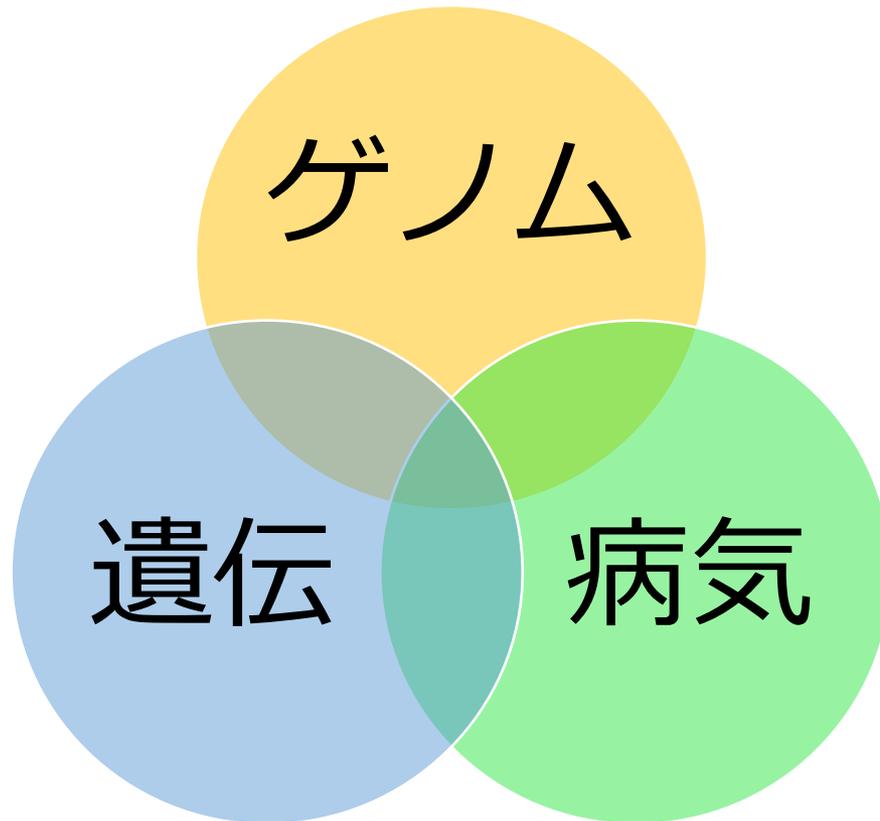
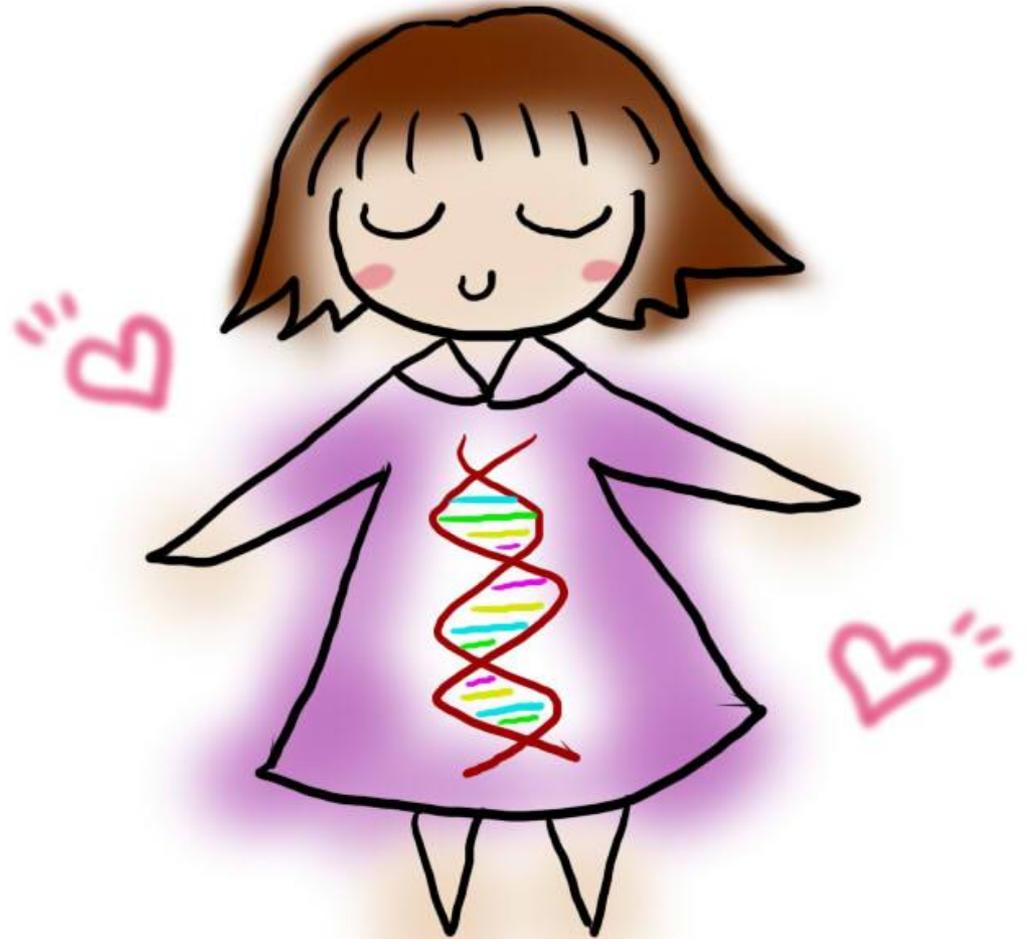


ゲノムと遺伝病



1. ゲノムとは
2. DNAと遺伝子
3. ゲノムの伝達
4. ゲノムと病気

1 ゲノムとは



ヒトの生物学的特徴

- 哺乳類であり，サル目に属する
- 現生人類は単一種 *Homo sapience, sapience*
There is no gene for human race
- ヒトは60兆個の細胞からなる多細胞生物
- ヒトは有性生殖をする
- 1個の受精卵から分裂を繰り返す

ヒトの構成要素

- **60兆個の細胞：分化-組織-器官**
- **細胞間物質：間質，結合織**
- **循環液：血液，脳脊髄液，リンパ液など**
- **付属物その他：毛髪，爪など**
- **消化液，各種分泌液など**
- **寄生生物：常在細菌**

細胞の構成要素

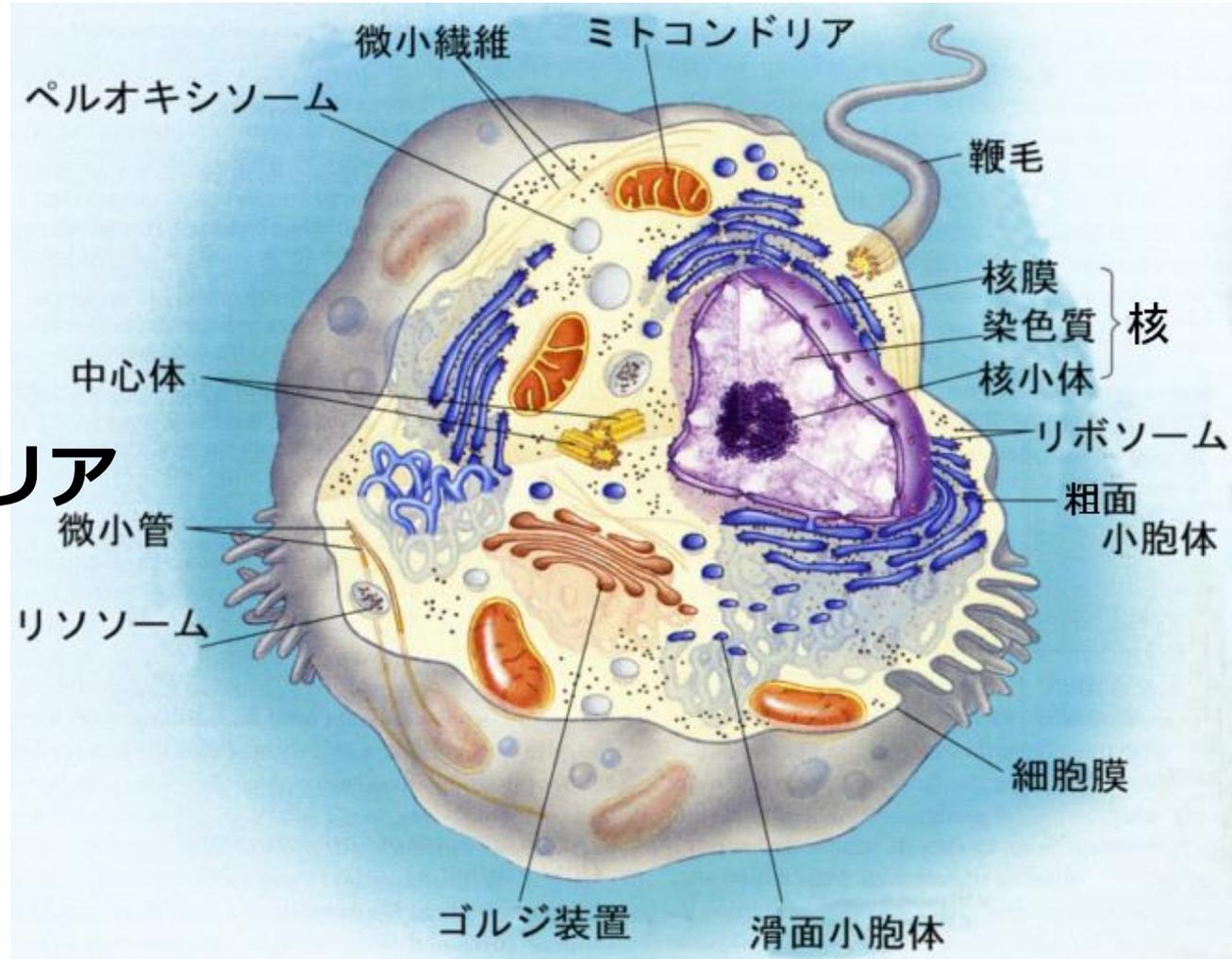
- 細胞膜
- 核
- 細胞質

ミトコンドリア

小胞体

ゴルジ装置

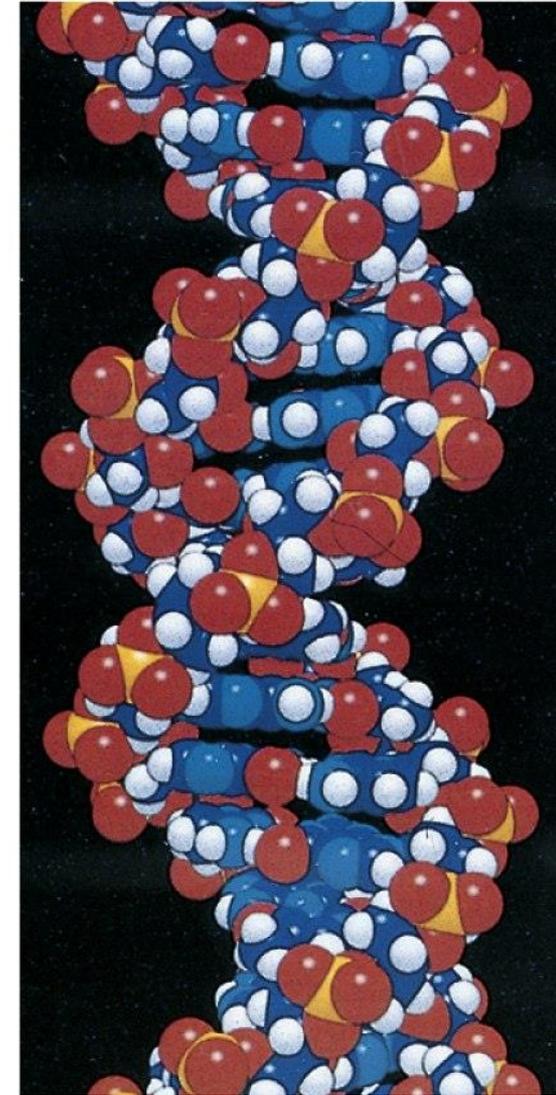
リソゾーム



東京医科歯科大学教養部生物和田勝

ゲノムとは

- 生物としての情報は核酸（2本鎖DNA）に保存され、親から子へと伝えられる。
- この遺伝情報は原則として全ての細胞に全く同じものがある。
- ヒトではこの遺伝情報は46本の染色体とミトコンドリアに保存される。
- ヒトには21,000以上の遺伝子がゲノムにある。そのほとんどが46本の染色体上にある。



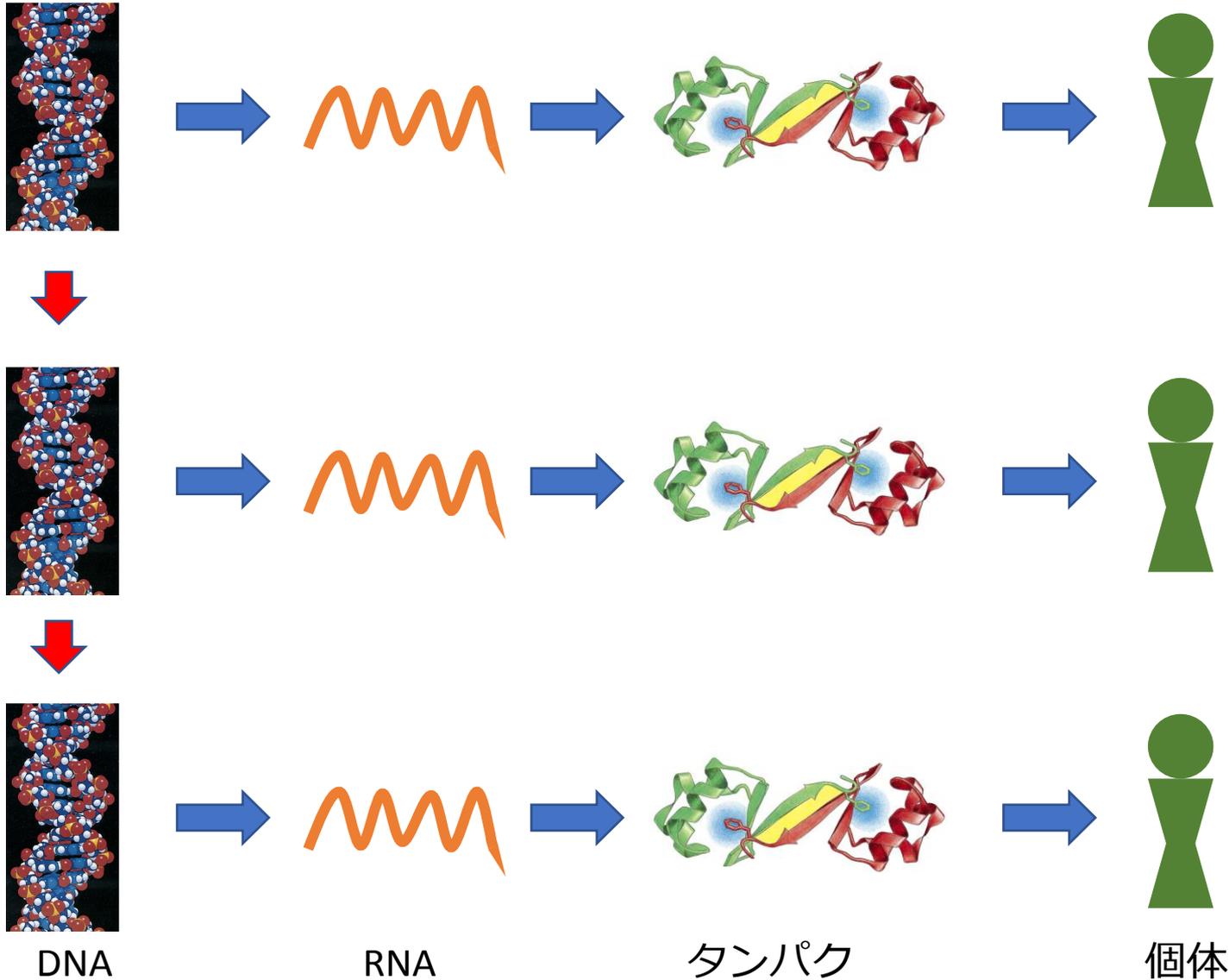
* genome = gene-ome

-ome 接尾辞 (biology) The complete whole of a class of substances for a species or an individual.

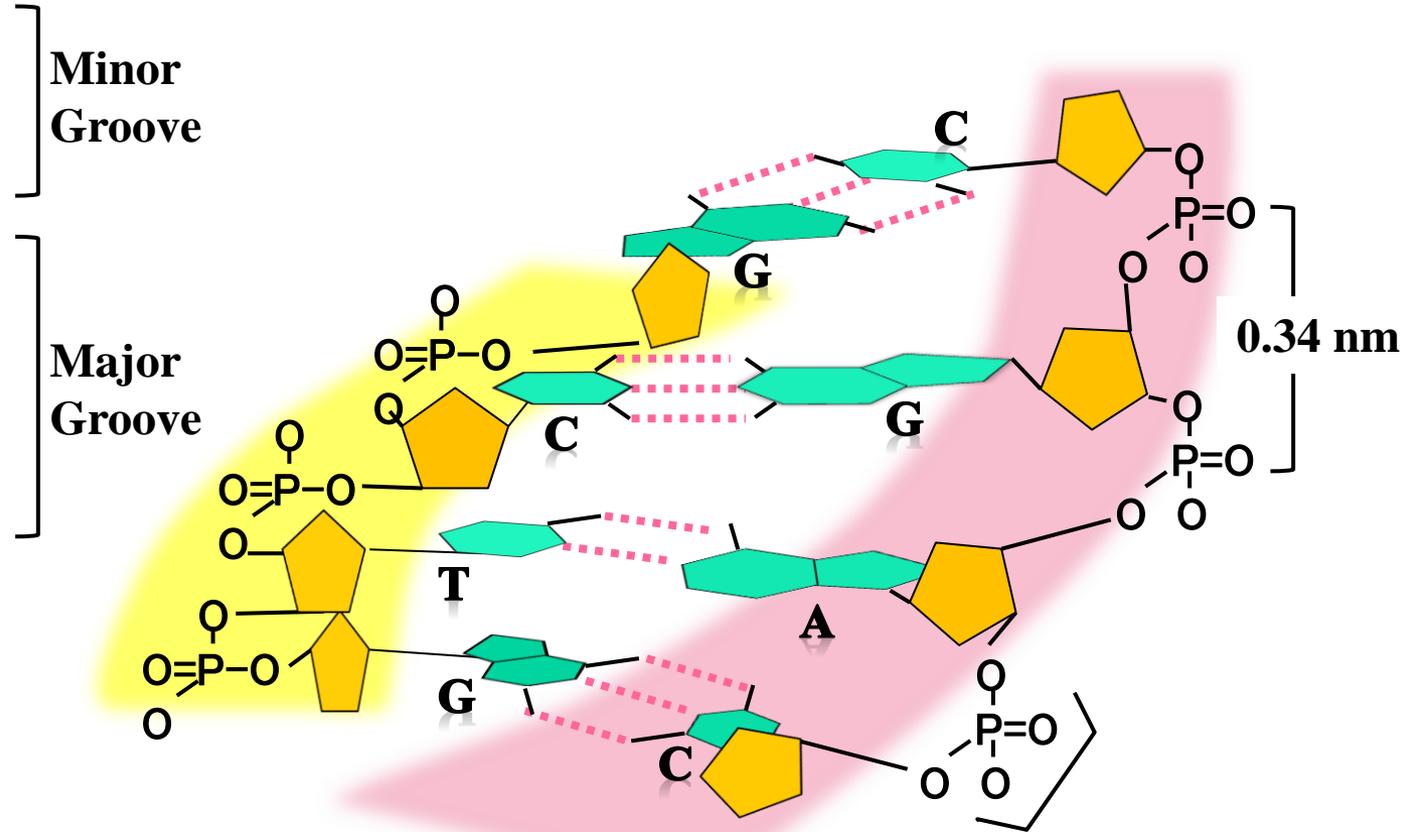
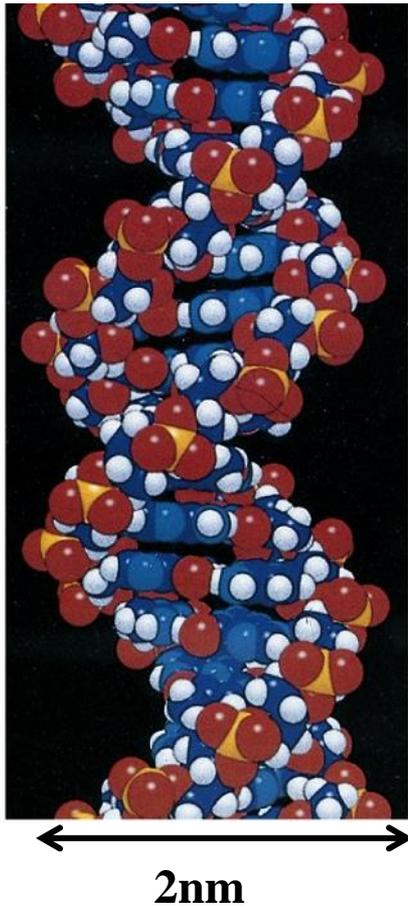
ゲノムの持つ遺伝情報の役割

1. 機能する立体構造分子（タンパクやRNA）の遺伝情報を保持する。
2. 上記を娘細胞に複製し伝達する
3. 上記を配偶子に分配し，自己を再生産する
4. 機能する分子の発現：何を，いつ，どの細胞で，どれだけ発現するかを通して，増殖・分化・生命維持・社会行動など生物としてのLIFEを支配する。

生物の自己再生産と遺伝子発現



2 DNAと遺伝子



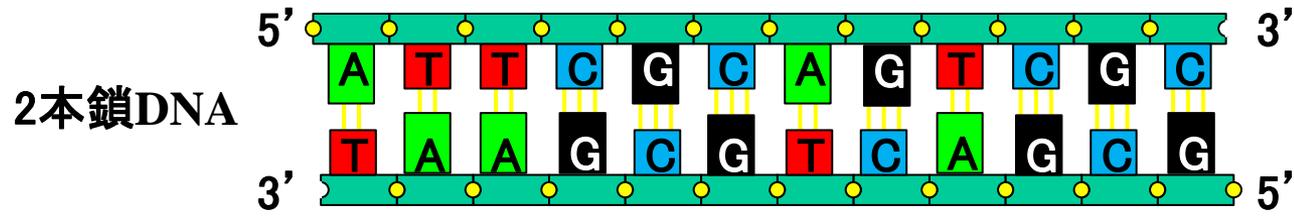
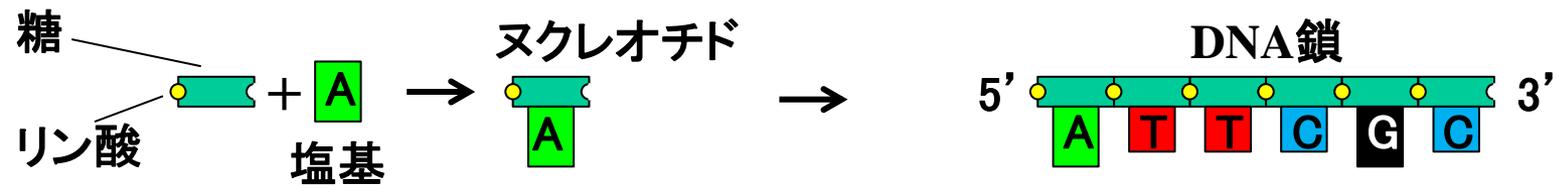
Molecular Biology of the Cell
5th edition より転載

Phosphodiester
bond

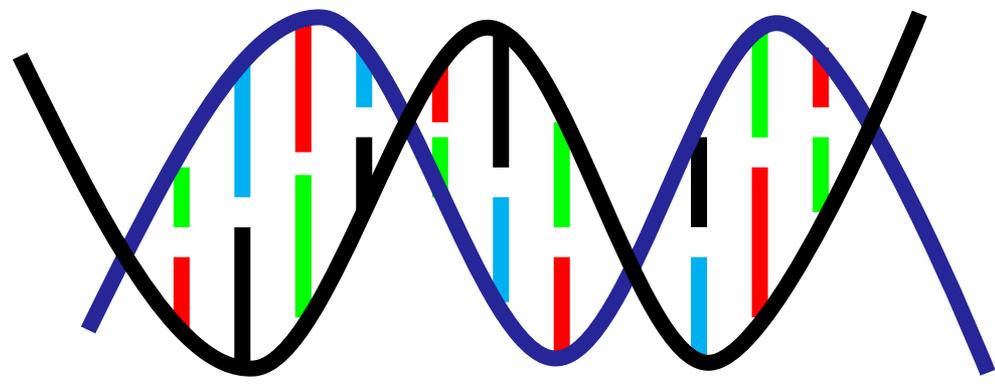
DNAの構成要素： ヌクレオシドとヌクレオチド

- **ヌクレオシド：塩基と5炭糖の結合した物**
 - a. **5炭糖：リボース (RNA), デオキシリボース(DNA)**
 - b. **塩基：adenine, guanine, cytosine, thymine, uracil**
例えば, アデノシン (アデニン+リボース) , デオキシアデノシン (アデニン+デオキシリボース)
- **ヌクレオチドの構成要素**
 - a. **ヌクレオシド**
 - b. **リン酸基**
例えば, アデノシン1リン酸(AMP) , アデノシン3リン酸 (ATP) , デオキシシチジル酸 (dCTP)
- **核酸を合成するときは5位の炭素に結合したリン酸基が3位の炭素原子-水酸基との間にリン酸エステル結合を形成する.**

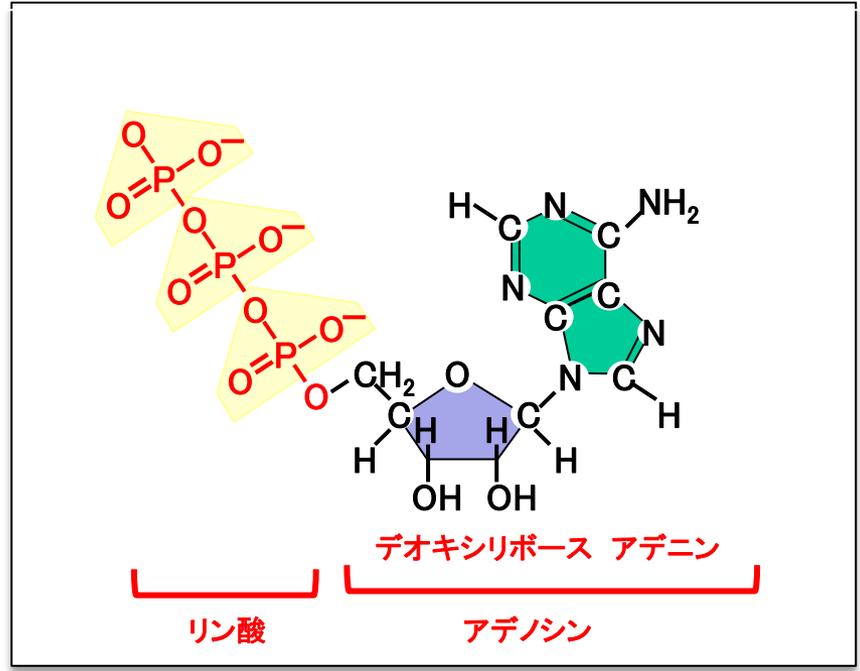
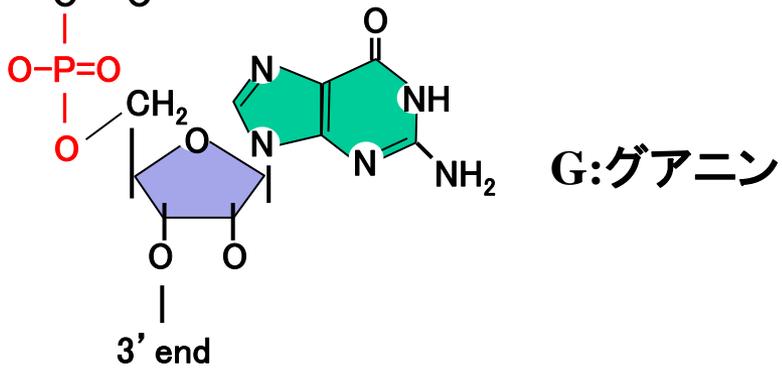
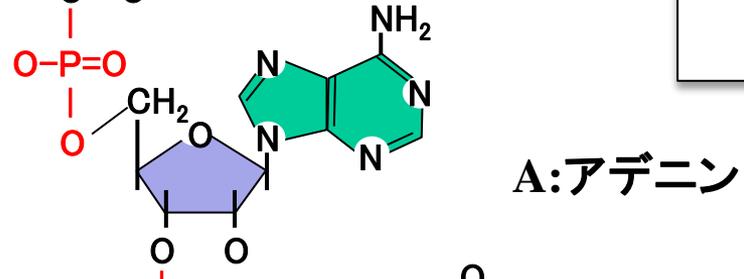
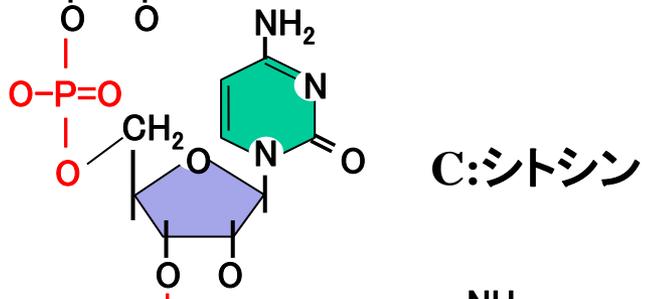
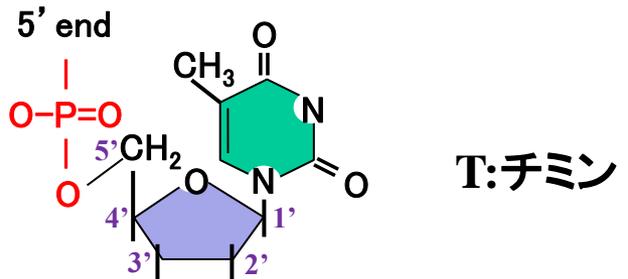
DNAの構造模式図 I



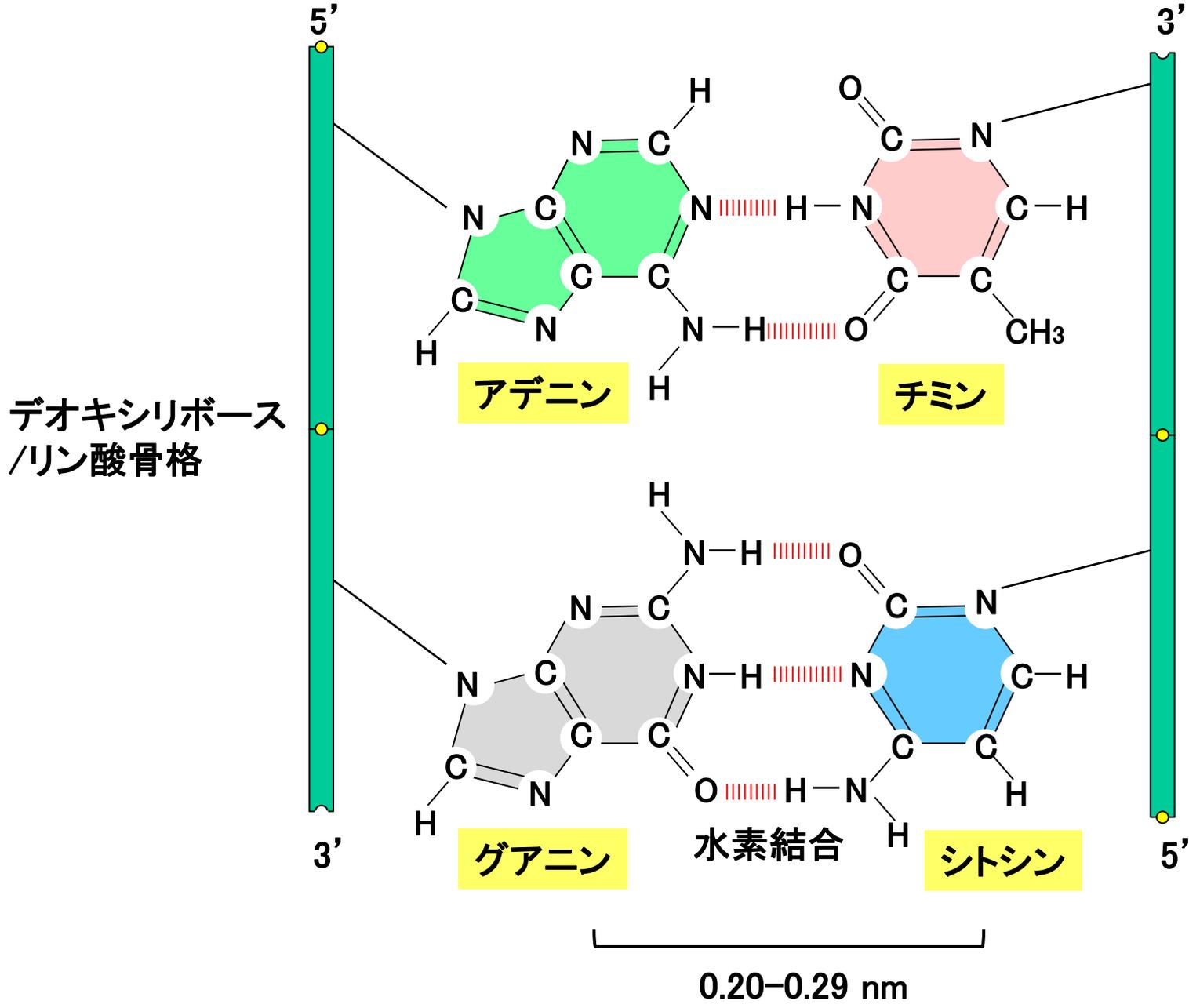
DNA
2重らせん



DNAの構造模式図 II



DNAの構造模式図 III

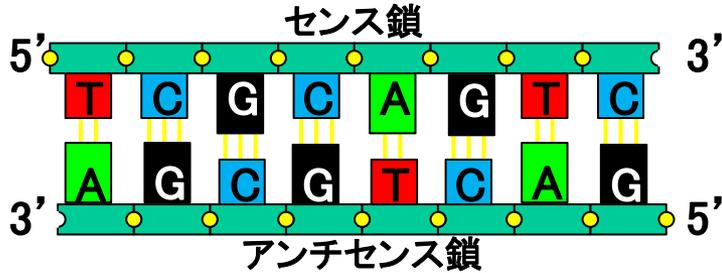


2本鎖DNAの構造

- DNAは二本の長大な分子が塩基対で結合する二本鎖の二重らせん構造をとる。
- 相対する塩基は互いに相補的なので反対鎖を相補鎖とも呼ぶ。相補鎖の方向(5'→3')は互いに逆になる。
- 塩基はアデニンとチミンが1位のNと6位のアミノ基, 3位の水素と4位のカルボキシル基の間の2カ所で水素結合を形成, グアニンとシトシンが2位のアミノ基, 1位の水素, 6位のケト基, と2位のケト基, 3位の水素, 4位のアミノ基間に3カ所で水素結合を形成する。
- 2塩基間の距離は0.20-0.29 nmである。

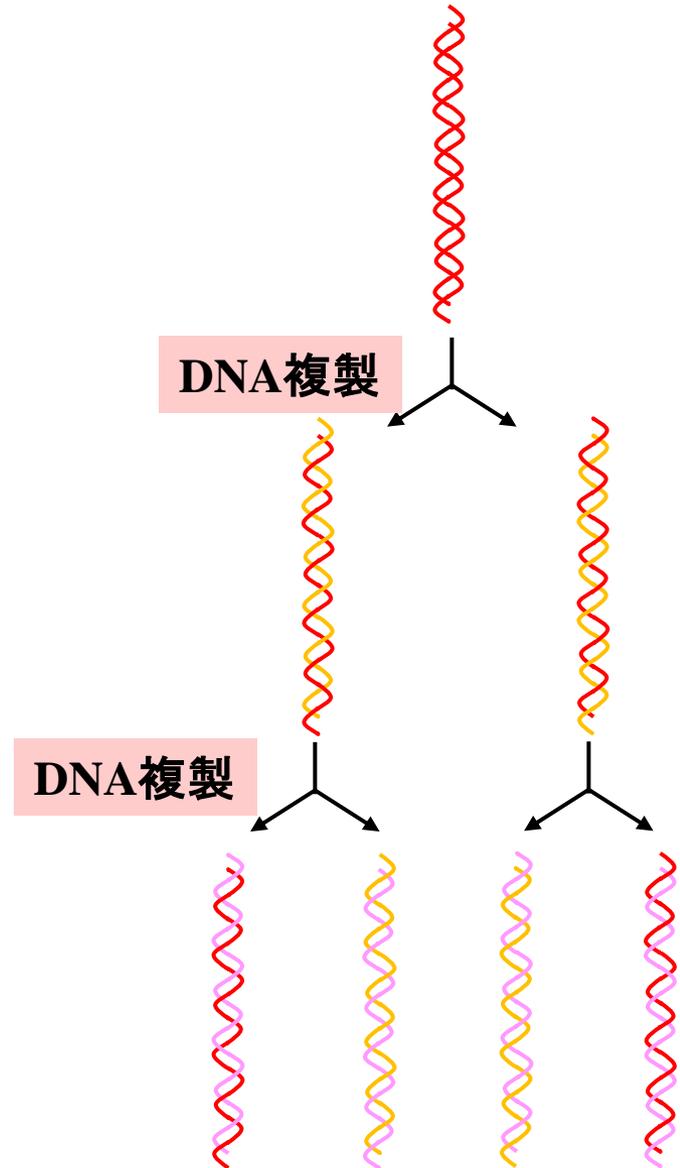
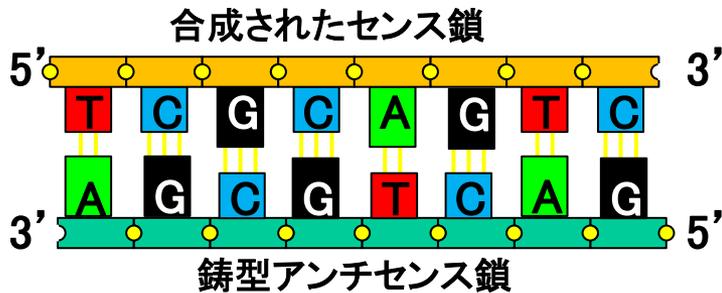
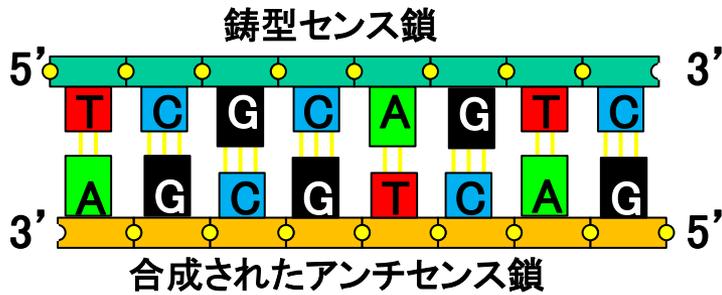
DNAの半保存複製

元の2本鎖DNA



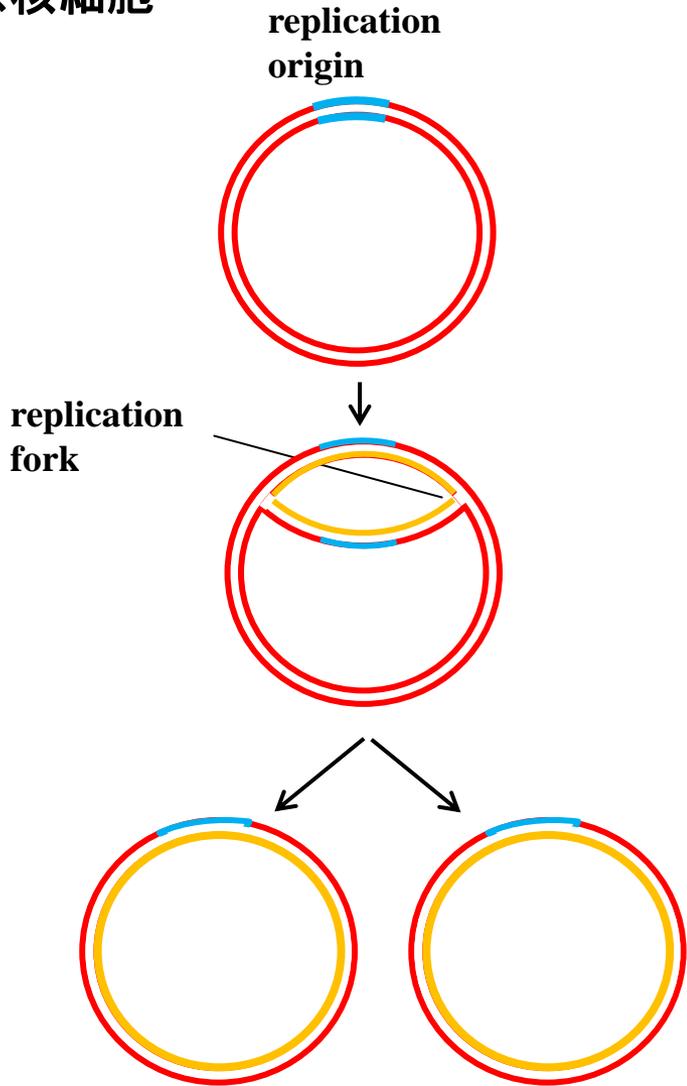
↓ DNA複製

複製後の2本鎖DNA

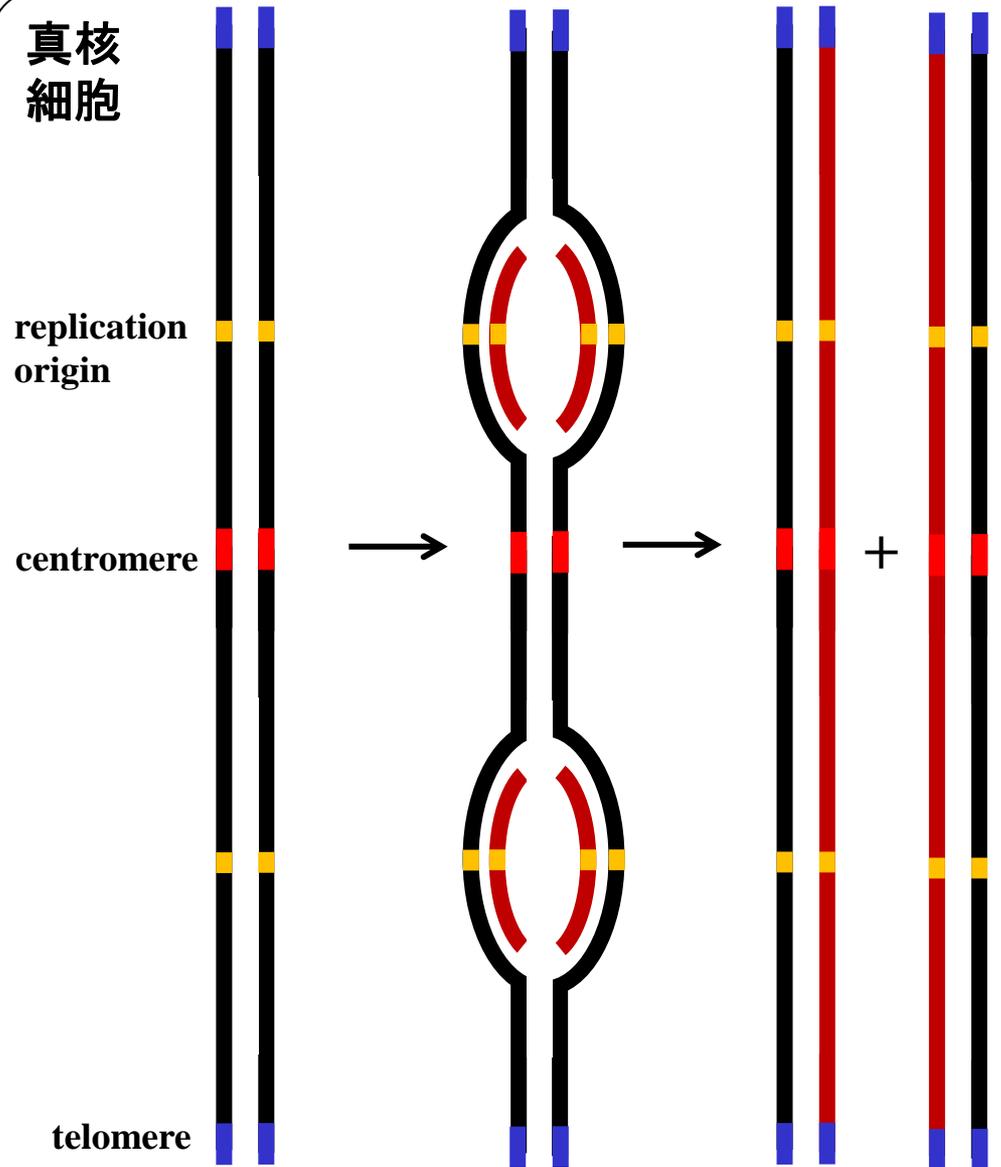


原核細胞と真核細胞のDNA複製

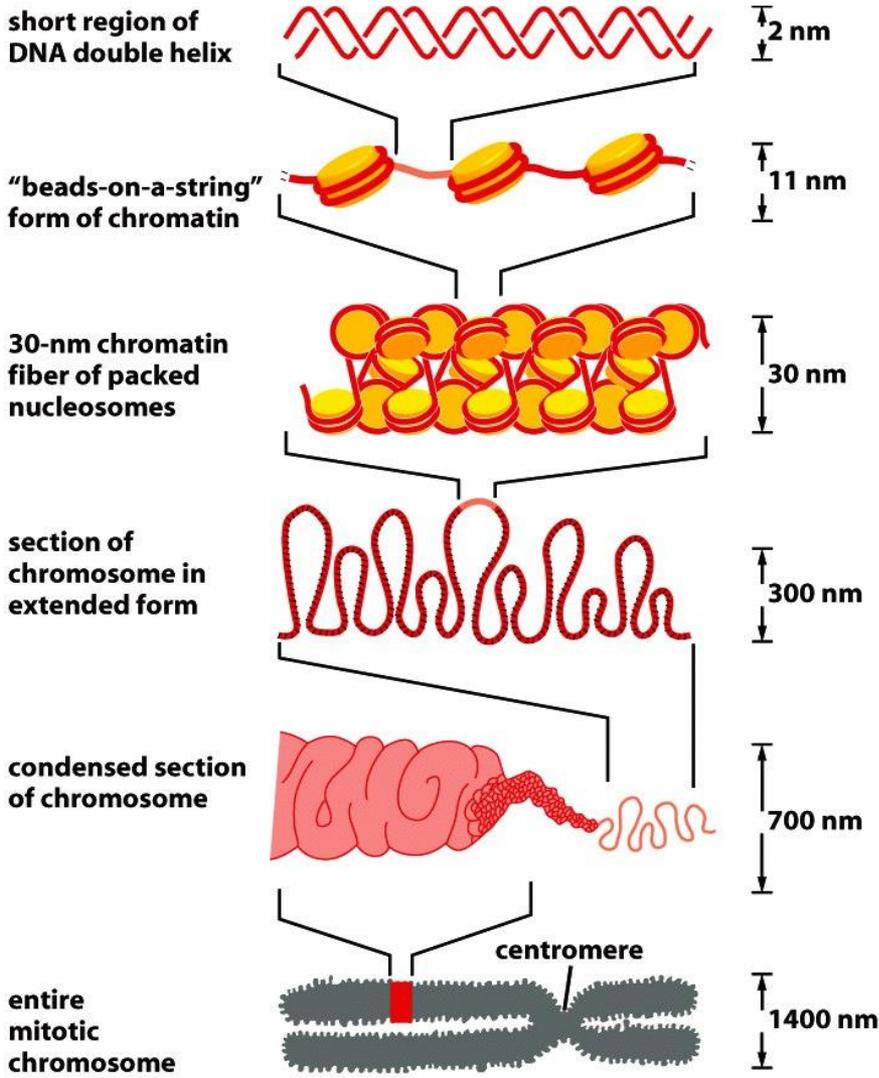
原核細胞



真核細胞



染色体と2本鎖DNA

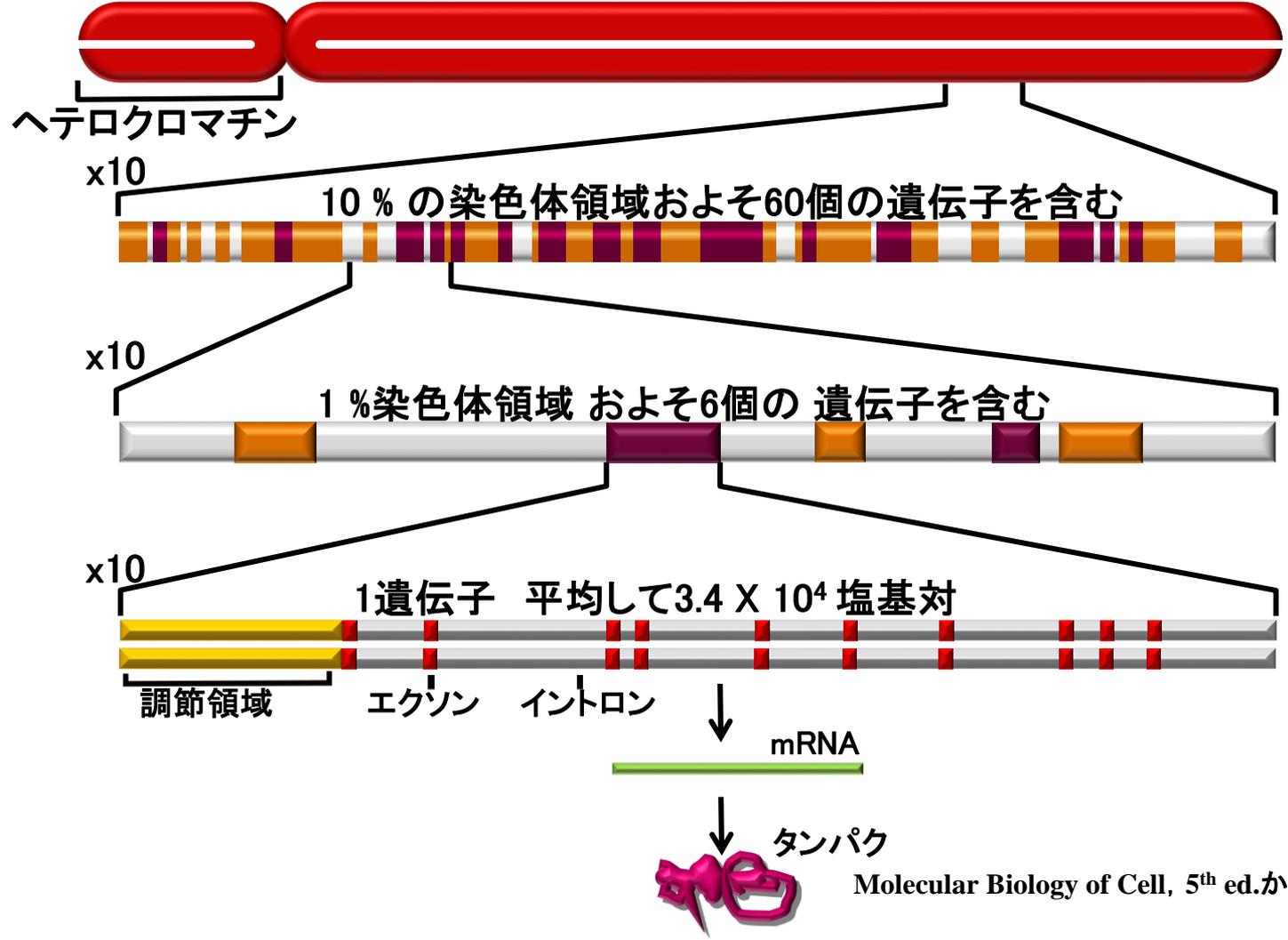


NET RESULT: EACH DNA MOLECULE HAS BEEN PACKAGED INTO A MITOTIC CHROMOSOME THAT IS 10,000-FOLD SHORTER THAN ITS EXTENDED LENGTH

Figure 4-72 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

遺伝子の構造と発現

ヒト22番染色体: 48×10^6 塩基対のDNA分子を持つ.

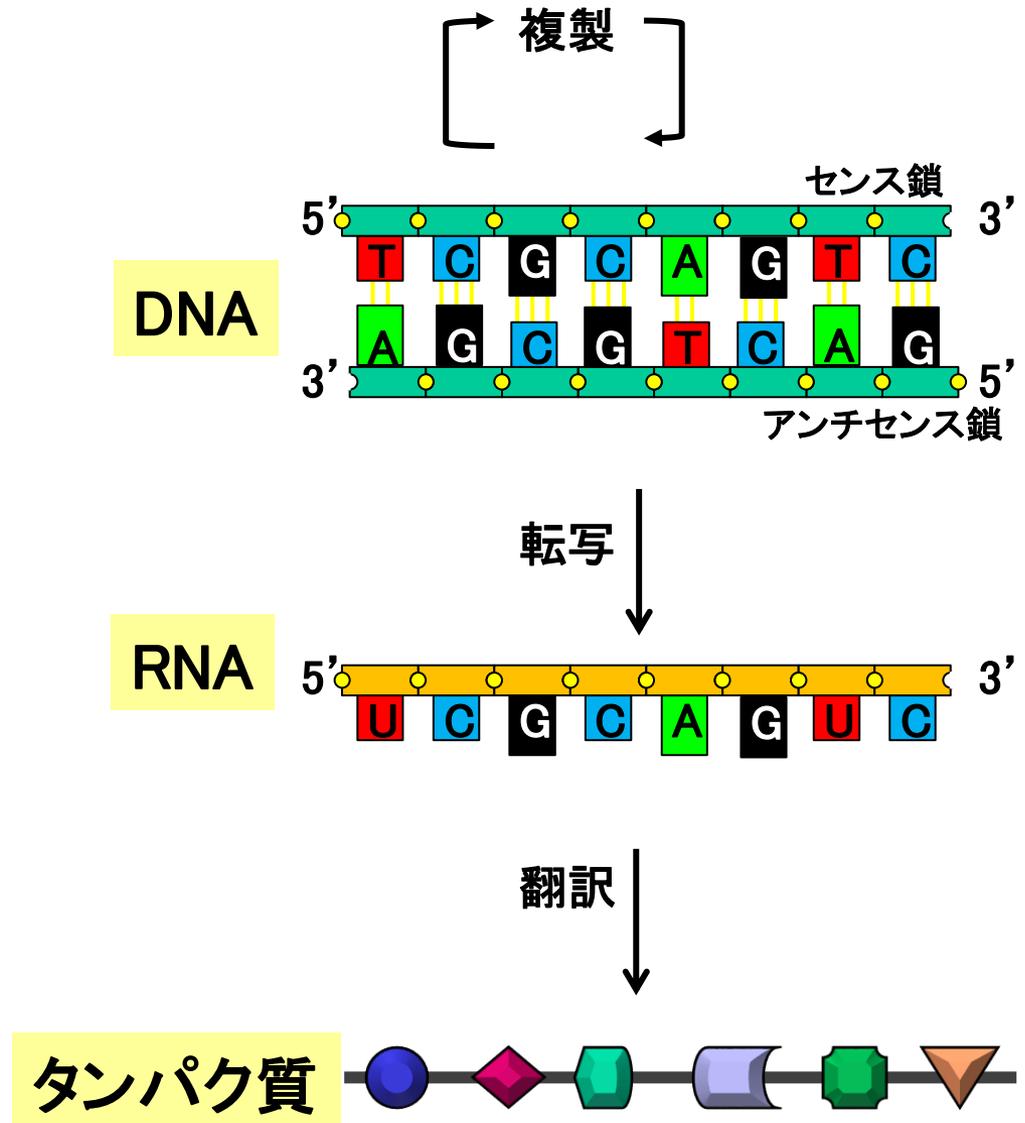


Molecular Biology of Cell, 5th ed.から改編

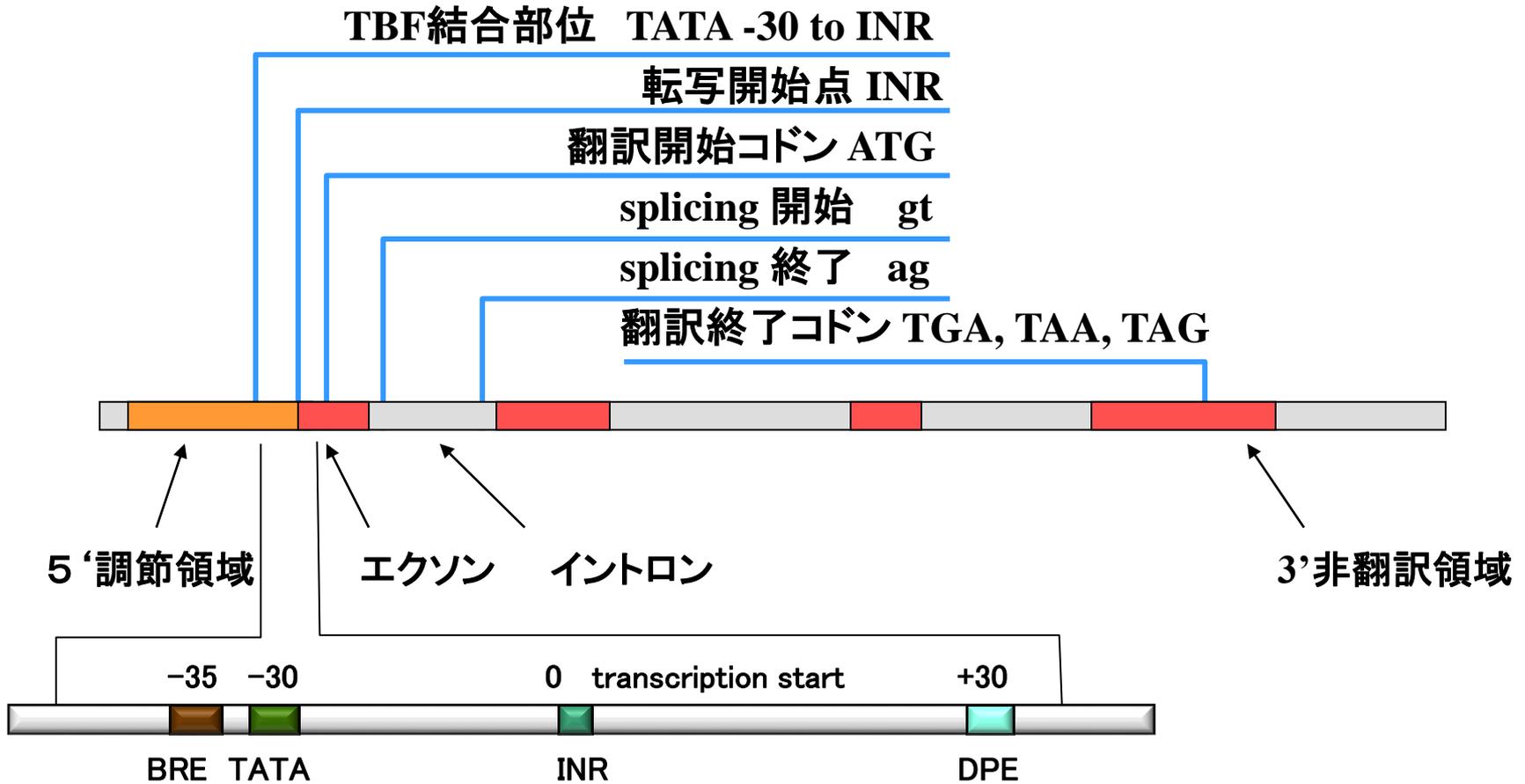
遺伝情報の保存・複製と発現

遺伝情報はDNAに保存され、細胞が特定のタンパクを必要とするときはその遺伝情報を持つDNA領域のヌクレオチド配列がRNAにコピーされ、RNAを鋳型としてポリペプチドを合成する。

この遺伝情報発現の基本システムは、細菌からヒトまであらゆる生物に共通している原理である。これをセントラルドグマと言う。



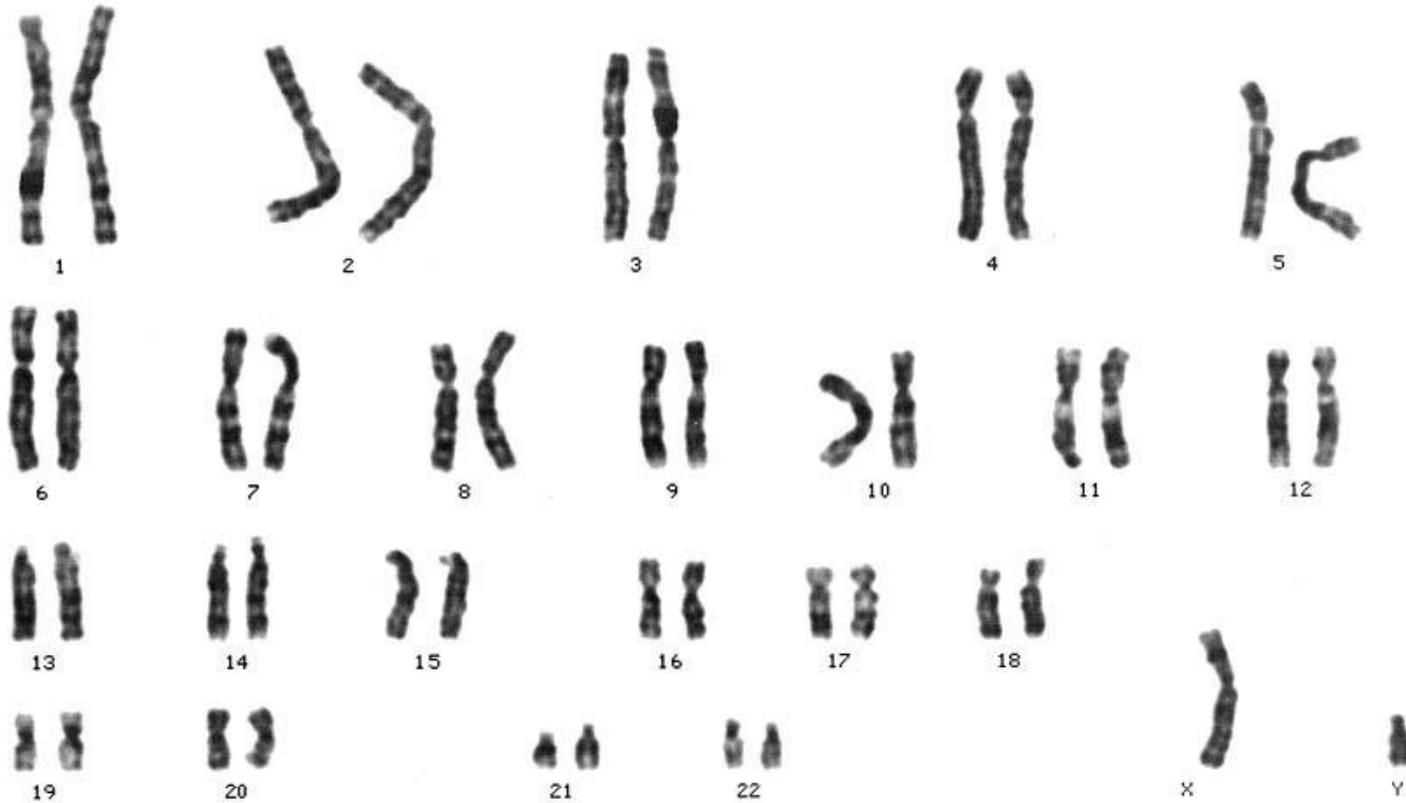
遺伝子の基本的構造



| element | consensus sequence | general transcription factor |
|---------|-------------------------|------------------------------|
| BRE | G/C G/C G/A C G C C | TFIIB |
| TATA | T A T A A/T A A/T | TBP |
| INR | C/T C/T A N T/A C/T C/T | TFIID |
| DPE | A/G G A/T C G T G | TFIID |

染色体と遺伝子

- ヒトの細胞で染色体は46本 (diploid)ある。22対の常染色体とX, Yの性染色体。配偶子である精子と卵子では23本(haploid)である。
- Haploidあたり約21,000ある遺伝子は, DNAの中に順序良く並んで, 染色体のきまった領域に位置する。
- ヒトの核ゲノムは約32億塩基対 (3,200 Mb) の2本鎖DNAからなる。



ゲノムの構成：塩基配列特性による分類

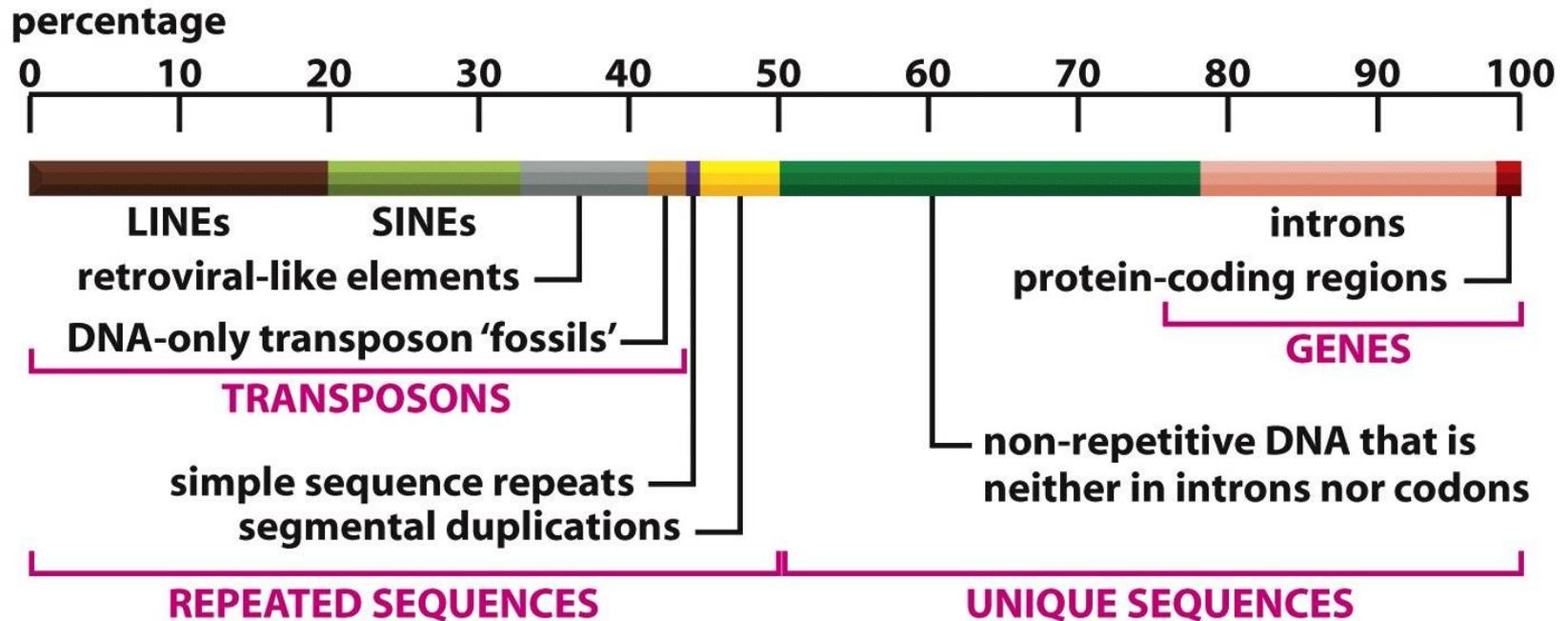


Figure 4-17 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

ヒトのゲノムのnon-coding gene

| | Length (bps) | Protein-coding genes | | Pseudo-genes | RNA genes | | | | | Variations |
|---|-----------------|----------------------|-------|--------------|-----------|------|-------|--------|---------|------------|
| | | Known | Novel | | miRNA | rRNA | snRNA | snoRNA | miscRNA | |
| 1 | 3,095,777,412 | 19,300 | 738 | 12,859 | 1,756 | 530 | 1,944 | 1,521 | 1,187 | 55,757,749 |
| 2 | 3,300,551,249 | 21,244 | 834 | 14,427 | 15,952 | | | | | 52,126,039 |

1. Ensembl genome browser release 68, July 2012

2. Elizabeth Pennisi Science 337 1159-61, 2012

miRNA: 遺伝コードに対する相補的配列を有し, mRNAに結合し発現を阻害する.

rRNA: リボゾームRNA

snRNA: タンパクと結合しとしてスプライシングに関与

snoRNA: small nucleolar riboproteinとして核小体でリボソームの修飾に関与

miscRNA

エピゲノムの基本的性質

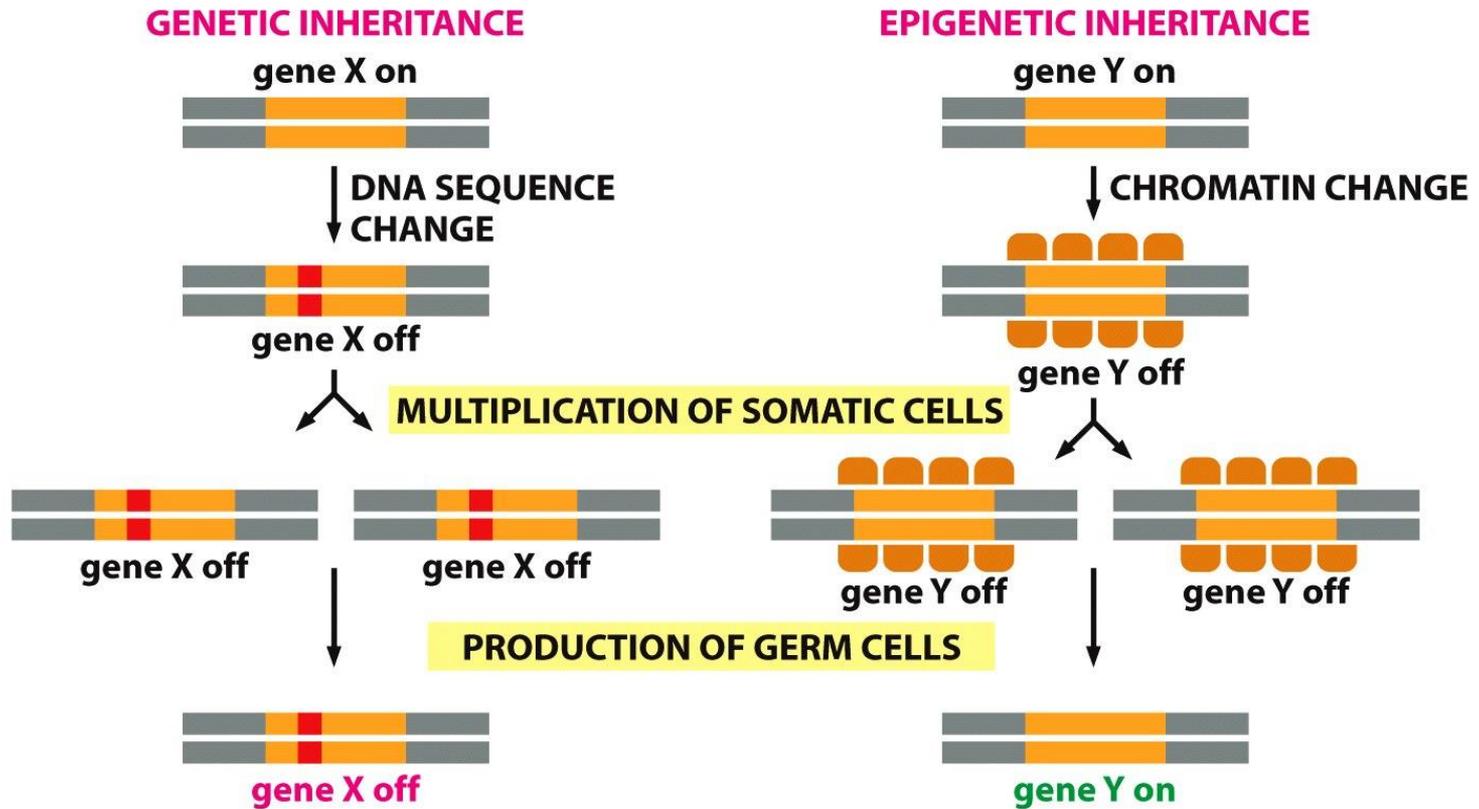
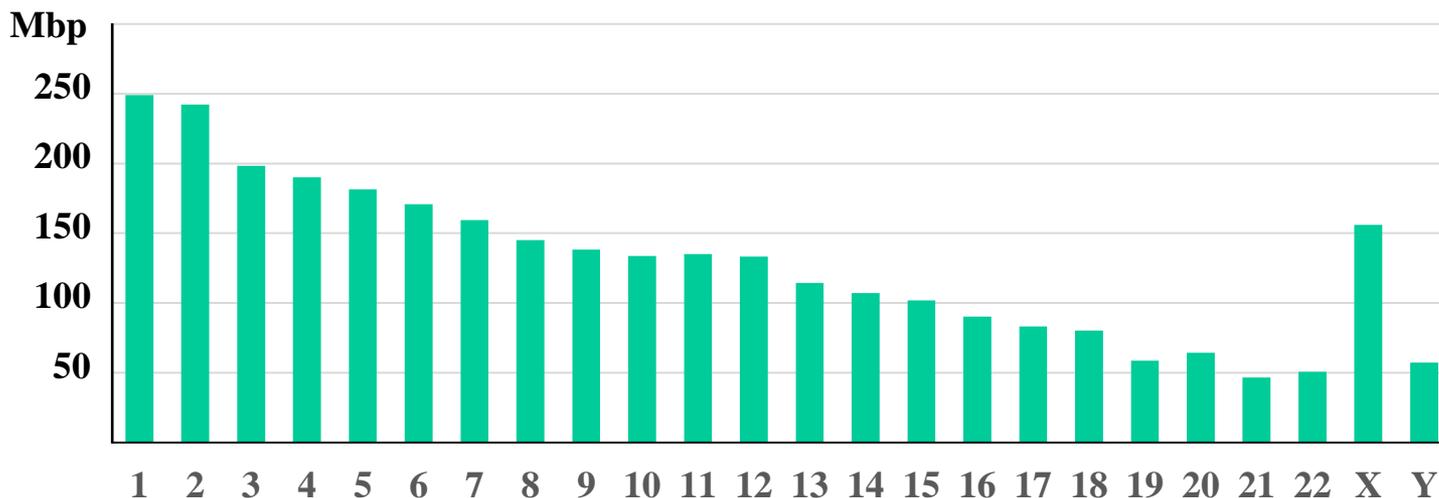


Figure 4-35 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

ヒトの染色体別 ゲノムサイズと遺伝子数

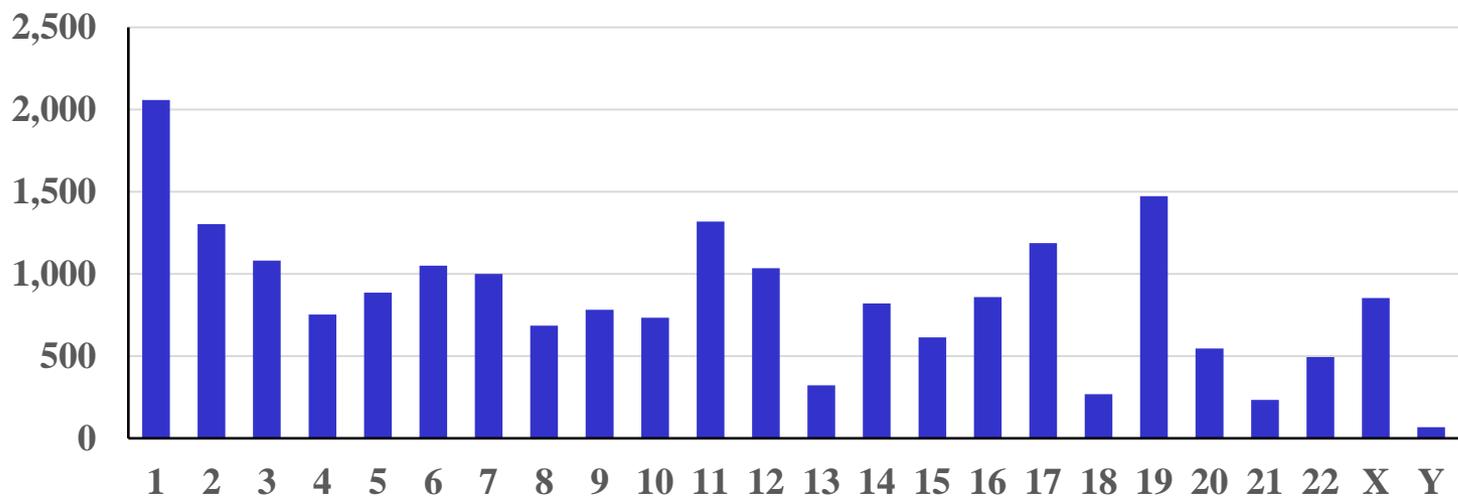
染色体の
サイズ

合計
3,088 Mbp



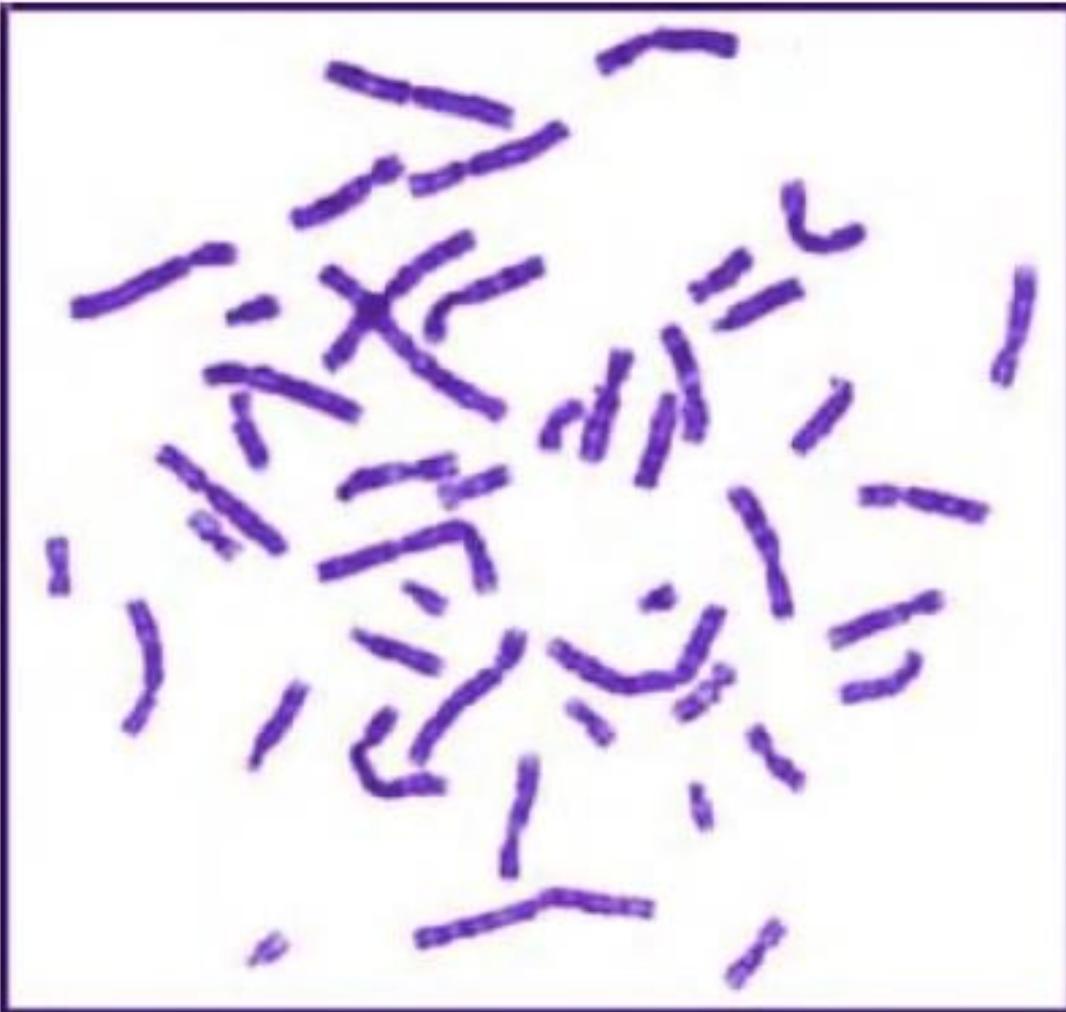
染色体の
遺伝子数

ハプロイド
あたり
合計
20,407 個



GRCh38.p13 (Genome Reference Consortium Human Build 38), INSDC Assembly

3 ゲノムの伝達



ゲノムの伝達：減数分裂と受精

- 1 常染色体は減数分裂時，父由来と母由来がそれぞれ複製し 2 価染色体を形成．それが分裂前に対合し 4 価染色体を形成．父由来と母由来の間で 1 染色体について数か所の交叉組み換えが起こる．ここでゲノムが組み変わる．
- 2 ヒトでは第一減数分裂で父由来と母由来の対合場分離する．（第一還元といいます）
- 3 引き続いて第二減数分裂でそれぞれの 2 価染色体が分離する．
- 4 卵子形成においては二度の減数分裂でそれぞれ細胞質を持たない極体が形成される
- 5 ミトコンドリアは母系遺伝

ヒトの細胞分裂：減数分裂と体細胞分裂 交叉組み換え

MEIOTIC S PHASE

MEIOSIS I

MEIOSIS II

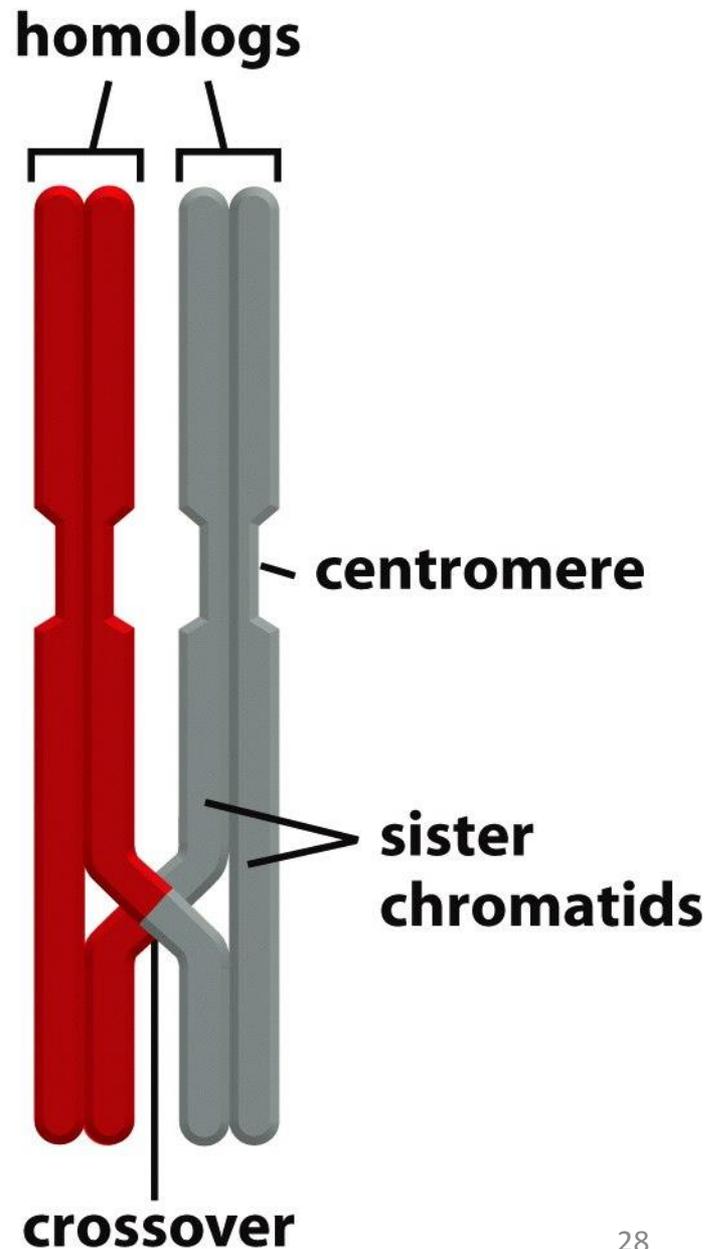
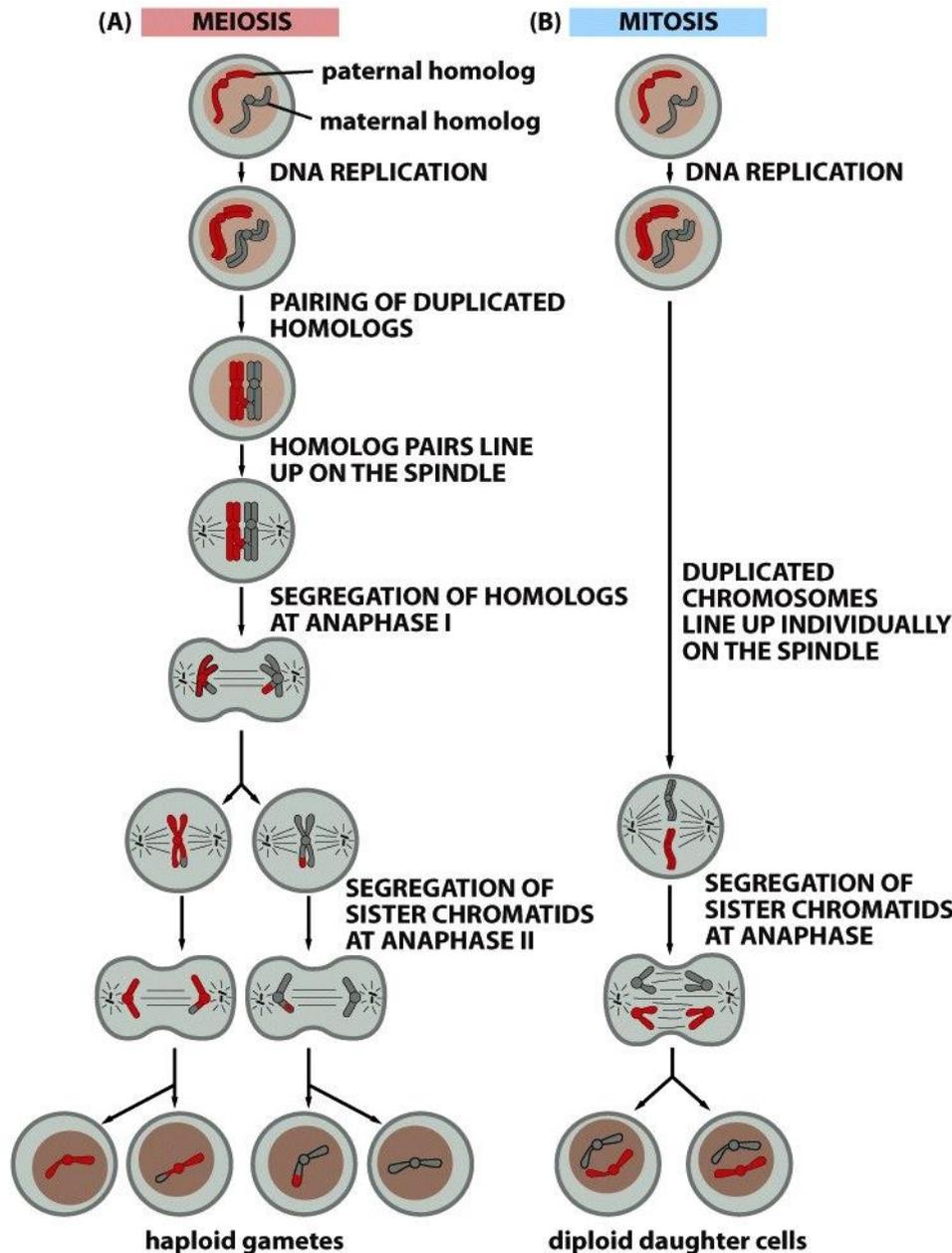
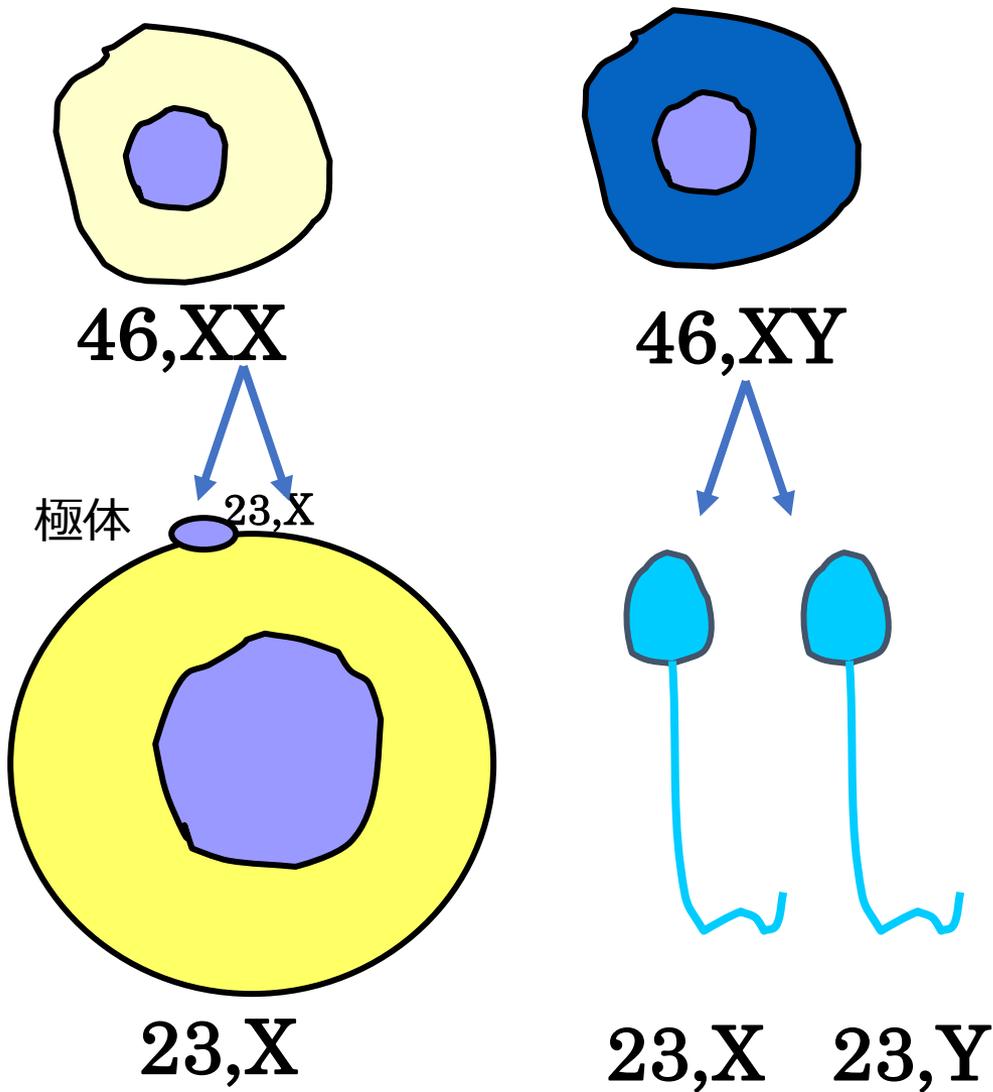


Figure 17-47 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

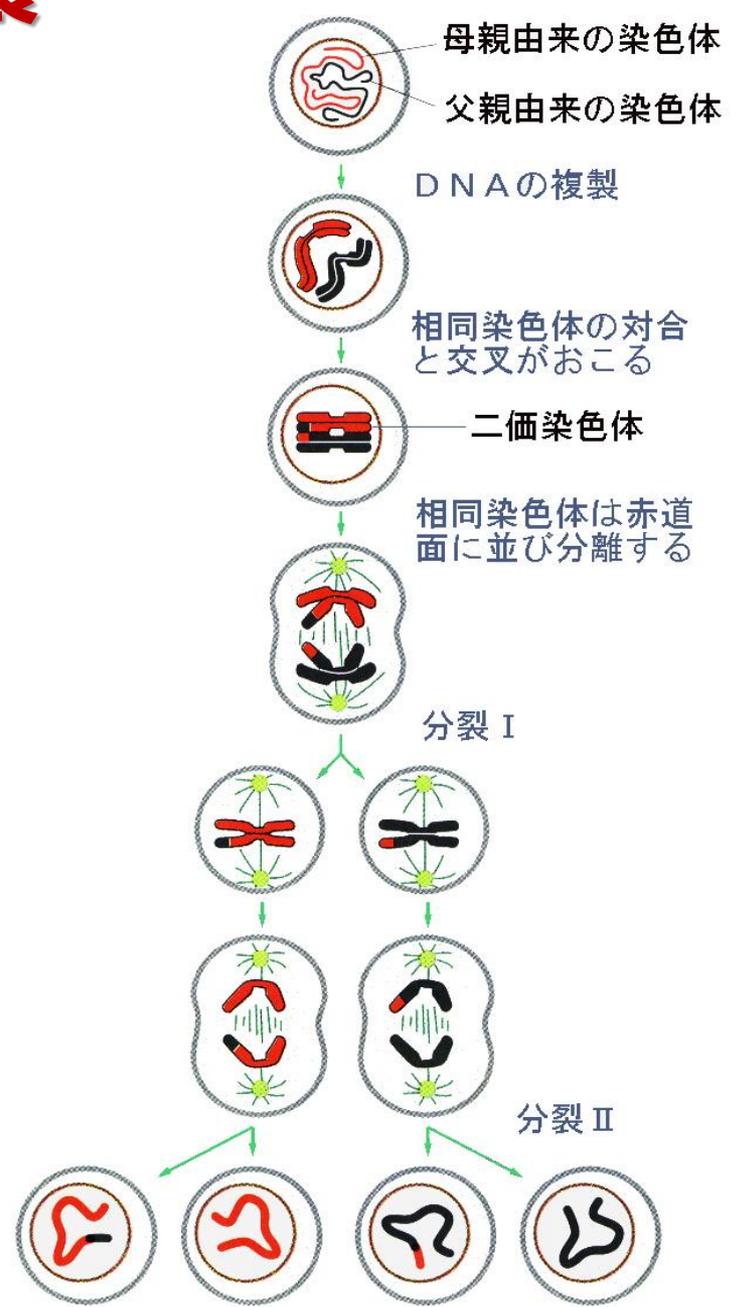
Figure 17-48 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

ヒトの細胞分裂：減数分裂



減数分裂 I

減数分裂 II



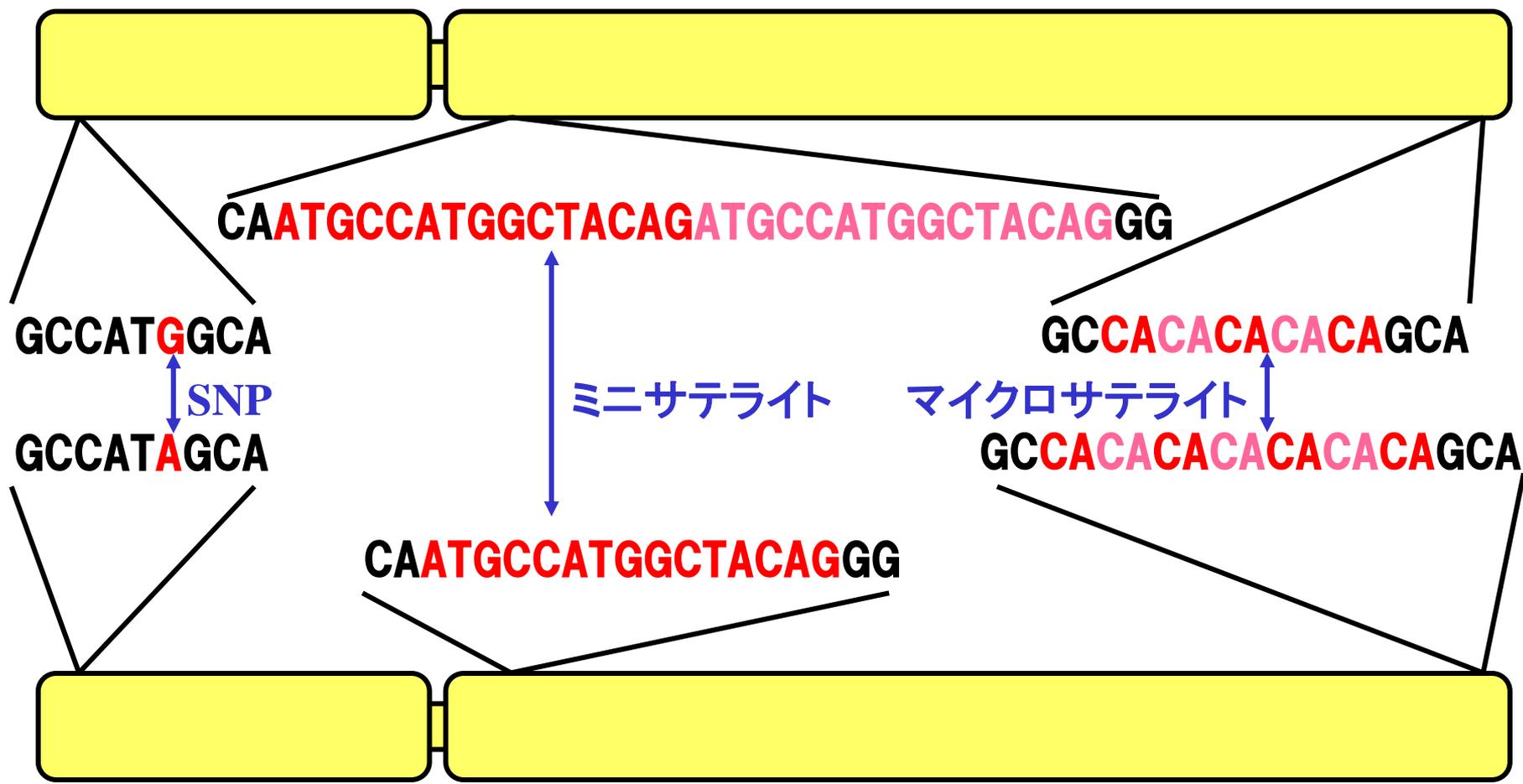
4 ゲノムと疾患



ヒトの疾患とゲノム病理

| | ゲノム病理 | 異常例 | 疾患例 |
|--------|-------------------------------------|--------------------------|---|
| 染色体異常 | ゲノムセットの過剰 | Polyploidy (倍数体) | 69,XXX |
| | ゲノムの特定の領域の過剰・欠落 (複数の遺伝子のコピー数の異常) | Aneuploidy (染色体の数的異常) | ダウン症 ターナー症候群 |
| | | 部分欠失 不均衡転座 過剰染色体など | 5p-症候群, PWS, AS MCA/MR パリスターモザイク症候群 |
| | 遺伝子の断裂・癒合 | 染色体の構造異常 | フィラデルフィア染色体* |
| 単一遺伝子病 | 遺伝子全体または一部の欠失・置換・重複 | | SMA, DMD |
| | 少数の塩基の欠失・挿入・反復数の変動 | トリプレットリピートの増加 | 筋緊張性ジストロフィー |
| | 1塩基の置換・欠失・挿入 | | 軟骨無形成症, 血友病 多くのメンデル遺伝病 |
| ID | 塩基の修飾の異常 | インプリント領域のメチレーションの異常 | BWS |
| | UPD (1染色体全体あるいは一部の両親由来性の欠如) | | PWS, BWS |
| MD | 多数の関連遺伝子の変異・多型 | | 口蓋裂・糖尿病・分裂病 多くの多因子遺伝病 |

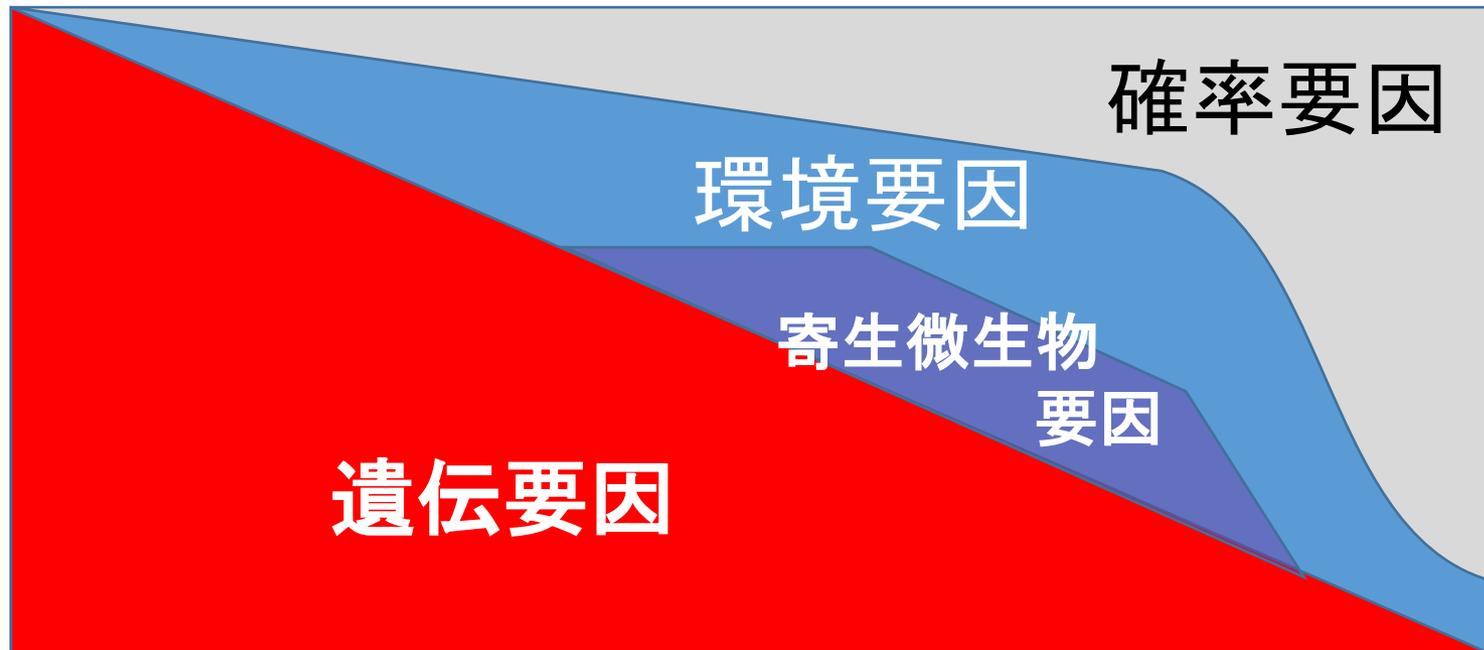
3つの代表的なDNA多型



DNAのVariationと個体差

- 塩基置換, 反復配列の変化などの変異は一定の確率で起こる.
- 非コード領域の配列には個体差がある.
- 遺伝子産物の機能や遺伝子の発現に大きな影響をもたらす変異は病因となる.
- 遺伝子領域での変異がそれほど病的な結果をもたらさなければ, 集団の中で維持され (ABO血液型など), 個体差や遺伝的素因となる.
- DNA多型とはゲノム上にある塩基配列の多様性のことを言う. 遺伝子病の原因となる変異ではない.
- アレル頻度が1%以上あれば“変異: mutation”ではなく“多型: polymorphism”と定義される.

疾患の遺伝要因・環境要因・確率要因



単一遺伝子病

染色体異常症

先天奇形

アレルギー

生活習慣病

がん

感染症

事故

多因子疾患

多因子疾患の特徴 : common disease

1. 複数の遺伝因子と環境因子がその形質発現に関与している遺伝病をいう。
2. 先天奇形の一部（口唇・口蓋裂，内反足，心奇形など）
これらの同胞再発危険率はおおむね5%以下。
3. 精神病（精神分裂病，うつ病など）
4. 生活習慣病（肥満・糖尿病，高血圧，動脈硬化など）
5. 環境因子とは食事，生活習慣などである
6. 血縁関係が薄れると再発率は急激に低下する

ヒトとは生態系だ

Human microbiome

| 常在細菌叢 | /ml |
|-------|-------------|
| 歯垢 | 10^{11} |
| 唾液 | 10^5-10^9 |
| 胃液 | $0-10^3$ |
| 十二指腸 | 0 |
| 大腸 | 10^{12} |
| 皮膚 | 10^3-10^6 |
| 鼻汁 | 10^4-10^7 |
| 尿 | $<10^3$ |

皮膚常在細菌叢の働き

1. 保湿, バリアなどの機能を持つ皮脂層を形成
2. 紫外線を吸収する
3. 活性酸素, 過酸化脂質を分解する
4. 病原菌の侵入を防ぐ
5. 各種成分を代謝し, 皮膚の活動を支援する

腸内細菌叢の働き

1. 有害物質, 発がん物質の分解・排泄
2. 病原菌の感染防御
3. 免疫系の賦活
4. 各種臓器機能の活性化や保全
5. 腸内 pH の調整と腸の蠕動運動の活性化
6. ホルモンやビタミンの産生
7. 脂質代謝への関与
8. 消化・吸収・代謝への関与

ヒトの個体差

- 人種に特異的な遺伝子はない
- 人種差, 個体差はゲノムの些細な違い
 - CNV copy number variation
 - SNP single nucleotide polymorphism
- マイクロバイオームの差 (人種で異なる・個人差がある・同じ人でも時期で異なる)
- **マイクロバイオームの差⇒肥満・糖尿病・大腸がん・過敏性腸症候群・潰瘍性大腸炎・アレルギー・うつ病**