# キアズマの働き

## 減数第一分裂

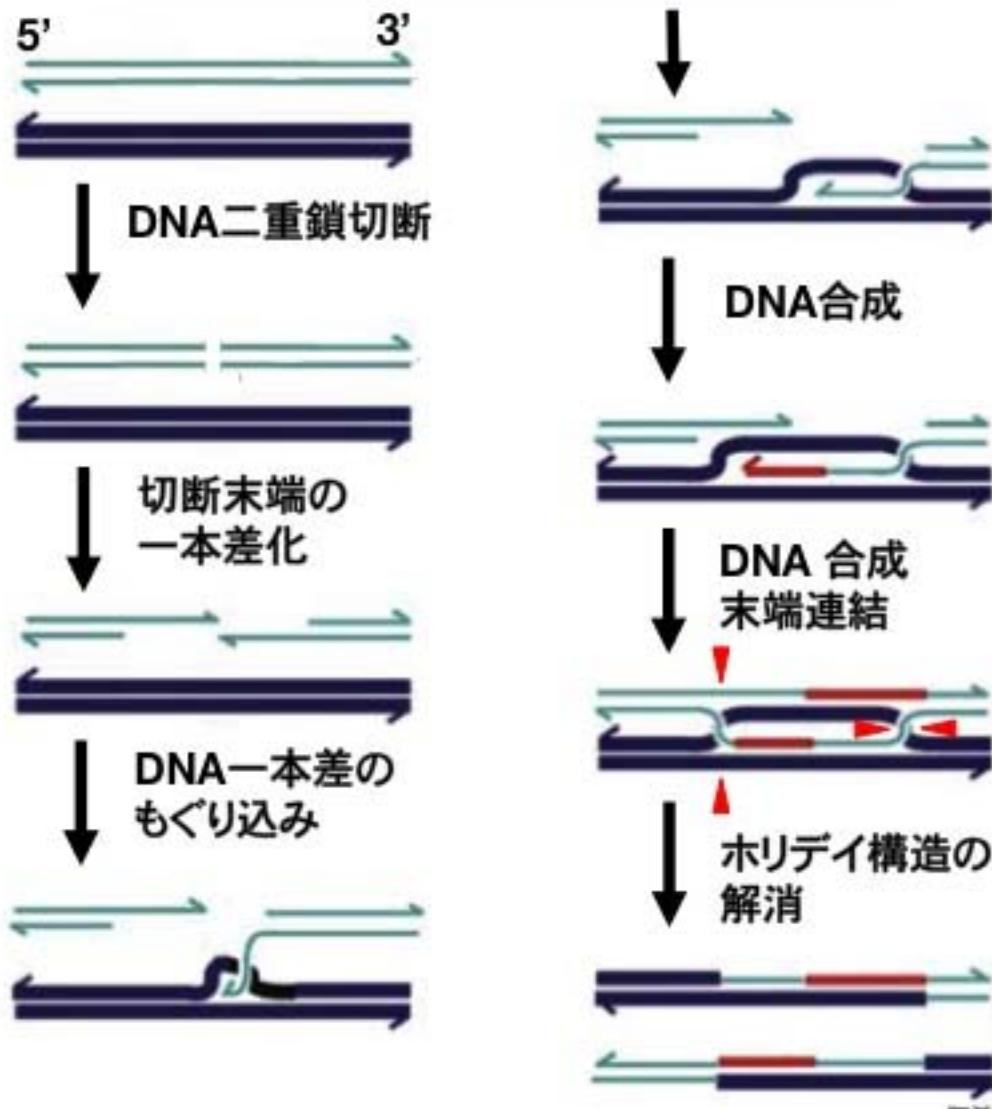


# 交叉組み換えおよびキアズマの形成機構

相同染色体

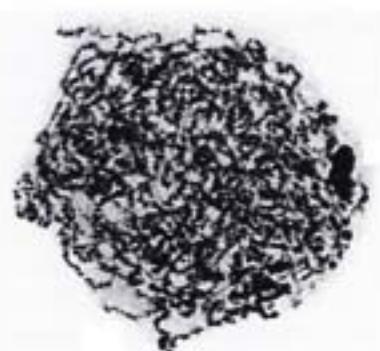


## 交叉組み換え



# 減数分裂前期における染色体の変化

レプトテン期



接合糸期初期

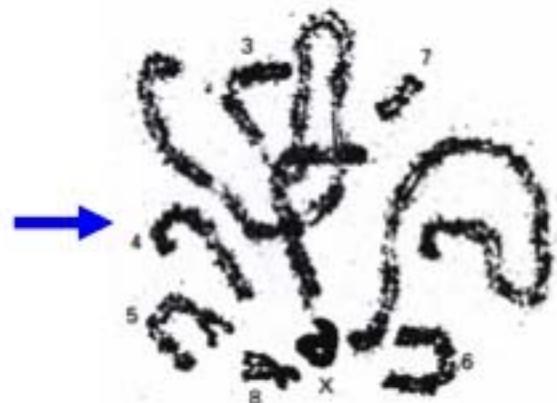


接合糸期後期

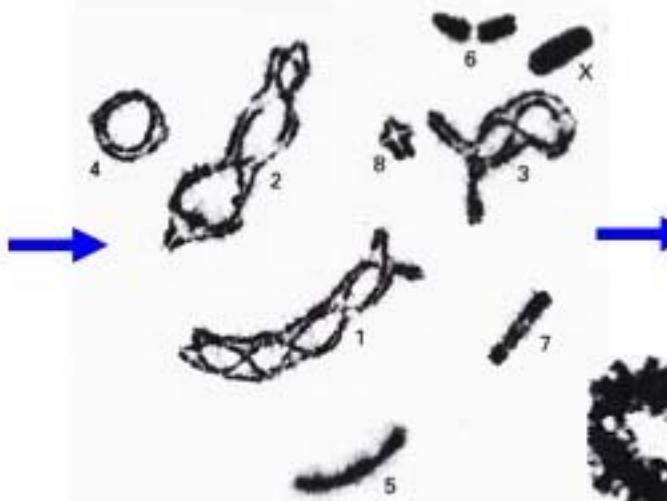


相同染色体の対合

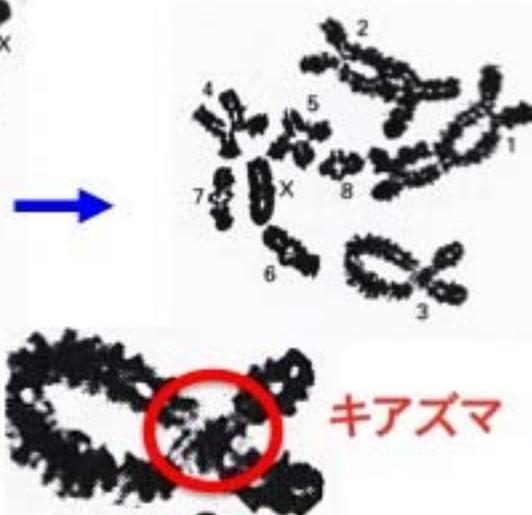
太糸期



複糸期



移動期



キアズマ

相同染色体同士が

- (1) 相同領域を介して
- (2) 全長にわたって

結合する。

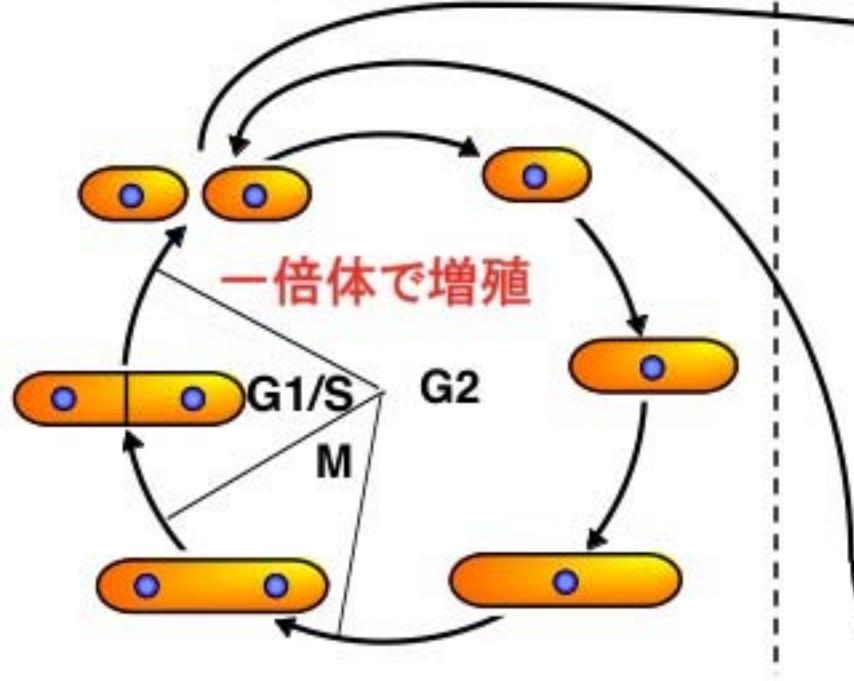
疑問点:

どのようにして空間的に離れた相同染色体同士が近づくのか?

# 分裂酵母の生活環

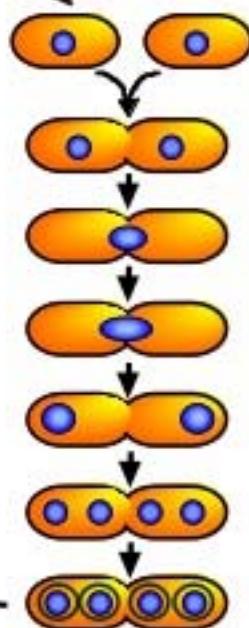
## 体細胞分裂

窒素源豊富



## 減数分裂

窒素源飢餓



## 分裂酵母の利点

- ・ゲノムサイズが小さく、染色体数が3本。
- ・分子生物学および遺伝学的手法が容易。
- ・高等真核生物型の染色体構造。
- ・減数分裂の誘導が容易。
- ・染色体の動態を生細胞において解析可能。

・安い!!.

# 減数分裂前期における特殊な染色体配置



メクラウナギ



(Platner, 1885)



マウス



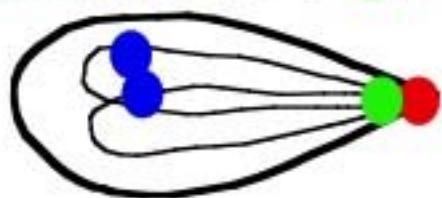
ライ麦



分裂酵母



● 中心体 ● セントロメア ● テロメア

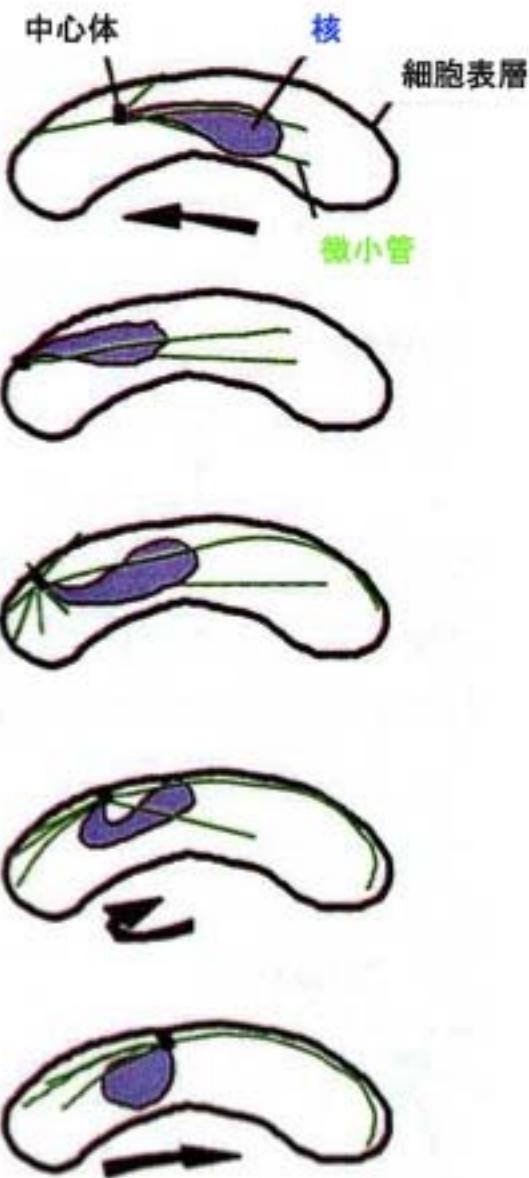


出芽酵母

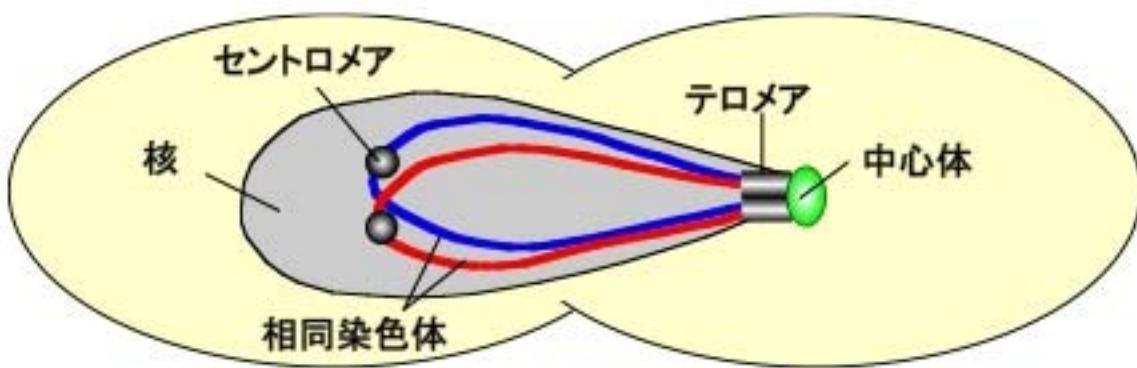


ブーケ配置: テロメアが近傍に集合した構造

# 減数分裂前期における核運動



# テロメア集合と核運動による相同染色体の対合



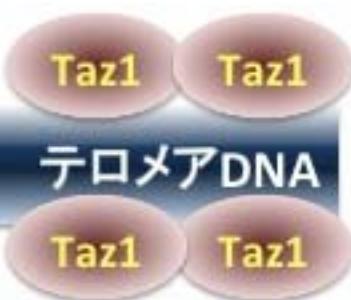
- ・相同染色体の並列化。
- ・相同領域の物理的接触。



# テロメア集合異常変異株

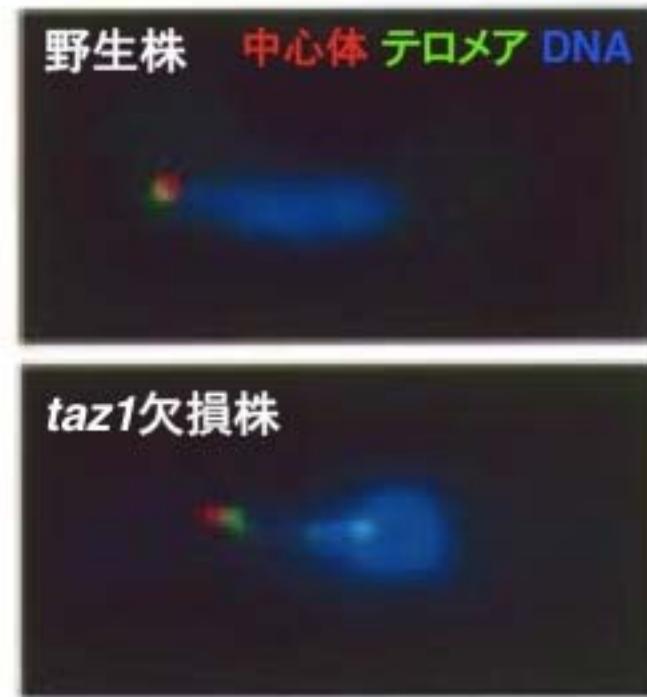
Taz1

テロメア結合タンパク質。  
テロメアの保護。

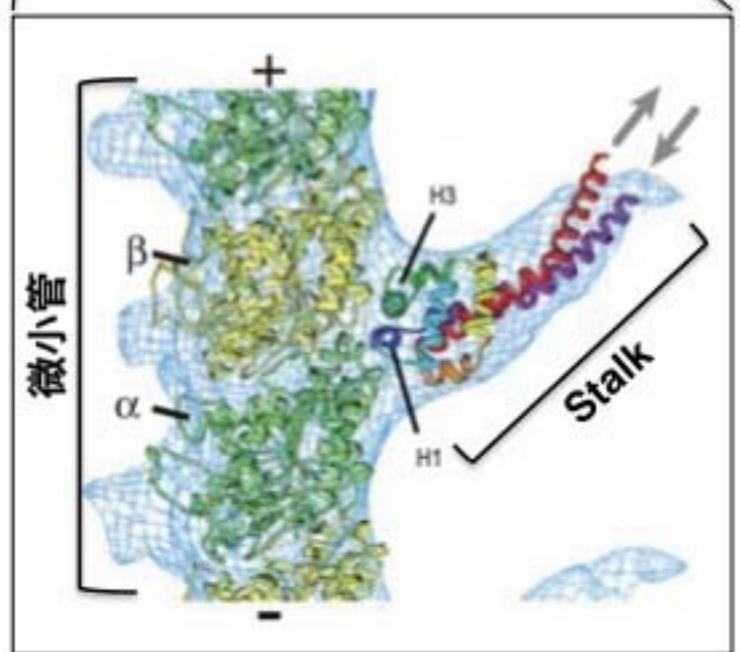
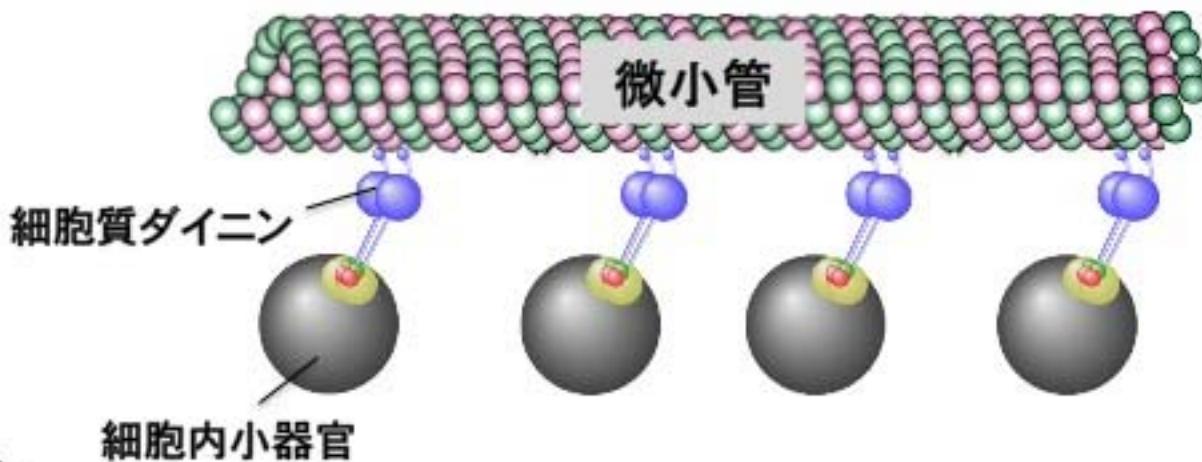
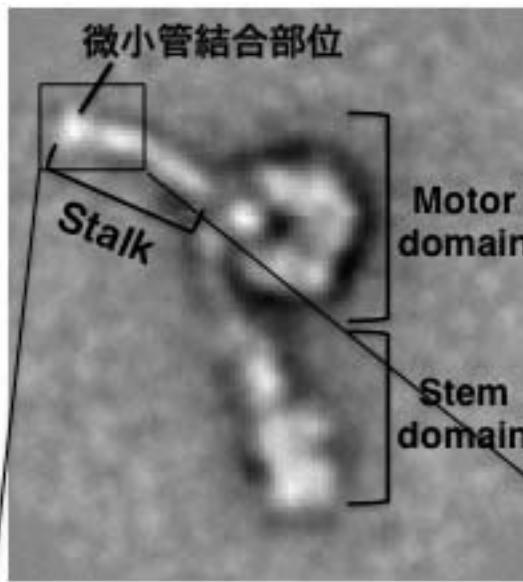


野生株 中心体 テロメア DNA

taz1欠損株



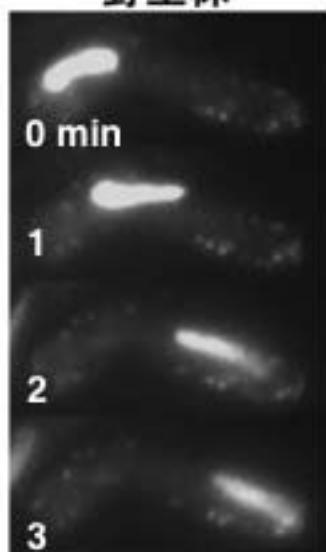
# 微小管モーター: 細胞質ダイニン



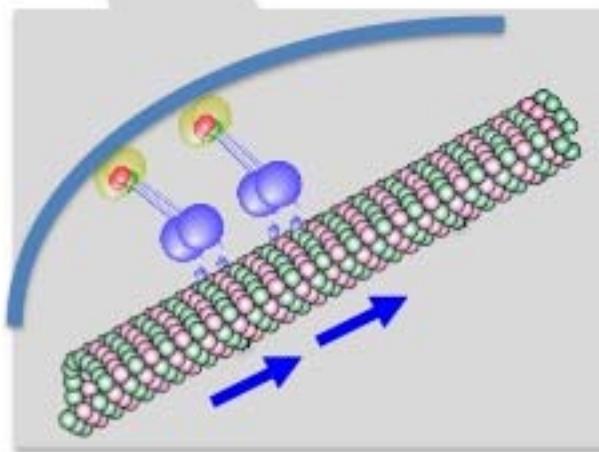
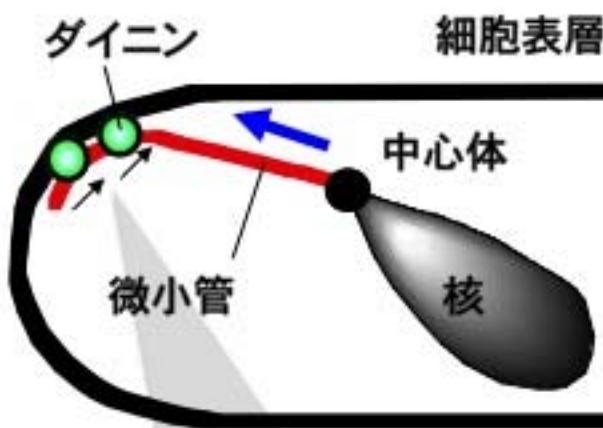
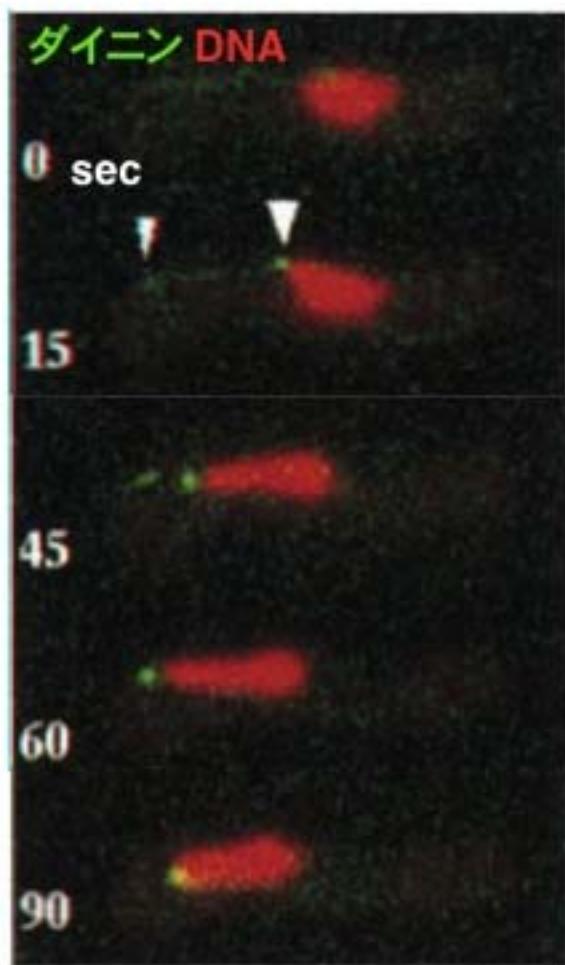
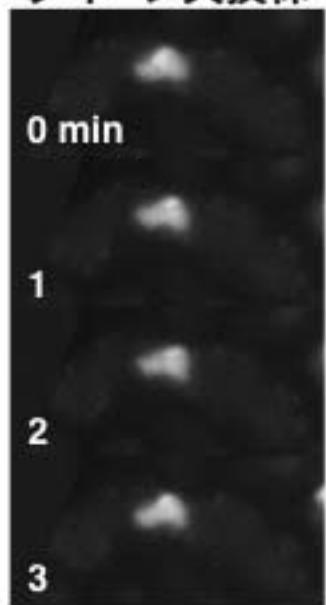
(Burgess et al, 2003. *Nature*; Carter et al, 2008. *Science*)

# 核運動のメカニズム

野生株



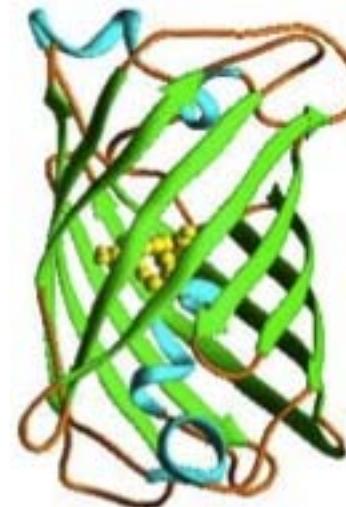
ダイニン欠損株



# 生体分子の可視化技術



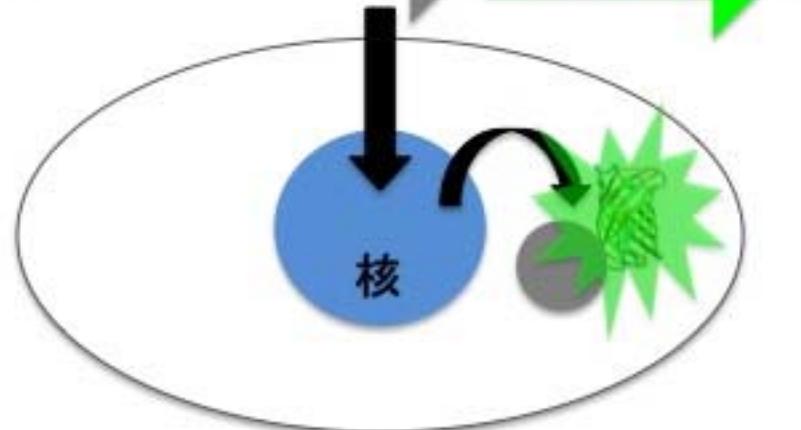
## 緑色蛍光タンパク質(GFP)



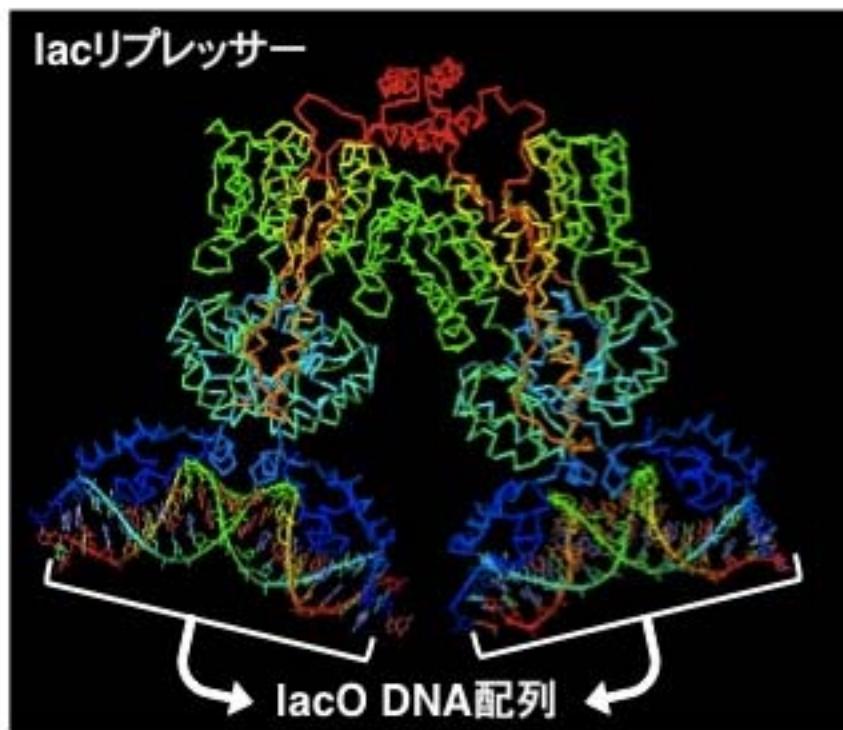
10 Å

生体分子の遺伝子

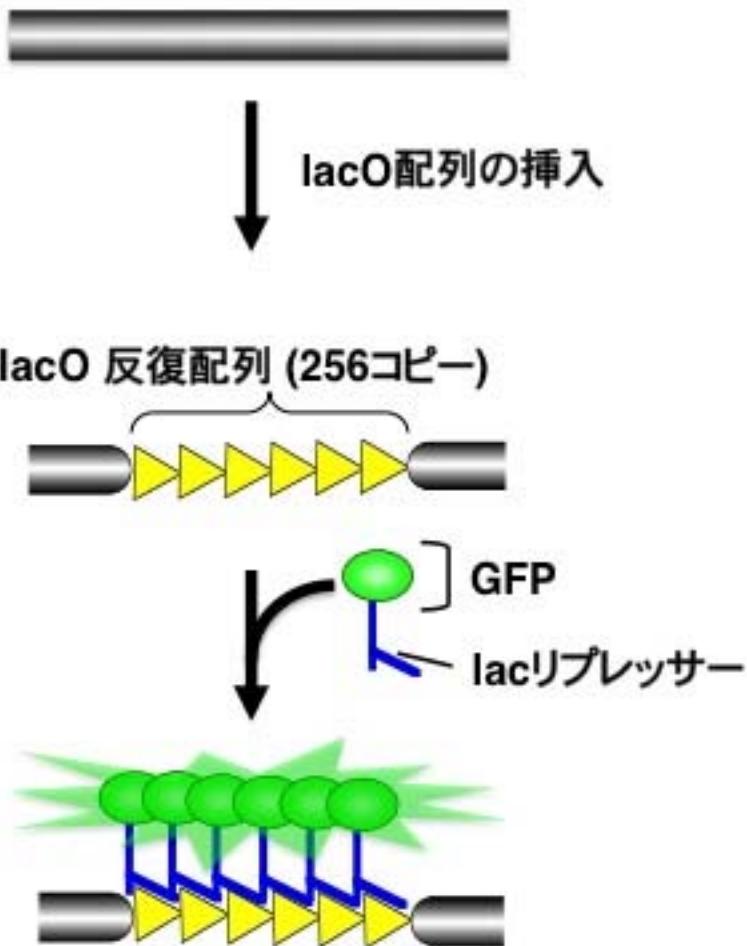
GFP遺伝子



# 染色体部位の可視化技術

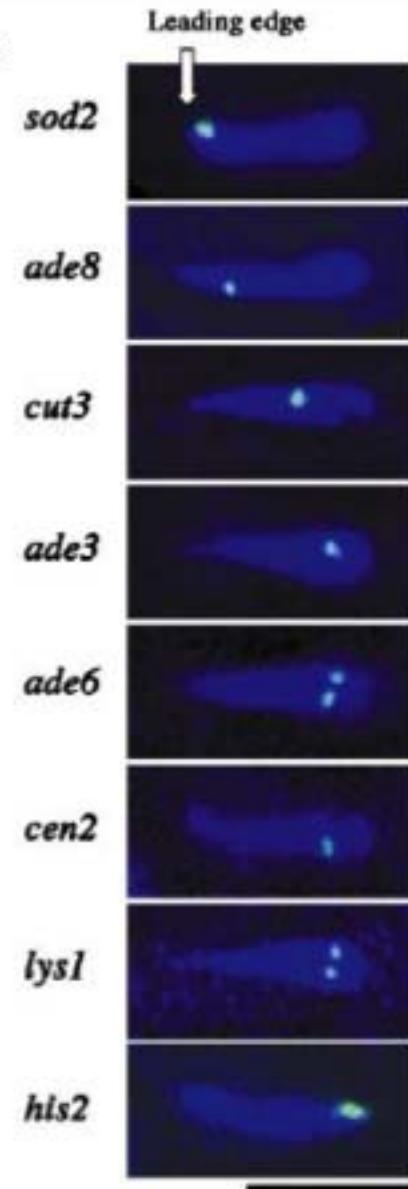
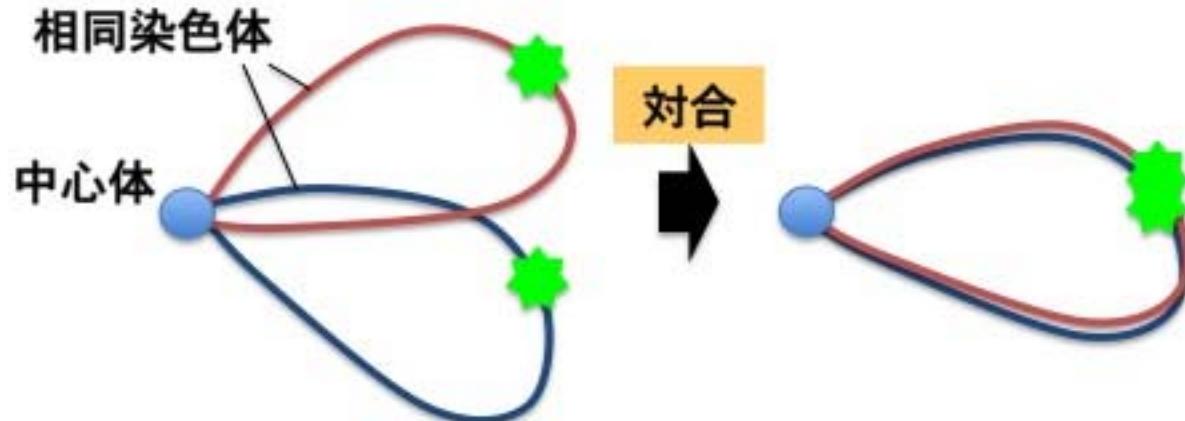
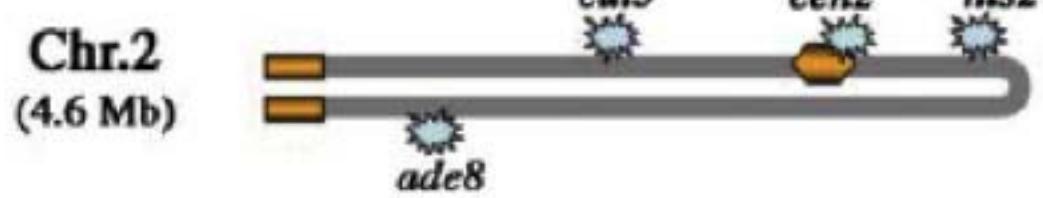
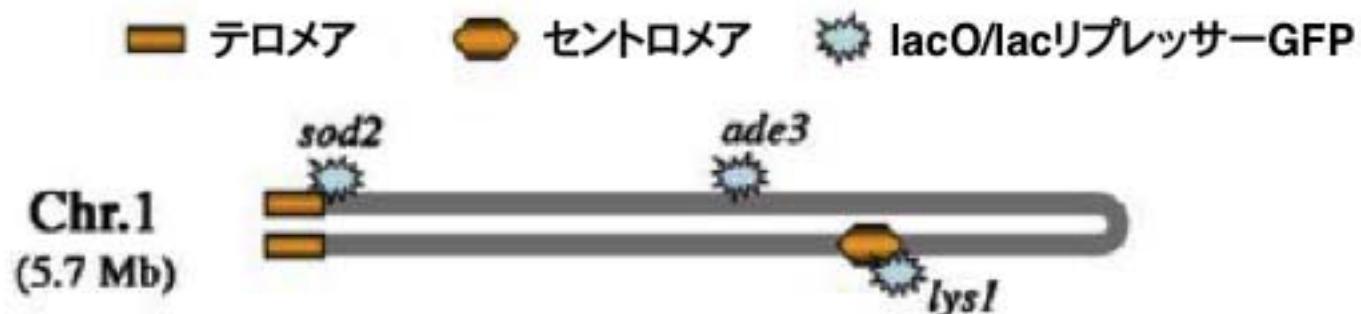


染色体DNA



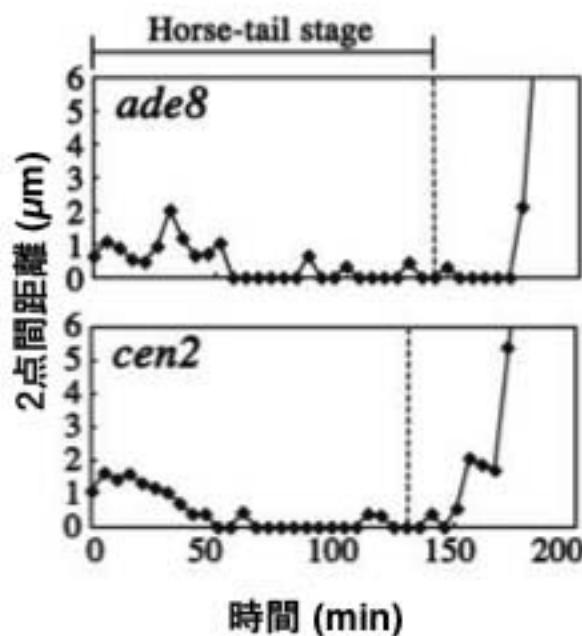
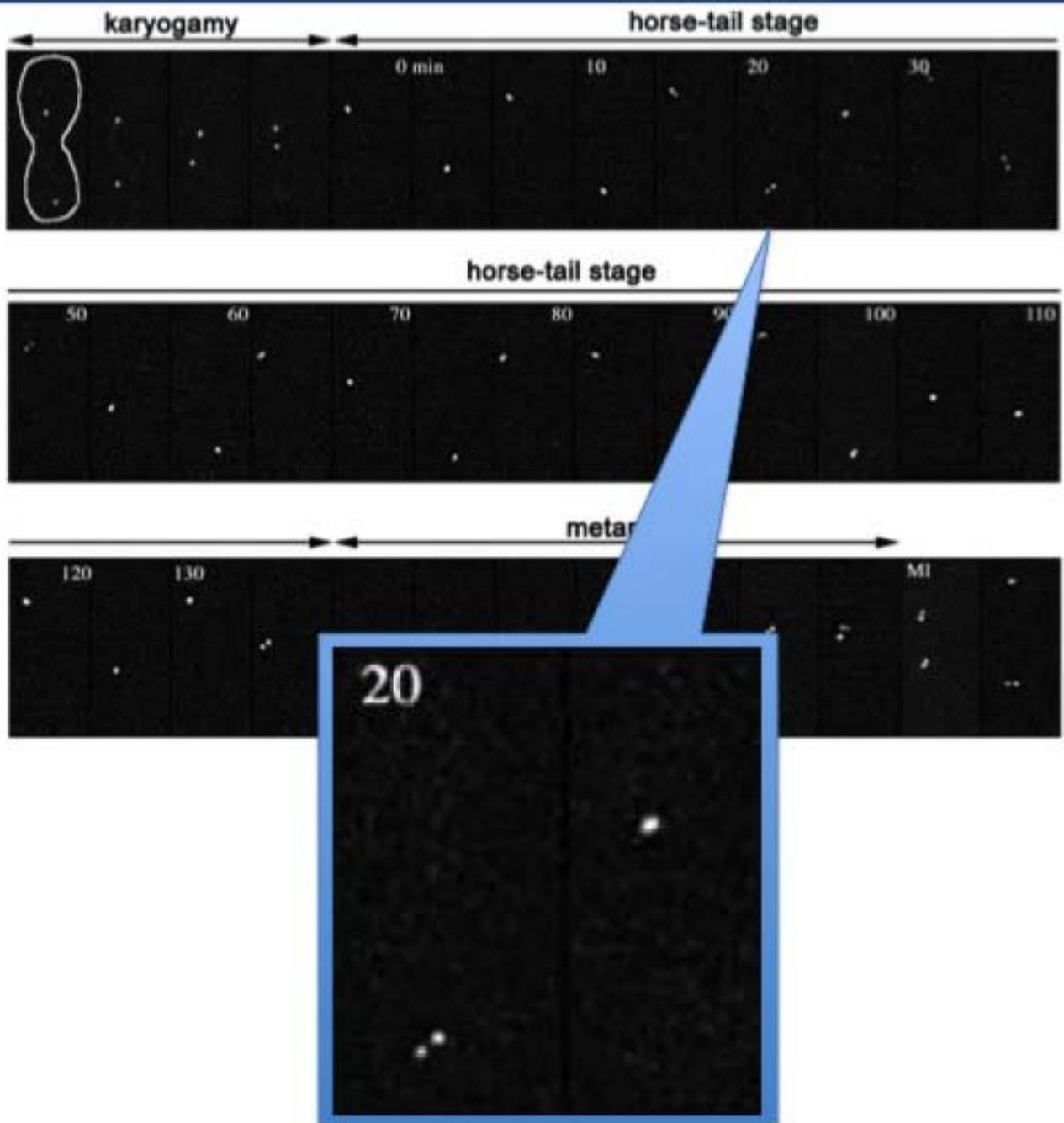
(Straight et al, 1996; Robinett et al, 1996; Nabeshima et al, 1998; Yamamoto and Hiraoka, 2003; 特許第3612559号)

# 分裂酵母の染色体の可視化



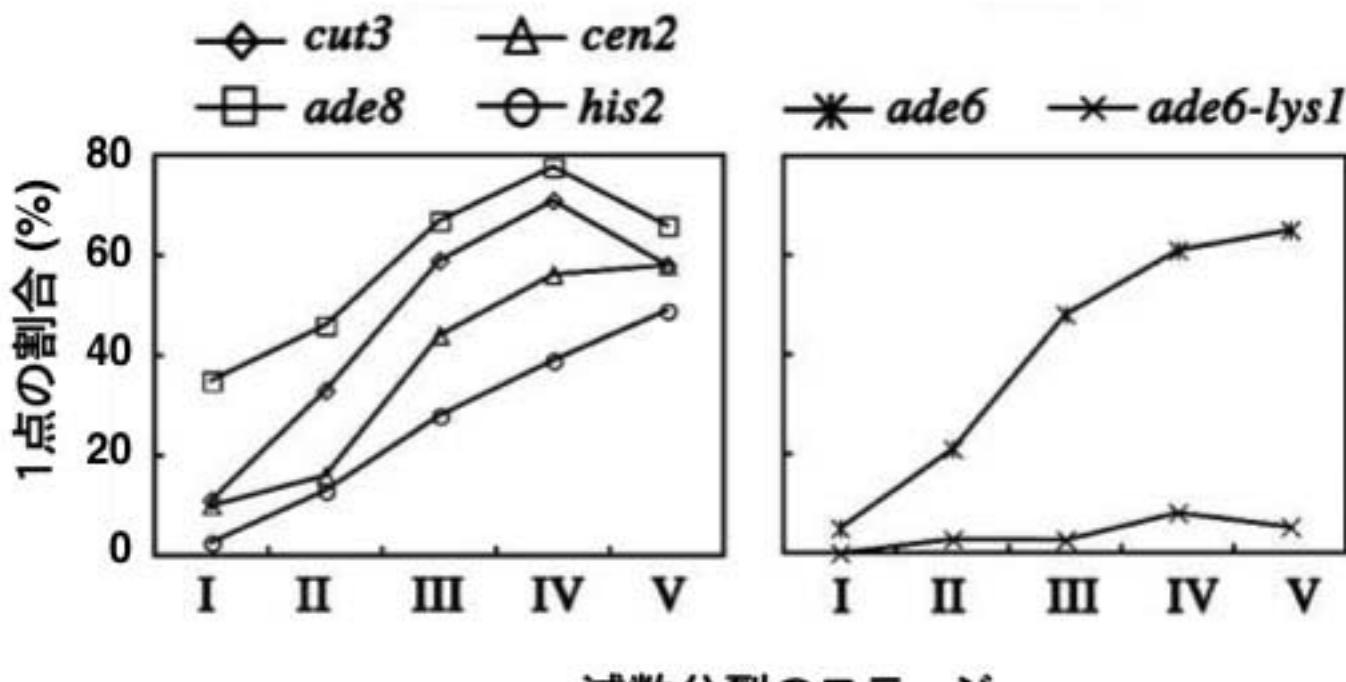
(Yamamoto and Hiraoka, EMBO J. 2003; Ding et al, Dev Cell. 2004)

# 減数分裂前期における染色体可視化部位の動態

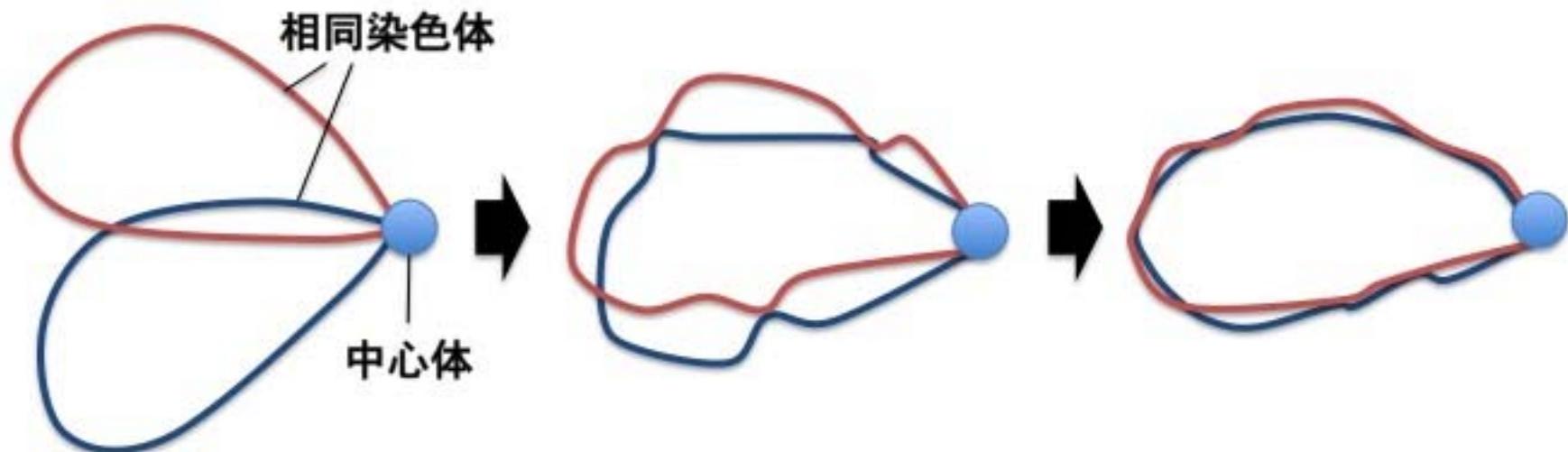


(Ding et al, Dev Cell. 2004)

# 分裂酵母における染色体の対合



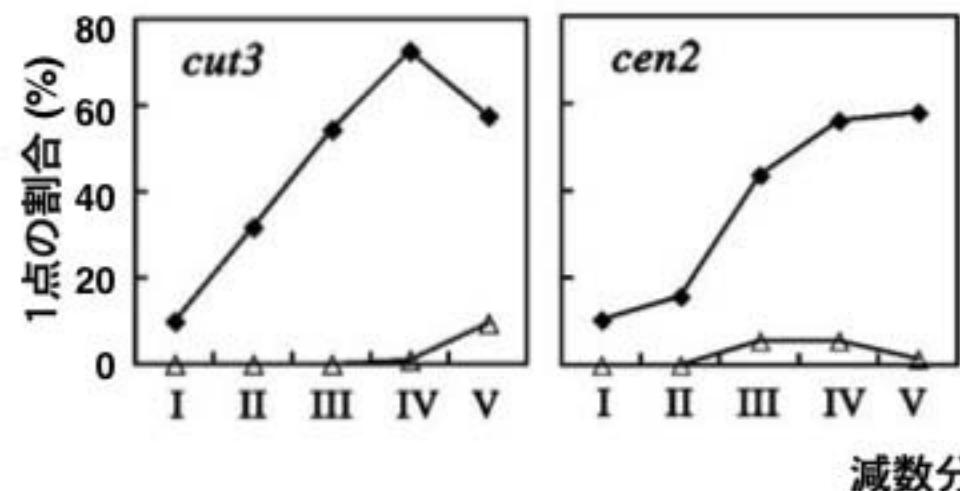
減数分裂のステージ



# 核運動欠損とテロメア集合欠損が対合に与える影響

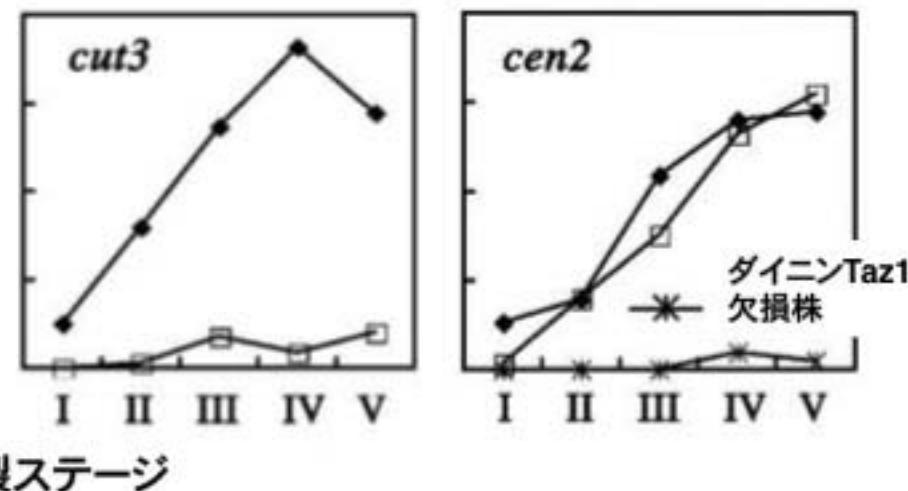
## 核運動欠損株における対合

● 野生株  
△ ダイニン欠損株



## テロメア集合欠損株における対合

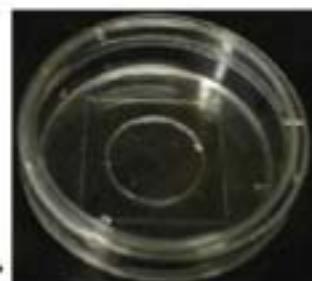
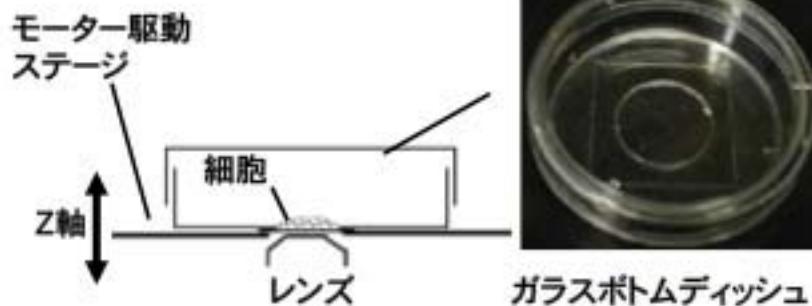
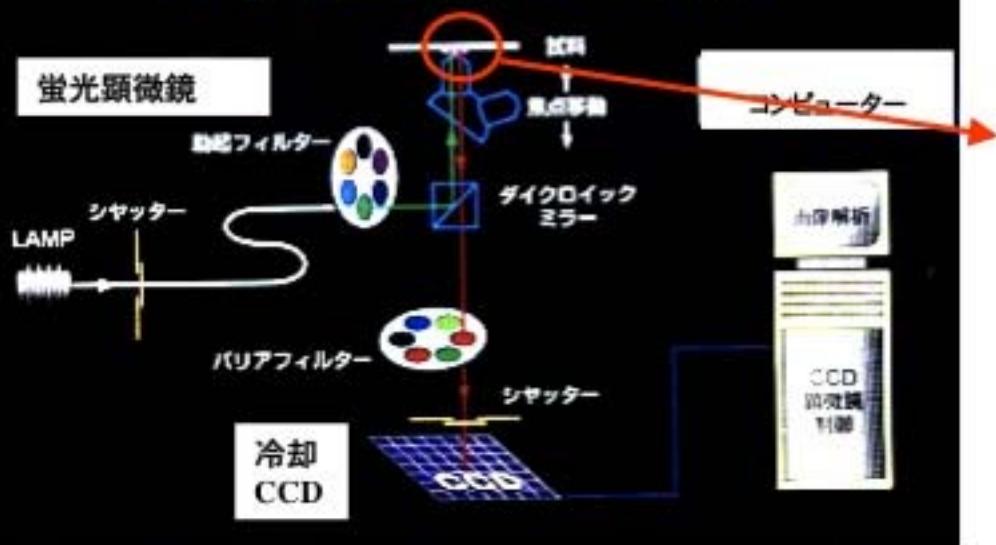
● 野生株  
□ Taz1欠損株



核運動とテロメア集合は相同染色体の対合に必要である。

# コンピューター制御蛍光顕微鏡システム

## 三次元光学顕微鏡システムの概要



ガラススポットマウント

