

真核生物の減数分裂期における染色体対合形成の力学モデル

高宮一徳¹, 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

真核生物の同一種内での遺伝的多様性は、減数分裂期における「相同組換え」と呼ばれる父母由来の相同染色体間の塩基配列の交換によって維持されている。相同組換えには相同染色体同士が整列し、「対合」を形成する必要がある。近年幾つかの生物種の細胞核および染色体が、減数分裂期に体細胞分裂期と異なる特徴的な運動を行うことが報告され、この運動が相同染色体の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、真核単細胞モデル生物である分裂酵母および出芽酵母の減数分裂期染色体の粗視化分子モデルを構築し、シミュレーションを行った。その結果、核自身の細胞内での往復運動が長さの異なる非相同染色体間の分離を促進し、相同染色体の対合形成に寄与する可能性を見出した。

Dynamical model of chromosome synapsis formation during meiosis in Eukaryotes

Kazunori Takamiya¹, 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 realize their genetic diversity by "homologous recombination" during meiosis. Homologous recombination requires formation of "synapsis" after juxtaposition between homologous loci in maternal and paternal chromosomes over their full length. Recent experimental studies reported that the nucleus and chromosomes exhibit characteristic dynamical motions during meiotic prophase, and such motions might play essential rolls of synapsis formation of homologous chromosomes in several organisms. In this study, we construct the coarse-grained models of budding yeast and fission yeast chromosomes during meiosis. We found the pairings of homologous chromosomes are facilitated by the nuclear dynamics induced segregations among non-homologous chromosomes with different length.

1 はじめに

真核生物は父母由来の一对のほぼ同じ（しかし若干異なる）塩基配列を有する「相同染色体」を有している。体細胞分裂では娘細胞は母細胞と完全に同じゲノムを有するが、減数分裂では相同染色体間に対応する塩基配列の交換（相同組換え）が行われる

ため、娘細胞は母細胞とは異なるゲノムを有する。そしてこの相同組換えにより同一種内の遺伝的多様性が維持されている。相同組換えには相同染色体同士が隣り合い相同配列が接合する（対合）必要である。この対合には、例えばヒトの場合、核内の46本の染色体が相同染色体を相互に探索・認識するこ

とが必要である。しかし各染色体が相互に相同染色体を探索・認識するという事実は、決して自明なことではない。

近年減数分裂期の核および染色体が、体細胞分裂期と大きく異なる特徴的な運動を行うことが、幾つかの生物種で報告されている。例えば、マウスでは核が回転運動を行うこと [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移動すること [2]、そして分裂酵母では核の一端が細胞の端から端まで往復運動を数時間行う「ホーステイル」運動が実験的に報告されている [3]。この運動は図1で示す通り、核の一端と各染色体のテロメアが結合しているSPB(Spindle Pole Body) が細胞の端から端まで往復することで、核と染色体がその一部を細胞中心付近に残しつつ伸縮する運動であると考えられ、核と染色体はあたかも馬の尾が振れているような様相を見せる(図1)。

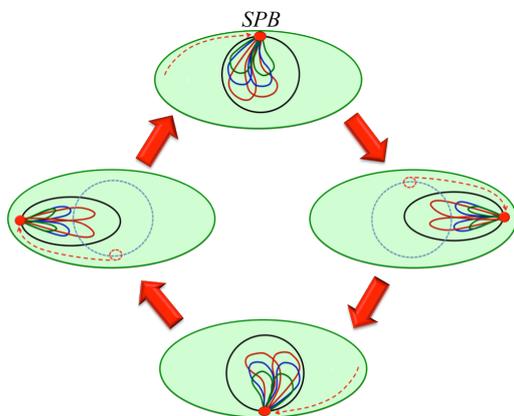


図1: 分裂酵母細胞核のホーステイル運動。緑の楕円、黒の円、円内部の曲線は、それぞれ細胞、核、染色体を表し、水色の点線は細胞中央の細胞核の位置を表す。SPB(赤丸)の運動(赤点線矢印)に伴い核は伸縮・変形し、染色体は引っ張られ移動する。

近年、特にこのホーステイル運動が分裂酵母の対合形成の必要条件であることが実験的に報告されている。しかし、この運動の具体的な役割は未だほとんどわかっていない。

これまで分裂酵母の対合形成については、SPB近傍の染色体の局所的な性質に着目した研究がなされ、そこではSPB近傍の局所構造の非相同性による非相同染色体の分離が、相同染色体の対合形成を促進するという可能性が示唆されている [5, 6]。一方で核の運動のスケールを考えると、大域的な染色体の

ダイナミクスもまた、対合形成に大きな影響を及ぼしている可能性も予想される。

そこで本研究では、分裂酵母と出芽酵母という異なる染色体構造を有する典型的な真核生物の減数分裂期染色体のモデルを作成し、核の運動が染色体全体の対合形成にどのような影響を及ぼすのか考察した。

2 酵母染色体の力学モデル

2.1 モデルの仮定

分裂酵母は3本の染色体を有する一倍体の真核単細胞生物であるが、減数分裂期には2つの細胞が接合して細胞核が融合することで二倍体となる。一方、出芽酵母は16種類の染色体を有し、一倍体または二倍体で安定して存在する真核単細胞生物である。

細胞分裂間期の酵母の染色体は、中心部分(セントロメア)が核膜上のSPBにクラスタリングした、ラブル配向(図2左)とよばれる配置をとる。一方で減数分裂期には染色体の両末端部分(テロメア)がSPBにクラスタリングし、セントロメアがSPBから離れたブーケ配向(図2右)と呼ばれる配置をとる¹。分裂酵母ではブーケ配向形成後に2つの細胞が接合し、細胞核融合が起こり二倍体になる(図3)。二倍体の酵母では、ブーケ配向が保持された状態で核膜上のSPBが微小管に沿って移動することで、分裂酵母では核のホーステイル運動(図1)が、出芽酵母でも減数分裂期に特徴的な核の運動が実現されると考えられている。

そこで本研究では、ブーケ配向を形成した二倍体の分裂酵母、および出芽酵母の核の運動を考慮した染色体のモデル化を、以下の事実に注目して行った。
(1). 各染色体は両末端のテロメアがSPBに結合し、SPBの細胞内での運動に伴い引っ張られる(図1)。
(2). 相同染色体同士の長さは同じ長さであり、非相同染色体同士の長さは異なる長さである。

今回、同一染色体の両末端は常に接近し離れないと仮定した。また実際には、SPBの運動によって核が伸縮・変形すると、核膜近傍に核内 nucleoplasm の流れが生じると考えられる。しかしその流れは核膜から離れるにつれて急速に減衰すると考えられる。そこで本モデルでは、そのような流れの染色体への影響を無視し、各染色体は等方的な粘性抵抗と揺らぎの影響を受けると仮定した。更に、減数分裂期の核膜は非常に柔らかいと考えられるため、核膜と染

¹このような染色体配座の変化が対合形成を促すと考えられている [4]。一方で、その具体的な役割は未だ明らかではない。

染色体の直接的な接触の影響は無視できると仮定した。

3 結果と考察

3.1 分裂酵母モデルのシミュレーション

分裂酵母の染色体動態を考察するため、前節で導入した染色体のモデルを用い、3種類の染色体(5.7Mbp, 4.6Mbp, 3.5Mbp)を1対ずつ合計6本配置し、シミュレーションを行った(図4(a))。ここでは、 $k_B T = 300.0$ 、 $\mu = 1.0$ 、 $R = 5.0$ 、 $k_{ij} = 10000.0$ 、 $k_e = 1000.0$ とし、SPBは細胞内の端から端まで楕円運動するとした。図4(a)~(c)はシミュレーションのスナップショットである。ここでは相同染色体を同じ色で表現している。シミュレーションの結果、時間経過とともに短い染色体は細胞の外側に近い領域、長い染色体は内側の領域にというように、非同相染色体間で軌道に分離が見られ、その結果相同染色体同士が接近するという様子が見られた。

また、図4(d)はj番目の染色体の真ん中に位置する粒子の、SPBの軌道の中心からの距離をSPBが半周する時間 τ で平均した値 $d_j(t)$ の時間変化を示したものである。この図から長さの異なる染色体同士は、時間とともに中心から異なる距離で移動し、その結果、相同染色体同士が同じような軌道を移動するようになることがわかる。

3.2 出芽酵母モデルのシミュレーション

次に出芽酵母の染色体動態を考察するため、前節で導入した染色体のモデルを用い、16種類の染色体を1対ずつ合計32本配置し、シミュレーションを行った。図5はそのスナップショットである。($k_B T = 300.0$ 、 $\mu = 1.0$ 、 $R = 5.0$ 、 $k_{ij} = 10000.0$ 、 $k_e = 1000.0$)ここでは分裂酵母モデルと同様、相同染色体を同じ色で表現している。出芽酵母ではこれまで、分裂酵母のホーステイル運動のような運動の観測例が報告されていないが、核が何らかの運動をしている事が示唆されている。そこで本研究では1つの単純な例として、SPBが楕円運動すると仮定した際に起こり得る事について考察した。

シミュレーションの結果、分裂酵母モデルと同様に時間経過とともに非同相染色体間で運動の軌道の分離が見られ、それに伴い他と比べ特に長い染色体や短い染色体で、相同染色体同士が接近する様子が見られた。しかし出芽酵母の場合、分裂酵母と異なり全ての非同相染色体が分離することはなかった。この結果から、出芽酵母の相同染色体同士の接近には核運動以外の要因も重要である可能性が示唆される。

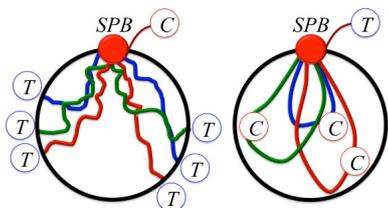


図2: 核と染色体の模式図。(左) 細胞分裂間期にセントロメア(C)がSPB付近でクラスティングされたラブル配向。(右) 減数分裂期にテロメア(T)がSPB付近でクラスティングされたブーケ配向。

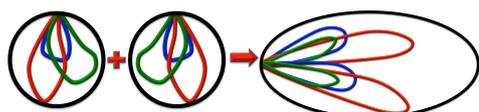


図3: 核融合と核運動による核の変形。一倍体の核同士が接合し核融合したのち二倍体となる。同色のものは互いに相同染色体であることを示す。

2.2 染色体のモデル

本研究では、染色体を両端がSPBに固定化された紐であると考え、各紐を球(半径Rの球)からなるバネビーズモデルで表現する。ここでは、1つの球を分裂酵母では50kb、出芽酵母では25kbに対応させ、粗視化モデルを構築する。例えば、分裂酵母の第一染色体(5.7Mbp)は112個の球をつなげて紐を構成し、出芽酵母の第一染色体(230kbp)は9個の球をつなげて紐を構成する。

ここで、隣り合う粒子間には次の調和ポテンシャル

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

それ以外の粒子間には次の排除体積ポテンシャル

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

が作用しているとする。ただし θ はヘビサイドのステップ関数で、 \mathbf{r}_i と \mathbf{r}_j は粒子*i,j*の位置を表し、 $L_{ij} > R$ であるとする。

さらに、染色体末端はSPBに接合していることから、染色体末端に相当する粒子*i*とSPBに相当する粒子とを結びつける*i,j(j = SPB)*間相互作用ポテンシャル(1)を与えた。そして、各粒子の運動は過減衰型のランジュバン方程式(温度 $k_B T$ 、抵抗係数 μ)に従うと仮定する。

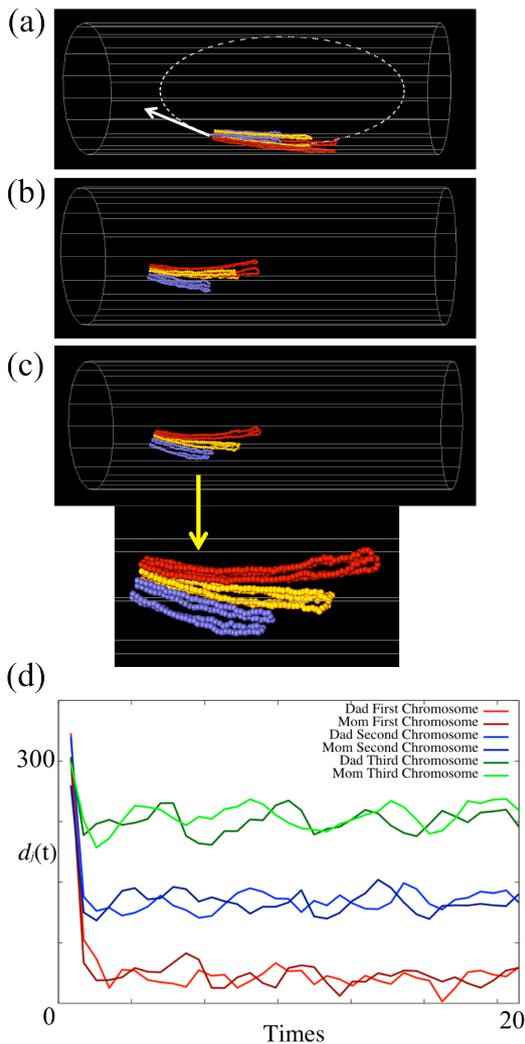


図4: 分裂酵母の染色体の運動の様子: (a) 初期配置とSPBの軌道のイメージ。各染色体は矢印(白)の方向に引っ張られている。(b) 1往復目におけるスナップショット。青のみが分離している。(c) 10往復目におけるスナップショット。赤、黄、青それぞれが分離している。(d) $d_j(t)$ の時間変化。

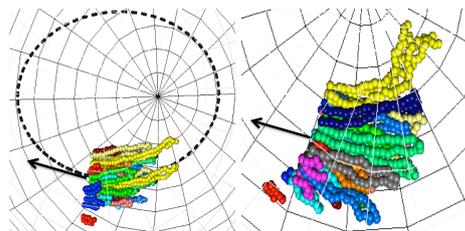


図5: 出芽酵母の染色体の運動のシミュレーション結果: 左図は初期配置とSPB軌道のイメージ。各染色体は矢印(黒)の方向に引っ張られている。右図は10回転した後の非相同染色体の分離の様子。

3.3 分裂酵母および出芽酵母モデルのシミュレーション考察

今回得られた結果は、SPBが曲線的に運動することと、長さが異なる物体は実効的に異なる粘性抵抗を受けることが原因であると考えられる。つまり、SPBが曲線運動をするため、異なる抵抗力を受ける長さの異なる非相同染色体同士はSPBの曲線軌道の内と外に分離し、その結果として長さが同じ相同染色体同士が接近するのである。よって、本研究から、テロメアがSPBに結合した染色体がSPBの運動によって引きずられることと、相同染色体同士は長さが等しく非相同染色体同士は長さが異なることが、対合形成に重要な役割を果たす事が示唆される。

4 まとめ

本研究では分裂酵母および出芽酵母の相同染色体対合形成のメカニズムを染色体の長さや核の動態の影響を考慮した染色体粗視化モデルを用いて考察した。その結果、相同染色体同士の長さの相同性、核運動に起因する不可避的な力が相同染色体の探索および認識、そして対合形成に重要な役割を果たすことを支持する結果が得られた。

5 謝辞

本研究を進めるにあたり、議論や助言等頂きました大阪大学 平岡泰教授とそのグループの方々に感謝致します。また本研究は、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] R. Koszul and N. Kleckner, Trends in Cell Biol., 19 (2009) 716-724
- [2] M N. Conrad, et al., Cell, 133 (2008) 1175-1187
- [3] D-Q. Ding, et al., J. Cell Biol., 174 (2006) 499-508
- [4] L. Davis and G R. Smith, Genetics, 174 (2006) 167-177
- [5] 山本佳典, 第20回交通流のシミュレーションシンポジウム論文集 31-34 (2014).
- [6] K. Takamiya, et al., NOLTA.J. (in press)