

分裂酵母減数分裂期の染色体対合形成の力学モデル

山本佳典¹, 西森拓^{1,2}, 栗津暁紀^{1,2}

¹ 広島大学 理学研究科 数理分子生命理学専攻

² 広島大学 核内クロマチン・ライブダイナミクスの数理研究拠点 (RcMcD)

概要

真核生物は、減数分裂時に相同染色体間の塩基配列を交換する「相同組換え」により、同一種内における遺伝的多様性を実現している。相同組換えを実現するには、相同染色体が互いに平行に並び「対合」を形成する必要がある。近年様々な生物種において、減数分裂前期に核及び染色体のダイナミックな運動が観察されており、この運動が対合形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。そこで本研究では、減数分裂前期における染色体動態について、分裂酵母の減数分裂期染色体の粗視化モデルを構築し、分子動力学シミュレーションを行った。そして相同染色体間の形状の相同性、核内における染色体の混み合い、及び核の形状変動が、対合形成に重要な役割を果たす可能性を見出した。

Dynamical model of chromosome synapsis formation during meiosis in fission yeast

Keisuke Yamamoto¹, Hiraku Nishimori^{1,2}, Akinori Awazu^{1,2}

¹ Department of Mathematics and Life sciences, Graduate School of Science, Hiroshima University

² Research Center for the Mathematics on Chromatin Live Dynamics(RcMcD), Hiroshima University

Abstract

Eukaryotes exhibit “homologous recombination” during meiosis to keep their genetic diversity. Homologous recombination requires juxtaposition and synapsis formation between homologous loci in maternal and paternal chromosomes all along their length. In the recent studies in several organisms, the characteristic dynamical motions of nucleus and chromosomes are observed during meiotic prophase, which might play important roles in the pairing between homologous loci. In this study, we construct a coarse-grained model of chromosomes at meiotic prophase of fission yeast. By the simulation, we found the structural homology between each pair of homologous loci, the crowding of chromosomes, and the dynamical structural transition of the nucleus provide dominant contributions to the synapsis formations between homologous loci.

1 はじめに

真核生物は減数分裂時に、相同染色体間で(互によく似た、ただしやや異なる)塩基配列を互いに交換する「相同組換え」を行う。ここで相同染色体とは、父母由来の一对の染色体のことを言う。体細胞分裂では、娘細胞は母細胞と同じゲノムを持つ。

それに対し減数分裂では、相同組換えにより DNA の塩基配列が変化するため、異なるゲノムを持つ娘細胞が生まれ、その結果同一種内における遺伝的多様性が維持される。相同組換えには、相同染色体同士が平行に並び接合する「対合」形成が必要である。しかし、例えばヒトなら核内に 46 本もの染色体が

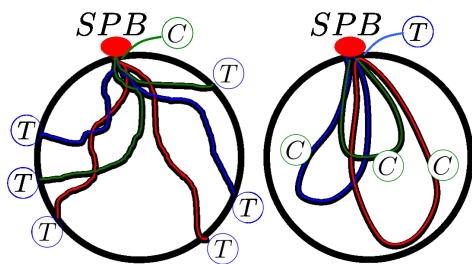


図1: 核とその内部にある染色体の模式図。(左) 細胞分裂間期のセントロメア (C) が中心付近でクラスタリングされたラブル配向。(右) 減数分裂時のテロメア (T) がクラスタリングされたブーケ配向。

あるが、その中で各染色体が相同染色体を探索する事は、決して容易ではない事はすぐに予想される。

2 分裂酵母減数分裂時の核及び染色体のダイナミクス

近年幾つかの生物種において、減数分裂時に核や染色体が激しい運動を示す事が報告されている。例えばマウスでは核が回転している事 [1]、出芽酵母では、染色体が通常時の3倍以上のスピードで動き回る事 [2] が、知られている。更に分裂酵母では、核が細長く変形し細胞の端から端までの往復を数時間繰り返す、「ホーステイル運動」と呼ばれる運動が観察されている [3, 4]。そして近年、この運動が正常に行われる事が分裂酵母の相同組換えの必要条件である事が、実験で示されている。

相同組換えには相同染色体同士が相互の探索・認識を経て対合を形成する必要があり、ホーステイル運動はこの対合形成に重要な寄与を果たしていると考えられている。しかしこれまで、この運動の具体的な役割については殆どわかっていない。そこで本研究では、分裂酵母減数分裂前期の染色体のモデルを構築し、シミュレーションを通じて、ホーステイル運動の対合形成に対する役割を考察した。

3 分裂酵母染色体の力学モデル

3.1 モデルの仮定

分裂酵母は3本の染色体からなる単細胞生物である。一倍体の染色体しか持たない真核生物であるが、2つの細胞が接合し、細胞核が融合することにより相同組換えを起こすことができる。

通常の細胞分裂間期の分裂酵母染色体は、セントロメアと呼ばれる中心部分が核膜上のSPB(Spindle

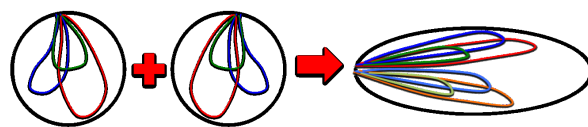


図2: 細長く変形した核。接合によって2倍体染色体となり、同系色のものは相同染色体であることを示す。

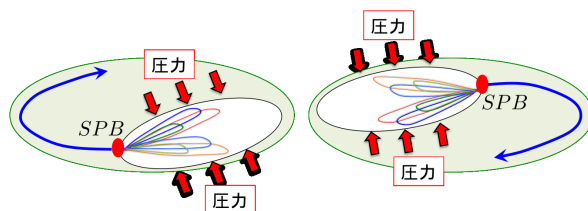


図3: 細胞の末端間を往復運動する核。進行方向垂直内向きに圧力がかかると仮定した。

Pole Body) にクラスタリングしたラブル配向と呼ばれる構造をとる (図1左)。一方減数分裂時には、染色体の両末端であるテロメアがSPBにクラスタリングされ、セントロメアが核膜から離れたブーケ配向と呼ばれる構造をとる¹(図1右)。そしてブーケ配向を保ったまま2つの細胞が接合し、核融合を起こす(図2)。この融合した核内でもブーケ配向は保たれ、さらにSPBが微小管に沿って動き核が引っ張られることにより、ホーステイル運動と呼ばれる核の往復運動が実現される(図3)。

そこで今回、以下の仮定に従い、ホーステイル運動時の核内染色体のモデルを構築する。

仮定1. ホーステイル運動により染色体は引き伸ばされ、細長いヒモ状の構造をとる: ホーステイル運動時、各染色体末端は核膜上のSPBに固定されているため、SPBが引っ張られることにより、各染色体は核内で引き伸ばされ、ヒモ状の形をとる。またこのとき、核膜が細胞質からの抵抗を受け進行方向に細長く変形するため、その影響として各染色体は、進行方向と垂直内向きの力(圧力)を受ける(図3)。以上の事はごく自然に予想されるため、今回そのような仮定をおく。

仮定2. 相同染色体は同じ高次構造を持つ: 染色体はDNAとタンパク質との複合物である。まずDNAはヒストンに巻きつき、更に何階層にもわたって折り畳まれることにより、ある安定な構造をとる。こ

¹この染色体配座の変化が対合形成を促進すると考えられている [5]。しかしその明確な役割は、未だはっきりしていない。

ここで相同染色体は、同一または対立遺伝子が同じ順序に並んだ父母由来の一对の染色体であり、ほぼ同じ塩基配列を持っている。そして、ヒストンやDNA同士を架橋するタンパク質の結合箇所は塩基配列に依存し [3]、その配置によって高次構造が決定される。従って染色体構造は DNA 配列に依存し、相同(非相同)染色体同士は同じ(異なる)高次構造を持つことが自然に予想される。よって今回のモデルでは、そのような仮定をおく。

3.2 シミュレーションモデル

ここでは数 kbp の塩基対を 1 粒子 (直径 d) と見立てた弾性ネットワークモデルを用い、染色体高次構造の粗視化モデルを構築する。前節の仮定に基づき各染色体は配列に依存した構造を取るとし、その構造が最安定になるように、染色体内の近傍粒子間相互作用を次のような調和ポテンシャルで与えた。

$$V_{ij} = \frac{1}{2}k_{ij}(|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j| - L_{ij})^2 \quad (1)$$

ここで、 $\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j$ は粒子 i, j の位置、 L_{ij} は安定構造における (i, j) 間の距離を示し、 k_{ij} は粒子 i, j 間の相互作用の強さである。また各粒子間には排除体積効果が作用するとした。

今回、染色体の構造として螺旋形をしていると仮定し、前節 3.1 の仮定 2 より相同染色体同士は同一の螺旋形をとり、螺旋の周期の違いにより染色体の非相同性を表現した。更に仮定 1 より核膜からの影響として、各粒子には進行方向垂直向きに、次のポテンシャル力が作用するとした。

$$V_i = k_v|\mathbf{r}_i - \mathbf{X}_i| \quad (2)$$

染色体は核内の位置に依らず等しく力を受けるとし、今回は線形ポテンシャルを用いた。ここで、進行方向を x 軸方向とし、 $\mathbf{X}_i = (x_i, 0, 0)$ とした。また、各粒子の運動は過減衰型のランジュバン方程式 (温度 T , 抵抗係数 μ) に従うと仮定した。

4 結果と考察

前節のモデルを用い、まず x 軸方向に細長い空間内に、各分裂酵母の 3 本の染色体を 1 対ずつ計 6 本配置し、シミュレーションを行った。図 4 はそのスナップショットである。ここで同系色のものは相同染色体を表し、同じ形をしている。シミュレーションの結果、時間の経過とともに相同染色体同士が互いに重なり合っていく様子が見られた。

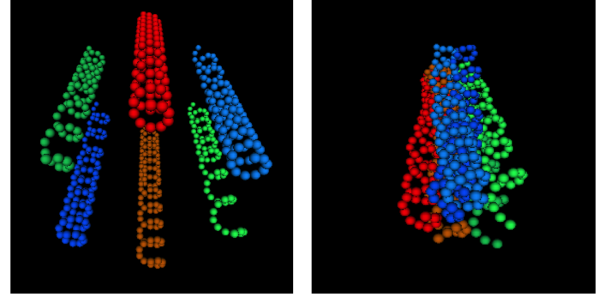


図 4: 染色体の初期配置 (左) と対合が形成された様子 (右)

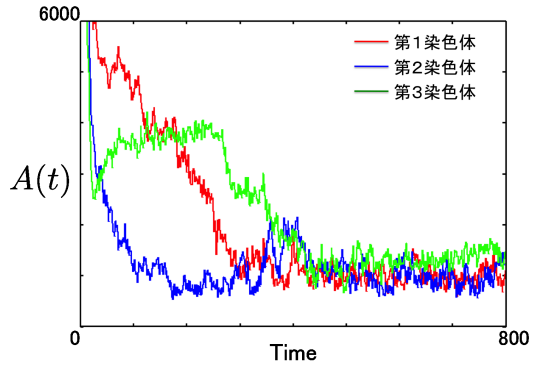


図 5: 各染色体における $A_j(t)$ の変化。

$k_B T = 300.0, \mu = 1, d = 2.0,$
 $k_v = 50.0, k_{ij} = 1.0 \times 10^4$

相同染色体間の距離を定量的に評価するために、相同染色体間の対応する粒子間の距離の 2 乗平均

$$A_j(t) = \frac{\sum_i |\mathbf{r}_i^j(t) - \mathbf{r}_i^{j'}(t)|^2}{n_j} \quad (3)$$

を評価する。ここで、 $\mathbf{r}_i^j(t)$ はある染色体 j における i 番目の粒子の位置を表し、 $\mathbf{r}_i^{j'}(t)$ は染色体 j と相同な染色体 j' の i 番目の粒子の位置である。また、 n_j は染色体 j を構成する粒子数である。その結果が図 5 であり、時間が経つにつれて染色体ごとに順次対合が形成されることが分かる。

この結果は、重なり合うことができるような同じ形状の物体同士は、空間的制約が生じた場合、重なりあった方が全体として安定になることから生じたと考えられる。つまり相同染色体同士は同じ形状であるため重なり合える事、及び染色体が核膜による空間的制約を受け混み合っている事が、相同遺伝子対合形成に重要な寄与を果たす可能性が示唆された。

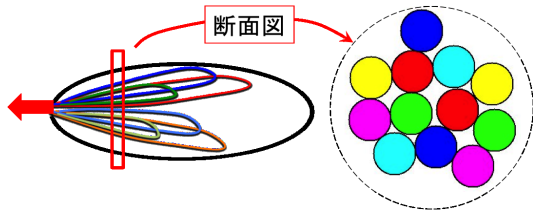


図 6: 染色体を進行方向と垂直向きに切り取った断面図。

5 染色体断面図モデル

次に染色体対合形成に対する核のダイナミックな運動の寄与について、前節の考察をふまえて更に単純化した「染色体断面モデル」を用いて考察する。このモデルでは、各染色体の進行方向 (x 軸方向) に垂直な断面 (染色体部位) を粒子 (直径 d) に見立て、その粒子の 2 次元 ($y-z$) 平面上の挙動を議論する。

今回、減数分裂時の分裂酵母の染色体数が相同染色体も含めて 3×2 本であり、各染色体から 2 箇所の断面を持つ事から、系には 6 組の相同部位ペア、つまり 12 個の粒子が存在するとした (図 6: 同色粒子は相同部位であることを示す)。ここで、前節を踏まえ相同部位同士を表す粒子同士は重なることができるかと仮定し、非相同部位を表す粒子間のみ排除体積効果が作用するとした。また各粒子には核膜による制約として、節 3.2 式 (2) で定義したものと同様のポテンシャルが作用するとした。ただし、ホーステイル往復運動によって、実際に核は左右に大きく振動する。そこでポテンシャルの中心 \mathbf{X}_i が $(x, 0, A \sin \omega t)$ (ただし $A > d, A\omega^2 \ll k_v$) と時間的にゆっくり振動するものと仮定した。

6 染色体断面モデルのシミュレーション結果

減数分裂前期の、ホーステイル運動の持続時間はおおよそ 2~3 時間 [4] で、一往復に数分かかる [3]。そこで以下、往復運動は 30 回繰り返すとし、その間の相同染色体間平均距離

$$B(t) = \sum_i^6 |\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}'_i(t)| \quad (4)$$

に基づいて、対合形成を評価した。ここで、 $\mathbf{r}_i, \mathbf{r}'_i$ は粒子 i とその相同な粒子の座標である。

図 7 は、核の振動がある場合 ($A > 0$) と無い場合 ($A = 0$) における、対合形成の時間変化を示したものである。この図からわかるように、核の振動

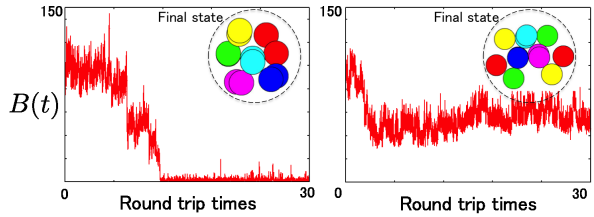


図 7: (左) ポテンシャルの中心が振動する場合と (右) 振動させない場合における $B(t)$ の変化と最終的な粒子分布。

$$k_B T = 300.0, \mu = 10.0, d = 2.0, \\ k_v = 1.0 \times 10^4, A = 4.472136, \omega = 1.0 \times 10^{-5}$$

がある場合、 $B(t)$ がただちに 0 まで減衰し、対合形成が促進されている様子が伺える。実際それぞれの場合についてシミュレーションを 100 回ずつ行い、全ての相同部位が対合形成した確率を調べると、核が振動する場合 79% であるのに対し、振動しない場合では 14% となり、核の振動が対合形成に重要な寄与を果たす可能性が示唆された。

7 まとめ

本研究では分裂酵母の相同染色体の対合形成のメカニズムを、核の動態の影響を考慮した染色体の粗視化モデルを通じ考察した。そして、相同染色体同士の形状の相同性、核のホーステイル運動による核内の空間的制約、及び染色体に働く強制的な振動外力が、相同遺伝子の探索・対合形成に重要な寄与を果たす事が示唆された。

8 謝辞

本研究は文部科学省生命動態システム科学推進事業「核内クロマチン・ライブダイナミクスの数理研究拠点」の助成を受けたものです。

参考文献

- [1] Romain Koszul and Nancy Kleckner, Trends in Cell Biol., 19 (2009) 716-724
- [2] Michael N. Conrad, et al., Cell, 133 (2008) 1175-1187
- [3] Da-Qiao Ding, et al., J. Cell Biol., 174 (2006) 499-508
- [4] Da-Qiao Ding, et al., Developmental Cell, 6 (2004) 329-341
- [5] Luther Davis and Gerald R. Smith, Genetics, 174 (2006) 167-177