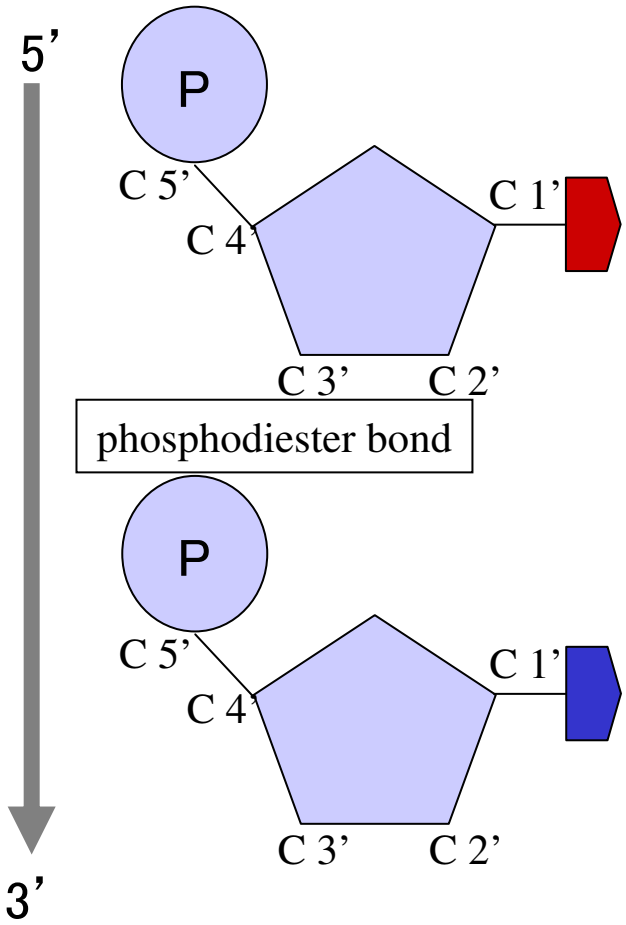
染色体の構造と複製

1. DNAの構造
2. DNAの複製
3. 染色体の構造
4. 染色体の同定

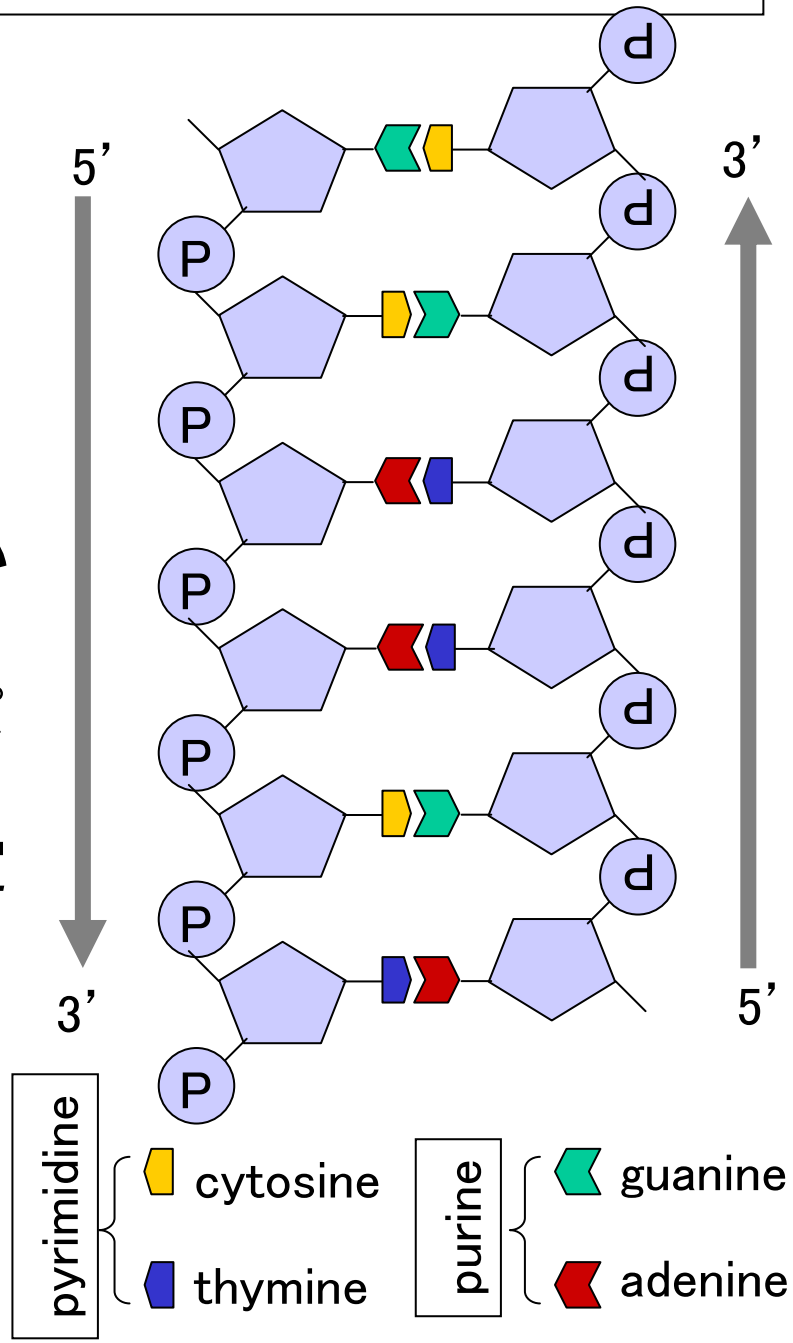
1. DNAの構造

- DNAの構成単位はヌクレオチド（nucleotide）といい、糖(デオキシリボース）、リン酸、塩基(4種類：アデニンA、グアニンG、チミンT、シトシンC）で出来ている。
- ヌクレオチドは、デオキシリボースのC3’の炭素に別のヌクレオチドのリン酸基が結合して伸び、ポリヌクレオチド鎖を形成する。
- ポリヌクレオチドの合成は、C5’ からC3’の方向に起こる。



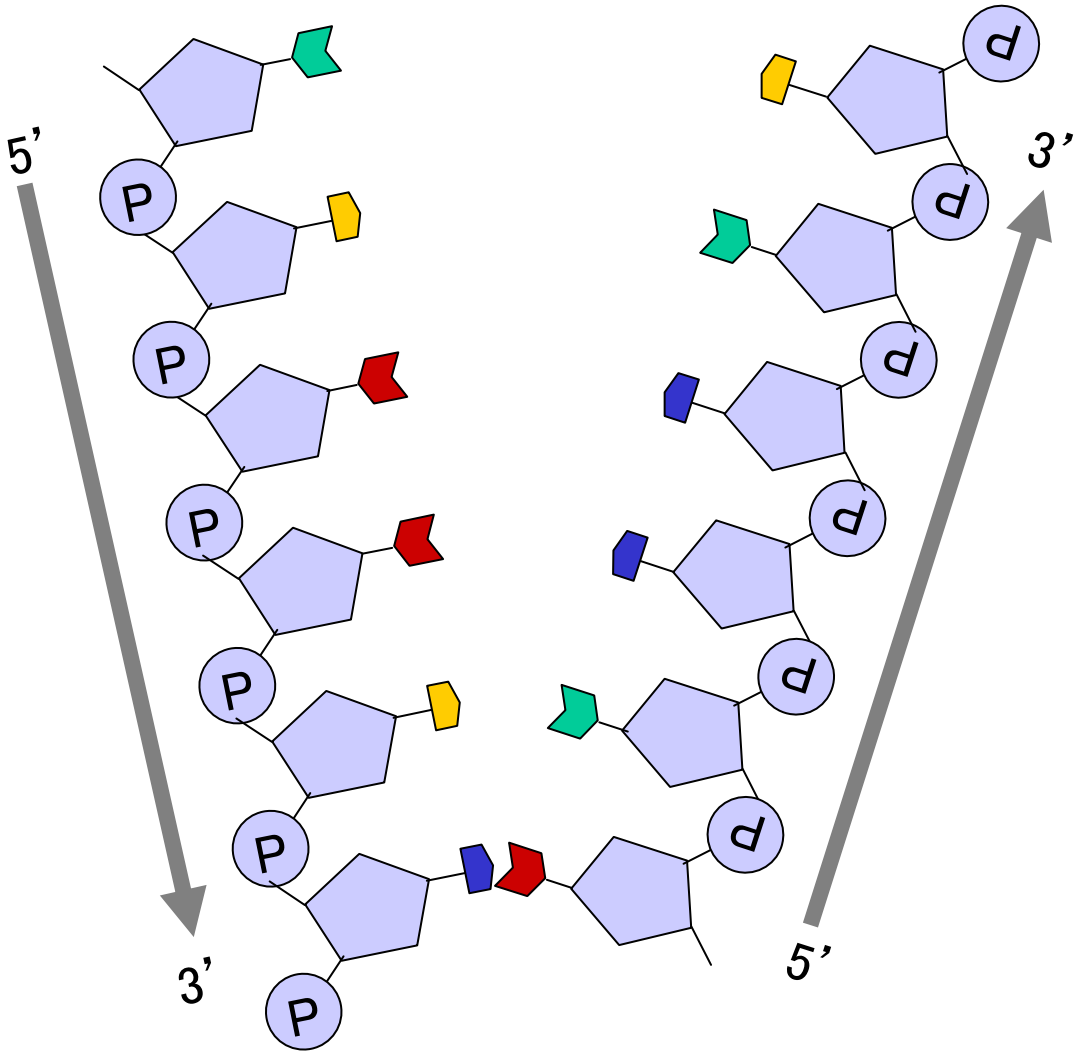
DNAの複製：Watson-Crick model（Double-stranded model）（1953）

- DNAは互いに螺旋を巻いた2本のポリヌクレオチド鎖からできている。
- 糖 – リン酸のバックボーンはDNA分子の外側に向いており、塩基は内側に向いている。
- ポリヌクレオチド鎖はA：T、G：Cという特定の塩基間の水素結合で結びついている。
- 特定の塩基間の結合のため、一方のポリヌクレオチド鎖の塩基の配列は他方のポリヌクレオチド鎖塩基の配列を規定する。このようなポリヌクレオチド鎖は相補的 complementaryであるという。
- 2本のポリヌクレオチド鎖は、糖が反対向きになっているときにのみ安定して結合できる。このような状態をアンチパラレル anti-parallelという。

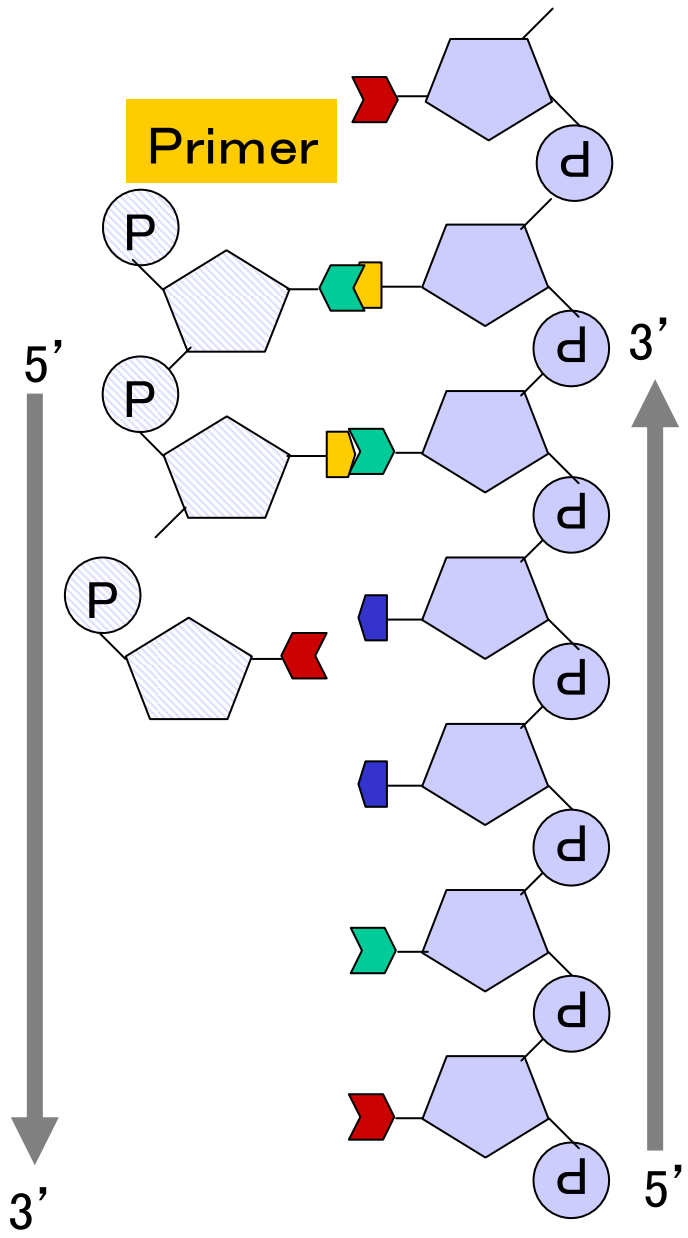


2. DNAの複製

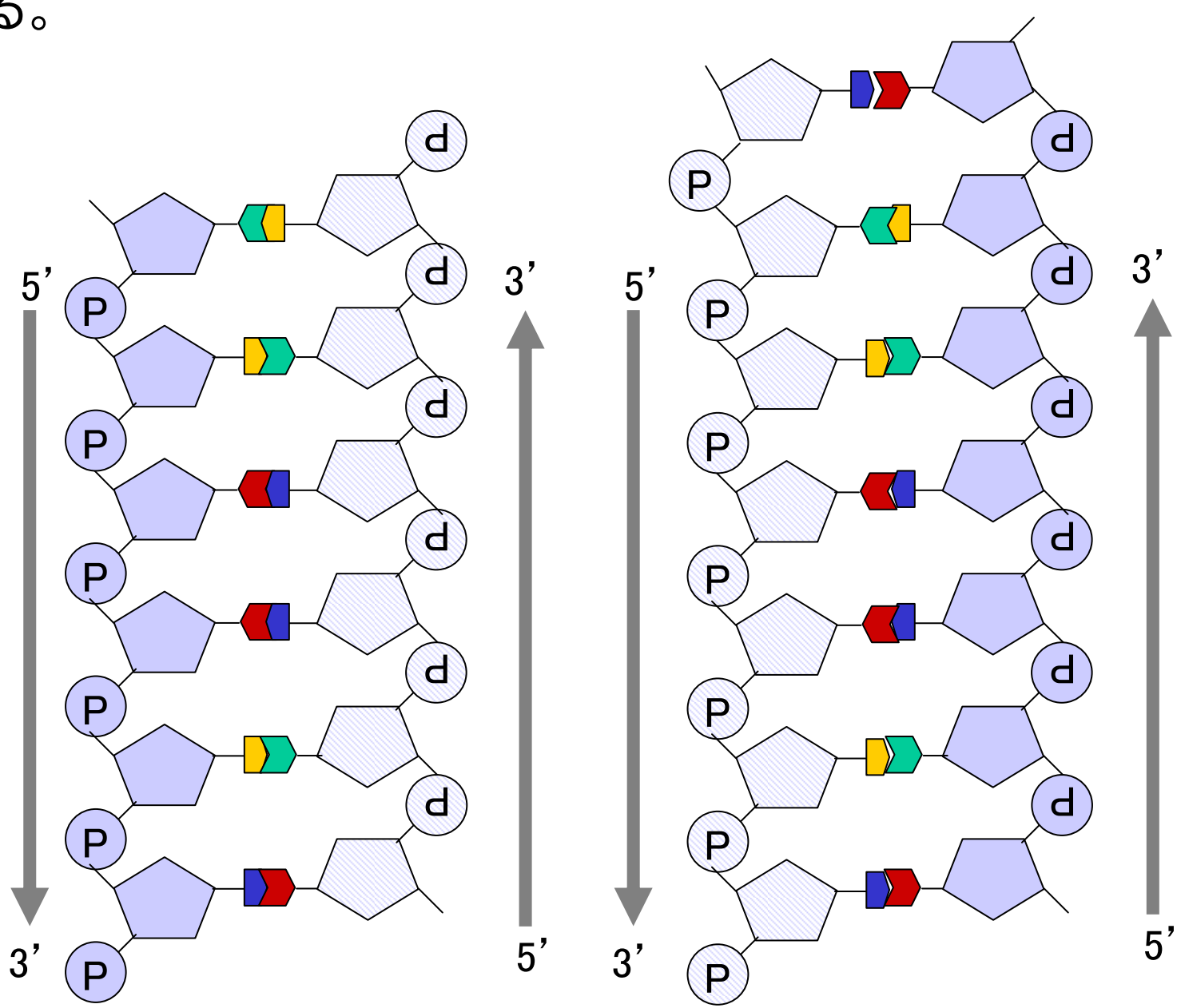
- 高等生物のDNAには多数の複製開始点がある。
- 複製は2本鎖が解離することによって始まる。



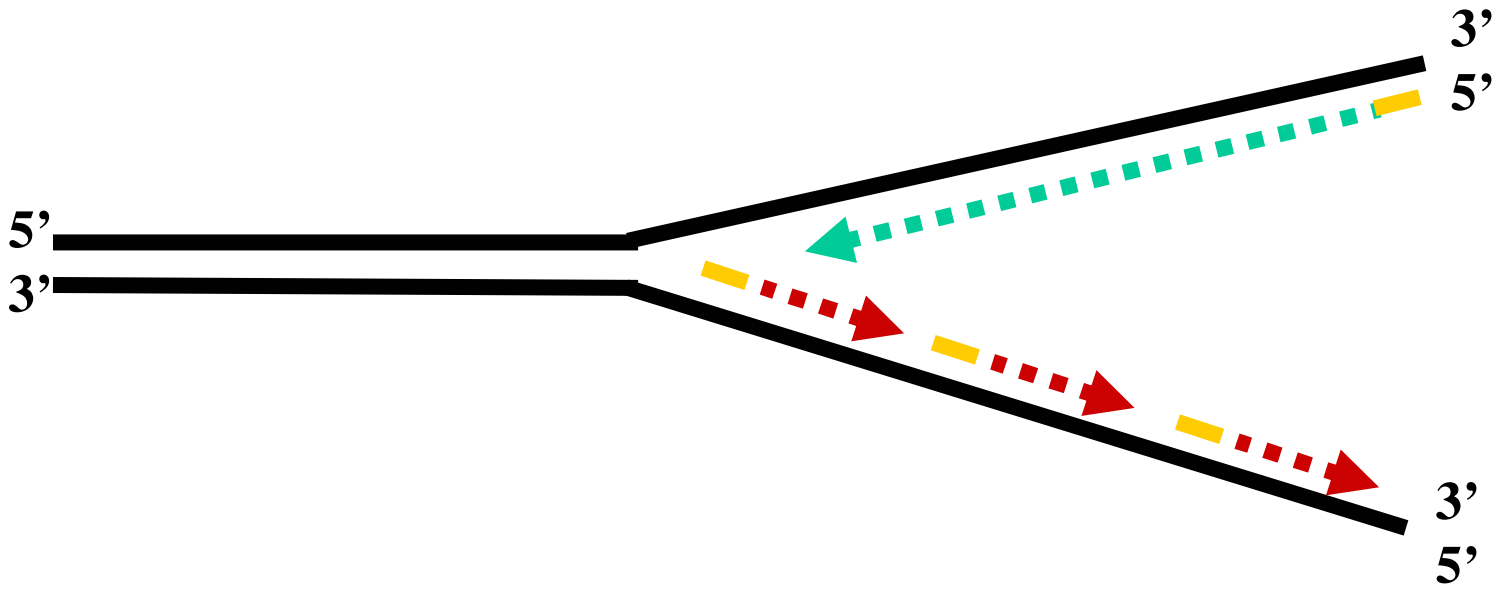
・ ポリヌクレオチドの合成の取っ掛かりとして、プライマーという短いRNAが結合する。
・ 相補的な塩基を持つヌクレオチド が結合し、ヌクレオチド間はホスホジエステル結合によって連結される。



・ プライマーは除去され、断片の間はDNAリガーゼにより結合される。



- 2本鎖ポリヌクレオチドには極性があるので、一方のポリヌクレオチド（leading strand）の合成は連続して進行するが、他方（lagging strand）の合成は断続して進行する。
- DNA断片（岡崎フラグメント）はDNAリガーゼによって結合される。



3. 染色体の構造

- 染色体はDNAとタンパク質の複合体である。
- 染色体には一本のDNA分子しかない。
  - 電子顕微鏡で見ても染色体基本繊維（30 nm）の端が見えない。
- DNAはhistoneというたんぱく質の８量体にDNAが2回巻いて、nucleosomeになる。
- Nucleosomeはコイルして直径30 nmのsolenoidという基本繊維になる。
- Solenoidはtopoisomerase IIのscaffoldにループを作って巻きつき、さらにsupercoilして短縮する。
- DNA分子からmitosisの中期染色体までに、約7,000倍に短縮する。
- 染色体でのDNAの構成は均一でなく、動原体、テロメア、二次狭窄、異質染色質など、特異な構造を構成する。

3.1 染色体の分子構造

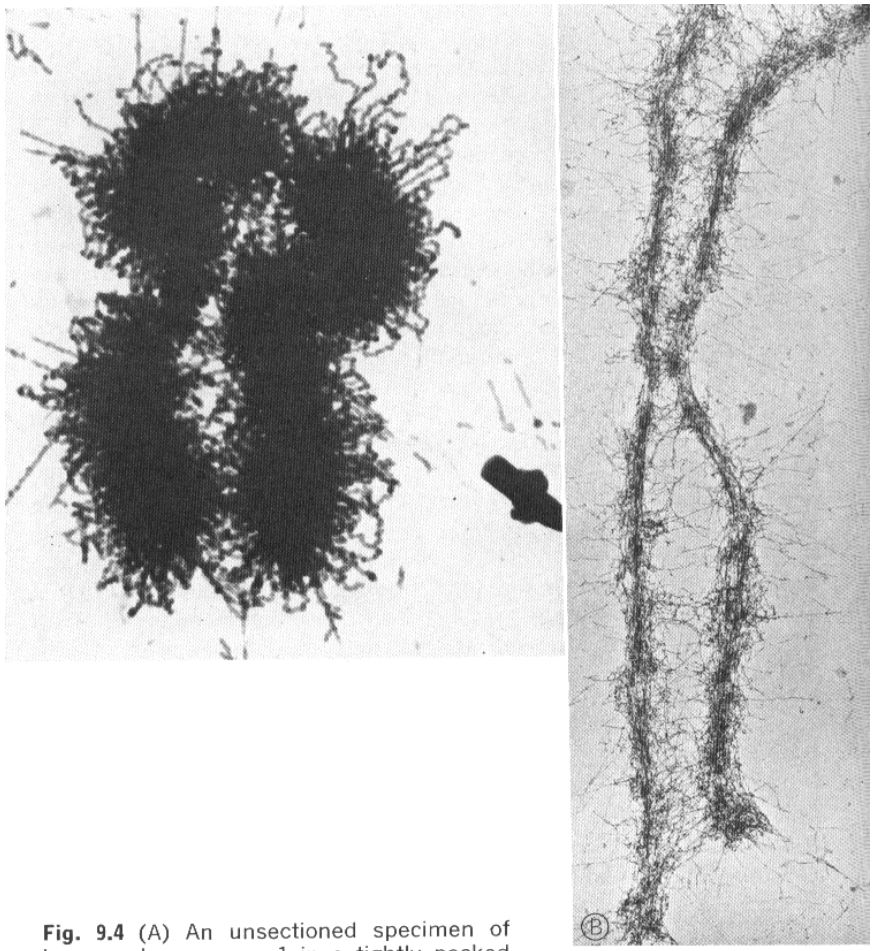


Fig. 9.4 (A) An unsectioned specimen of human chromosome 1 in a tightly packed configuration; the two chromatids together weigh 30.8×10^{-13} gm (C.I. = 1), and each contains about 7.3 cm of DNA double helix packed into approximately 600 μ of chromosomal fiber. 22,600 ×. (From DuPraw [1968].) (B) Another specimen of human chromosome 1 in a more fully extended configuration; the two chromatids total 40.8×10^{-13} gm (C.I. = about 1.3). 8120 ×. (From Lampert [1969].)

DNA and Chromosomes, E.J. DuPruw, Fig. 9.4, p. 138, Holt, Rinehart and Winston, Inc., ISBN 0-03-084131-3-Paper

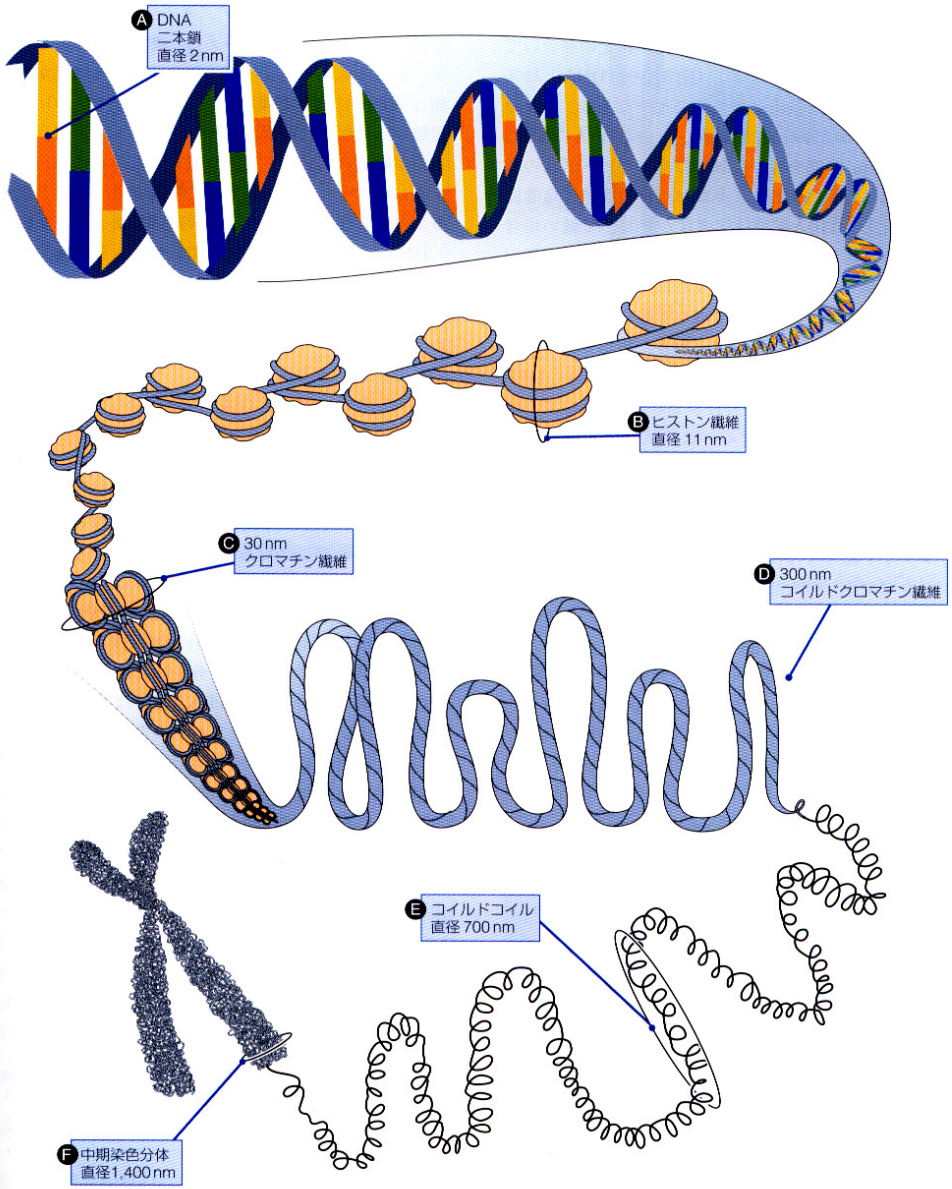
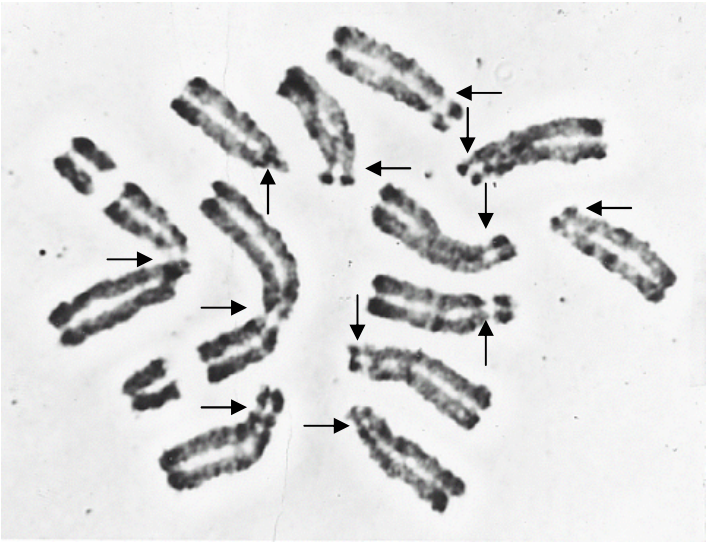


図3.19 DNA(A)とクロマチン(B～E)が凝縮して中期染色体(F)が形成される。

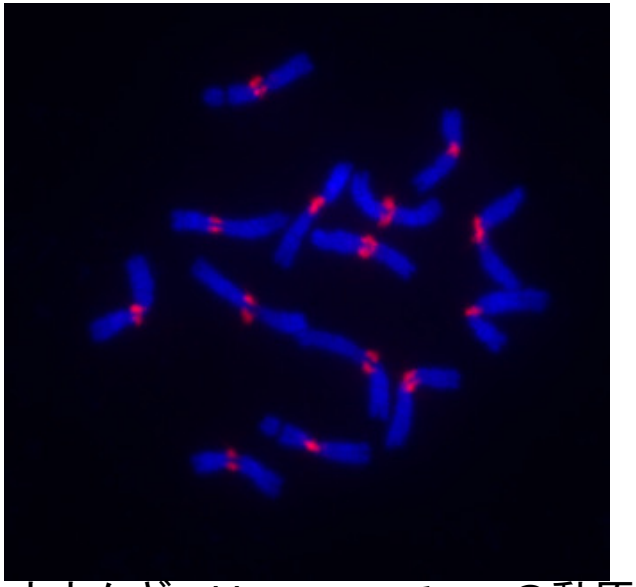
エッセンシャル　遺伝学　3rd　Ed. 、D.L. ハートル＆E.W. ジョーンズ、倍風館、85頁、図3.19、ISBN 4-564-07791-7 C3045

3.2 動原体（centromere）

- 細胞分裂時に見られる染色体のくびれ、一次狭窄（primary constriction）。
- 紡錘糸（spindle fiber）が付着する部分（kinetochore）が存在する。
- 細胞分裂において染色体分体が後期まで離れないように保持する。
- 動原体動原体の無い染色体断片（acentric chromosome）は細胞分裂時に失われてしまう。
- 動原体には種特異的なDNA反復配列が存在する。
- 大多数の生物の染色体は動原体を一つもつが、染色体全長にわたって動原体を持つ生物もある。



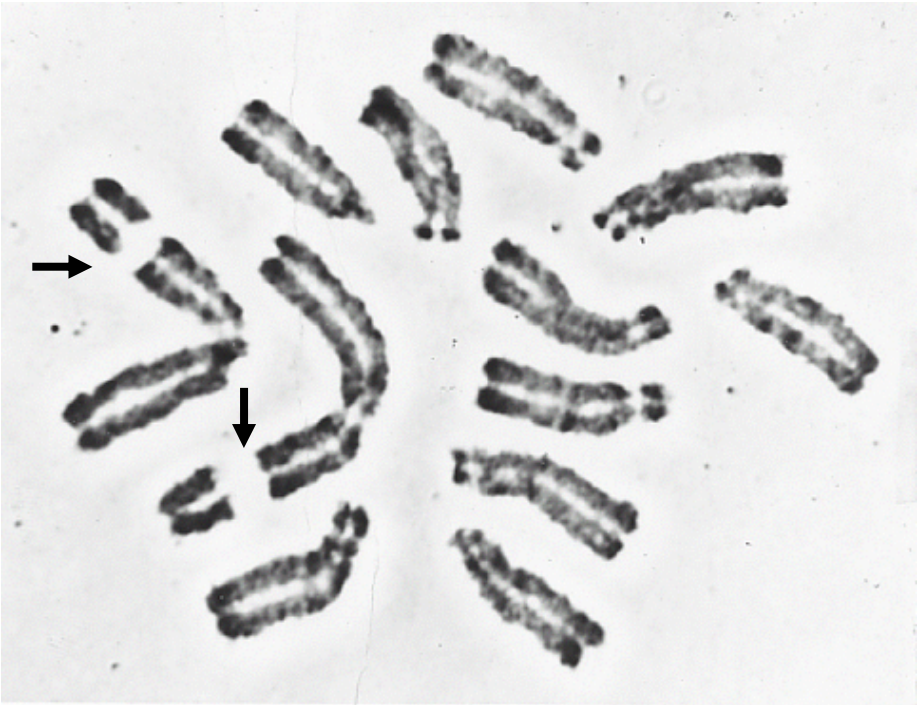
ソラマメ、*Vicia faba* の染色体。
矢印は動原体の位置を示す。



オオムギ、*Horeum vulgare*の動原体
特異的反復配列のFISH像（桃色）。

3.3 二次狭窄（secondary constriction）

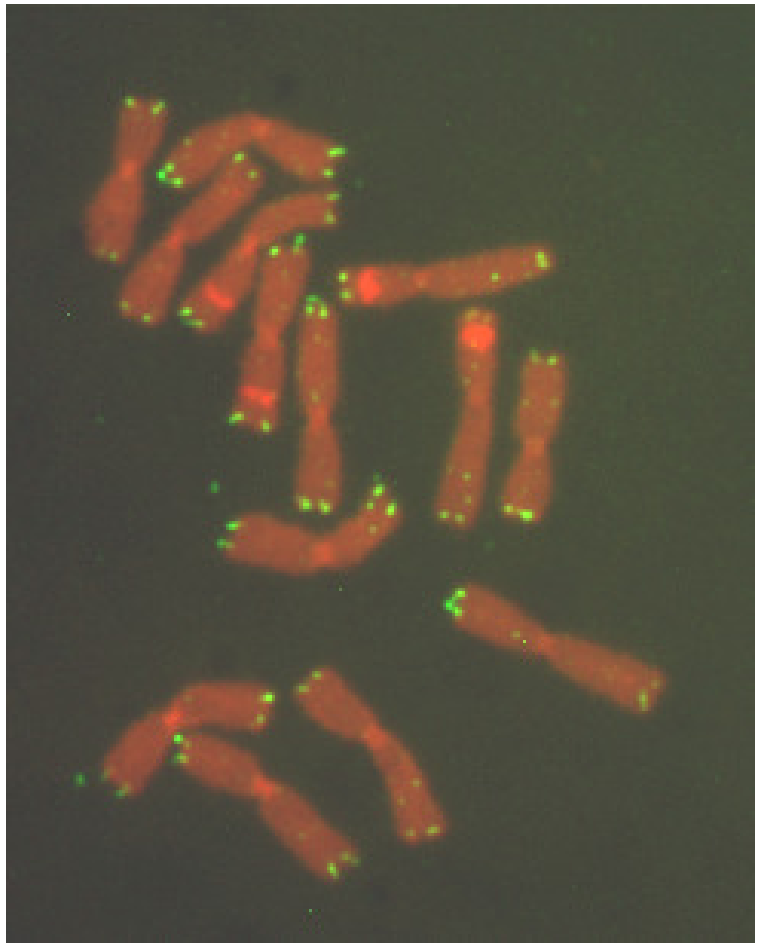
- 動原体とは別に見られる染色体のくびれ（secondary constriction）で、仁形成部位（NOR: nucleolus organizer region）とも呼ばれる。
- NORでは、rRNAの合成が活発に行われている。
- 二次狭窄のある染色体を付随体染色体（satellite chromosome）と呼び、種によって決まった数のSAT染色体がある。



ソラマメ、*Vicia faba* の染色体。矢印は二次狭窄の位置を示す。

3.4 テロメア(telomere)

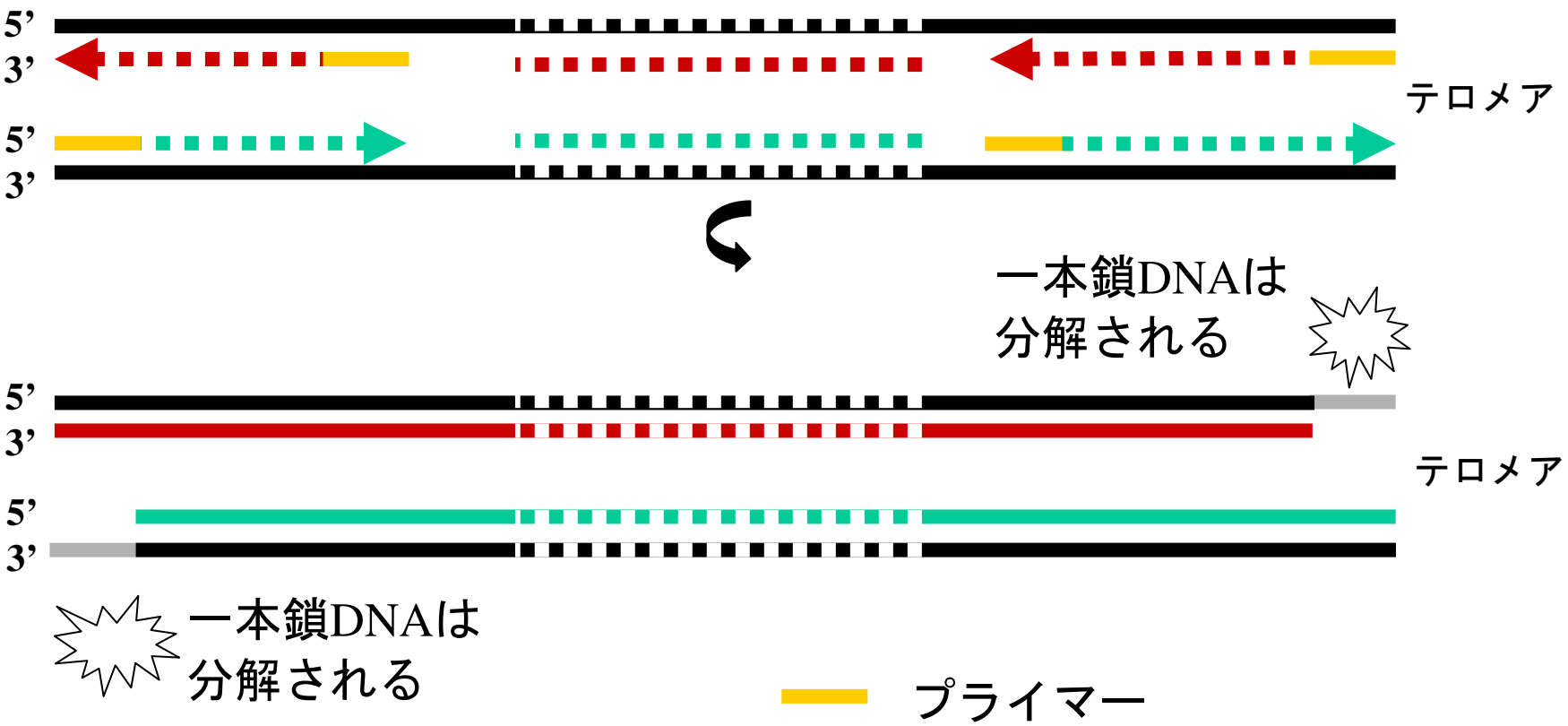
- 染色体の末端には特定の塩基配列の反復がある。
- 基本は$(TTAGGG)_n$であるが、種によって変異がある。
- テロメア配列は染色体（DNA）の複製ごと、すなわち細胞分裂ごと、に末端が短縮することから染色体内部を保護する役割があると考えられている。
- テロメア配列は受精時にテロメラーゼの作用でコピー数を回復する。
- 細胞分裂ごとの染色体末端の短縮が細胞の寿命と関係していると考えられている。
- ショウジョウバエのようにテロメア配列を持たない生物種もある。



オオムギ染色体のテロメア（緑）

染色体末端でのポリヌクレオチドの合成

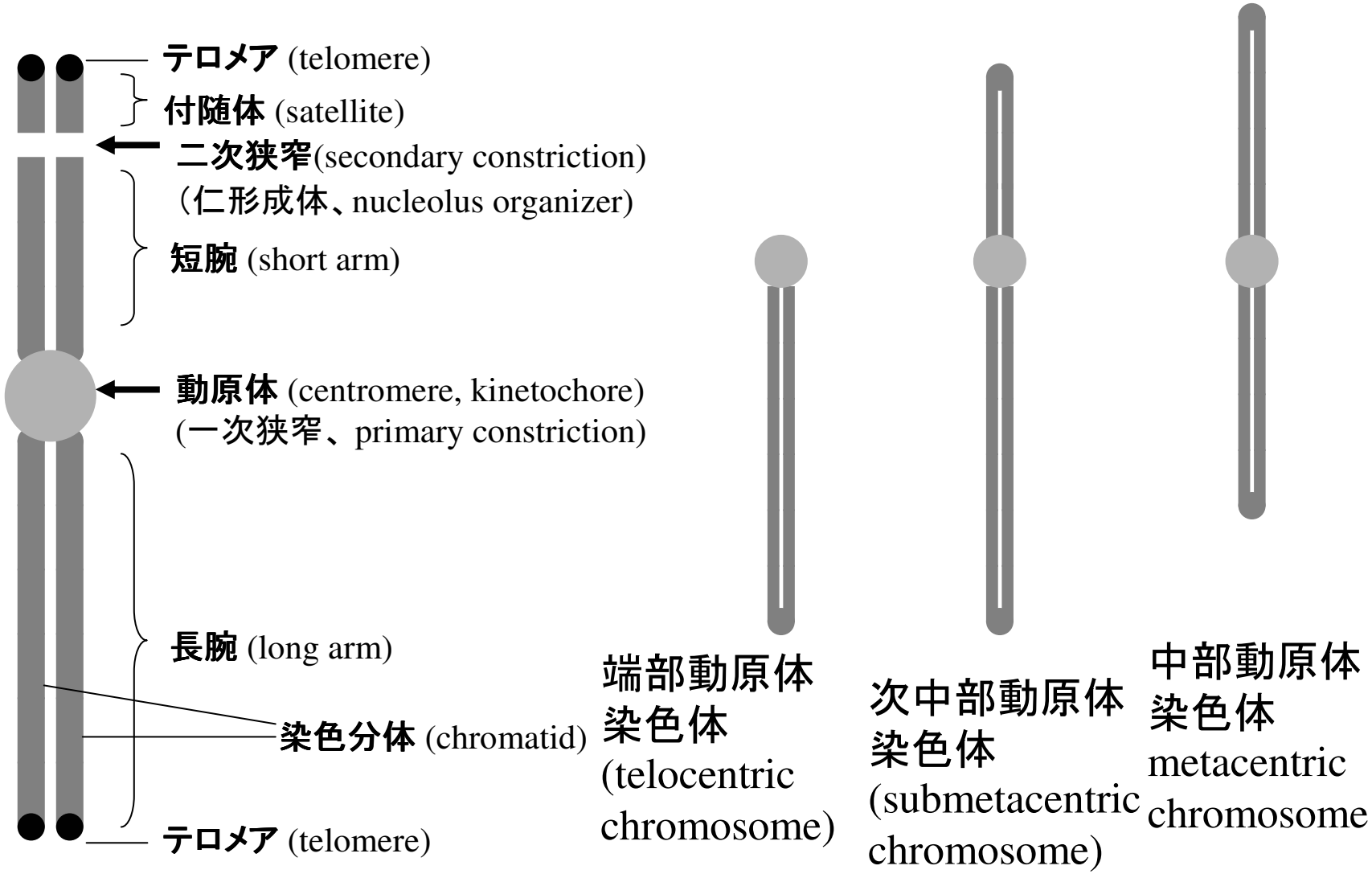
- Lagging 鎖の5’末端はプライマー分の欠失が生じる。
- テロメラーゼによって合成されているDNA 3’末端にテロメア配列が付加される。



3.5 異質染色質と真正染色質

- 間期、前期の染色体で密度の濃い、凝縮した濃く染色される領域を異質染色質 (heterochromatin) といい、それ以外の薄く染色される部分は真正染色質(euchromatin)という。
- 真正染色質には機能する遺伝子が存在すると考えられている。
- 異質染色質は動原体付近に多いが、染色体末端や中間部にも存在する。
- 異質染色質には構成異質染色質（constitutive heterochromatin）と機能性異質染色質（facultative heterochromatin）がある。
- 構成異質染色質には繰り返しDNA配列（satellite DNA）が集中して存在している。
- 機能性異質染色質での遺伝子発現は抑制されている。
- 異質染色質では乗換えが抑制されている。

3.6 体細胞分裂中期の染色体模式図



3.7 核型 (karyotype)

数、大きさ、形、その他全染色体の生物種固有の総合的特徴。

(1) 数

- 体細胞 somatic cell：複相、2倍体 (diploid, 2n)
- 配偶子 gamete：単相、1倍体or半数体 (haploid, n)
- 減数分裂と受精によって、2n−n−2n−…の状態を繰り返す（生活環 life cycle）

(2) 大きさ

- 0.25μm～25μm（光学顕微鏡の解像力、0.2μ）
- 全DNA量と生物進化の程度は必ずしも相関しない

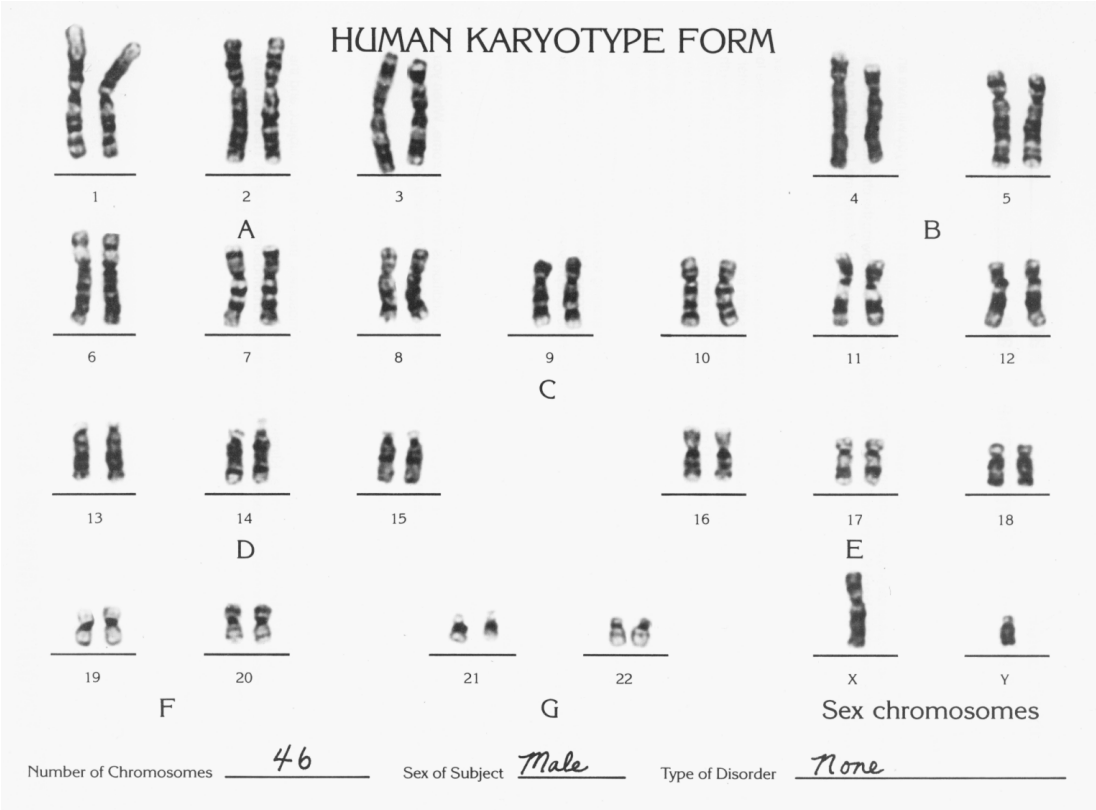
(3) 形

- 体細胞分裂中期の最も短縮した形態に基づく
- 動原体、一次狭窄
- 短腕、長腕
- 2次狭窄、付随体

4. 染色体の同定

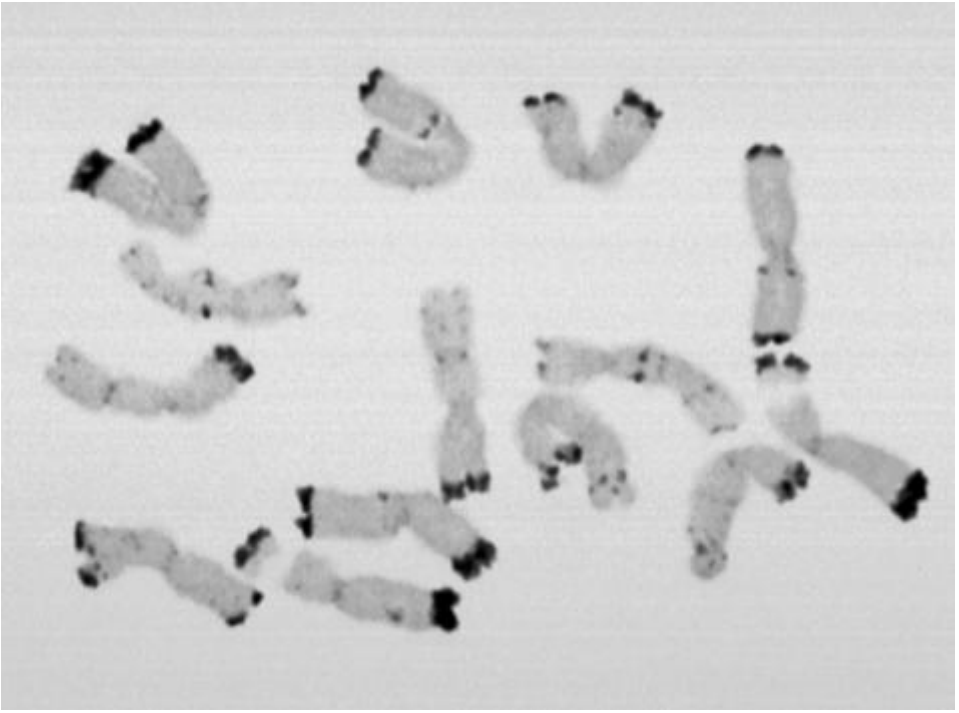
- 染色体の大きさや外形だけでなく、染色体のDNA構造の違い、DNA配列に基づいたいろいろな染色体同定法がある。
  - G-banding：Giemsa染色液で染色
  - Q-banding：quinacrineで染色
  - C-banding：アルカリ（Ba $(OH)_2$）で処理し、 Giemsa染色液で染色
  - N-banding：酸（NaH_2PO_4）で処理し、Giemsa染色液で染色
  - 分子雑種形成法（in situ hybridization）：特定の配列を持つDNA断片を標識（labeling）してプローブ（probe）を作成し、それを染色体の同じ配列のDNAと雑種を形成させる。

4.1 G-banding: ヒトの核型分析(karyotype analysis)



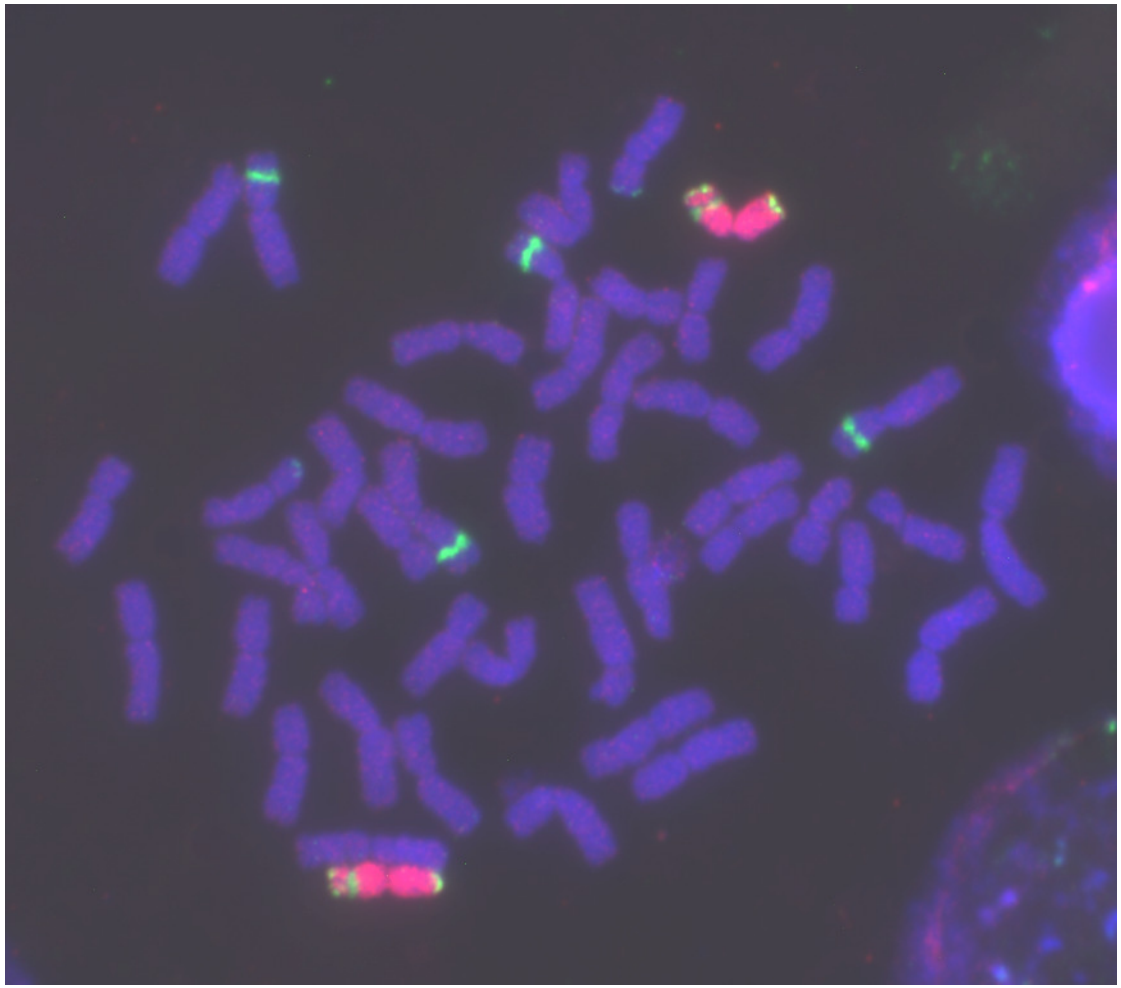
・ 体細胞には両親由来の同じ遺伝子構成、形態の染色体(相同染色体, homologous chromosome)が2本ずつある。

4.2 C-banding, N-banding



C-banding of rye, *Secale cereale*

Phase-contrast image (above) and N-banding of barley, *Hordeum vulgare*

4.3 In situ hybridization

- パンコムギにおける仁形成部位とオオムギ染色体の in situ hybridization。
- NOR領域（緑）にはrRNAを転写するrDNAのコピーが多数存在する。
- オオムギの染色体（桃色）は全体に蛍光が観察される。