

核内クロマチンパターン形成におけるフェーズフィールド法の応用

李 聖林* (S. Seirin Lee), 小林 亮 (Ryo Kobayashi)

広島大学大学院理学研究科・数理分子生命理学専攻

Department of Mathematical and Life Sciences, Hiroshima University

1 はじめに

1.1 染色体領域

真核生物においては、遺伝情報を担う DNA は階層的な構造を持って染色体に組み込まれ、細胞核に収納されている。DNA は長大な分子であるが、ヒトの場合、太さ 2 nm で全長が 2 m にも及ぶ紐状分子か、わずか直径 10 μ m 程度の細胞核に収納されていることになる。もつれないように収めるだけでも難しそうであるが、さらに DNA はダイナミックなデータバンクであり、必要なときに必要な箇所が読み取られなければならない。このことから考えて、DNA が細胞核の中で何らかの秩序だった構造を持って収納されており、その構造は高度に制御されているということが想像される。

DNA は、ヌクレオソームとよばれるヒストンに DNA が巻き付いた領域と、リンカーとよばれるヒストンに巻き付いていない DNA がむき出しの領域を繰り返すことでクロマチン構造を形成している。間期核においては、各染色体由来のクロマチンファイバーはスパゲッティのように入り乱れているのではなく、高度に区画化されていて互いに混ざり合うことがないドメイン構造 (Chromosome territory, 染色体領域) をとっていることが、近年の研究で明らかになってきている [1]。

細胞核内の染色体は、遺伝子発現が活発に行われるユークロマチン領域と、遺伝情報がほとんど発現する事なく折り畳まれて収縮しているヘテロクロマチン領域で構成されている。核内におけるユークロマチン (Euchromatin) とヘテロクロマチン (Heterochromatin) の空間的分布パターンは、細胞の種類やその機能によって様々であり、細胞が的確な遺伝子発現を行う上で極めて重要な役割を果たしていると考えられている。実際、多細胞生物 1 個体のすべての体細胞は同じ DNA を持っているが、細胞種によって発現している遺伝子は異なる。これには、細胞の分化に伴って、オフされるべき遺伝子がヘテロクロマチン領域に

*seirin@hiroshima-u.ac.jp

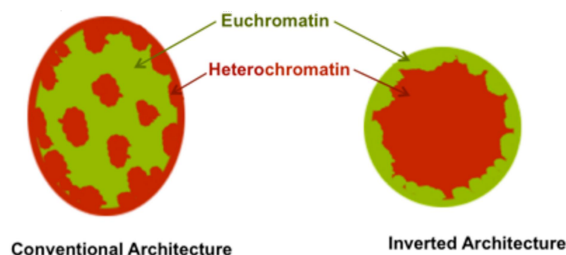


図 1: 桿体細胞の核内構造 (左: 昼行性動物の核、右: 夜行性動物の核)

組み込まれ、転写が抑制されることも重要な役割を果たしていると考えられている。なお、多くの場合、ヘテロクロマチン領域は核膜周辺部に位置し、ユークロマチン領域は核の内部に位置する傾向が強い。

1.2 昼行性と夜行性哺乳類の桿体細胞

通常、多くの細胞では細胞核内側にユークロマチンが分布しており、ヘテロクロマチンは一部に水玉模様のような固まりとして存在する。同時に細胞核辺縁の核膜周辺には、主にヘテロクロマチンが分布している。このような細胞核内側に主にユークロマチン、辺縁部にヘテロクロマチンが分布するクロマチン空間構造パターンを Conventional architecture と呼ぶ (図 1 左)。一方、夜行性哺乳類の網膜に存在する桿体細胞の細胞核では、ヘテロクロマチン領域とユークロマチン領域が特異な分布をとることが Solovei らによって示された [4]。多くの夜行性哺乳類の桿体細胞では、ヘテロクロマチンが核の真ん中に集まり、核膜にはユークロマチンが分布する構造が見られる。このクロマチン構造パターンを Inverted architecture と呼ぶ (図 1 右)。

夜行性動物であるマウスの場合、生まれた時の桿体細胞核は Conventional architecture を持っているが、成長とともに桿体細胞はクロマチン構造を Inverted architecture へと変化させる事が近年発見され、Inverted architecture が光を集める機能を果たし、夜行性の動物への進化に関連ある事が明らかになった。また、Conventional architecture でヘテロクロマチンが核膜の近くに局在する理由については、核膜転写因子 Lamin A/C と受容体 LBR (Lamin B Receptor) の関与が分子的仕組みとして解ってきた [5]。しかしながら、核内クロマチンの全体的な構造変化のメカニズムについてはほとんど理解が進んでいない。この研究では、ヘテロクロマチンとユークロマチンが形成する複雑な核内パターンの動態を、フェーズフィールド法を用いて記述し、核のレベルでの生命動態を解明する第 1 歩としたい。特に、ここでは Conventional Architecture の形成に関するモデルとパターン形成について紹介する。

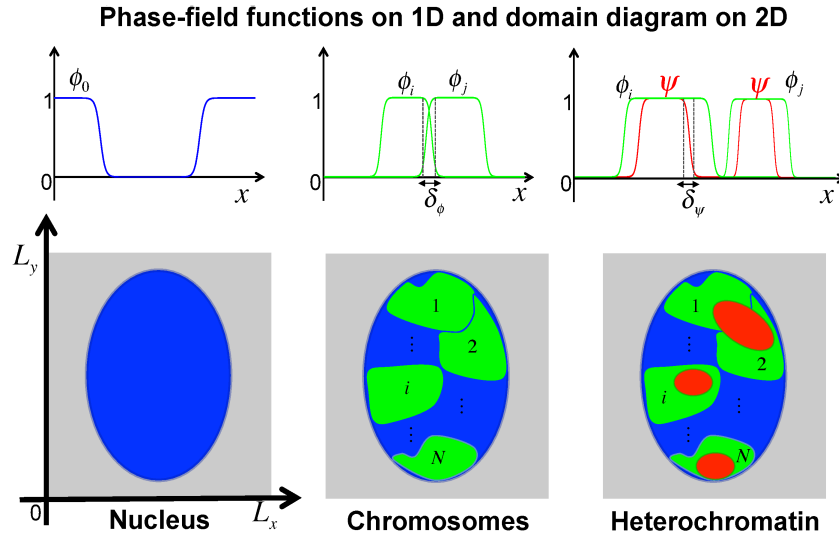


図 2: 2重構造を表現するためのフェーズフィールド変数。 ϕ_0 は核の形を定義するための変数。 ϕ_m は染色体、 ψ はヘテロクロマチン変数を表す。図においてヘテロクロマチン領域を除いた染色体の領域はユークロマチン領域を意味する。

2 モデリング

ここでは思い切った粗視化を行い、二通りの領域のダイナミクスを考える。それは、各クロマチンが占める染色体領域（DNA の数だけある）と、ヘテロクロマチン/ユークロマチン領域である。一つのクロマチンテリトリーはヘテロクロマチン領域とユークロマチン領域に分かれている。結果として、2通りの領域の重層構造が生じている。この2重構造を表すために、Nonomura [3] が提案した多細胞システムを記述するためのフェーズフィールド法をベースに用いることにする。ここで使用される変数を図2にあげておこう。

紙数の制限から導出の元になるエネルギー関数の詳細は省くが、ヘテロクロマチンと核膜の間の親和性を表すための項が導入されている点が特徴的である。モデル方程式は以下のようになる。

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi_m}{\partial t} &= \varepsilon_\phi^2 \nabla^2 \phi_m + \phi_m(1 - \phi_m) \left[\phi_m - \frac{1}{2} - A_m \phi_m(1 - \phi_m) \right], \quad (1 \leq m \leq N) \\ \frac{\partial \psi}{\partial t} &= \varepsilon_\psi^2 \nabla^2 \psi + \psi(1 - \psi) \left[\psi - \frac{1}{2} - B\psi(1 - \psi) \right]. \end{aligned} \quad (1)$$

ここで A_m と B は

$$\begin{aligned} A_m &= \alpha_V(V_m - \bar{V}_m) + \alpha_v(v_m - \bar{v}_m)h(\psi) + \beta_0 h(\phi_0) + \beta_\phi[\chi - h(\phi_m)] - \beta_\psi h(\psi), \\ B &= \alpha_v \sum_{m=1}^N [(v_m - \bar{v}_m)h(\phi_m)] + \beta_\psi(1 - \chi) - \bar{\gamma} \nabla^2 h(\phi_0), \end{aligned}$$

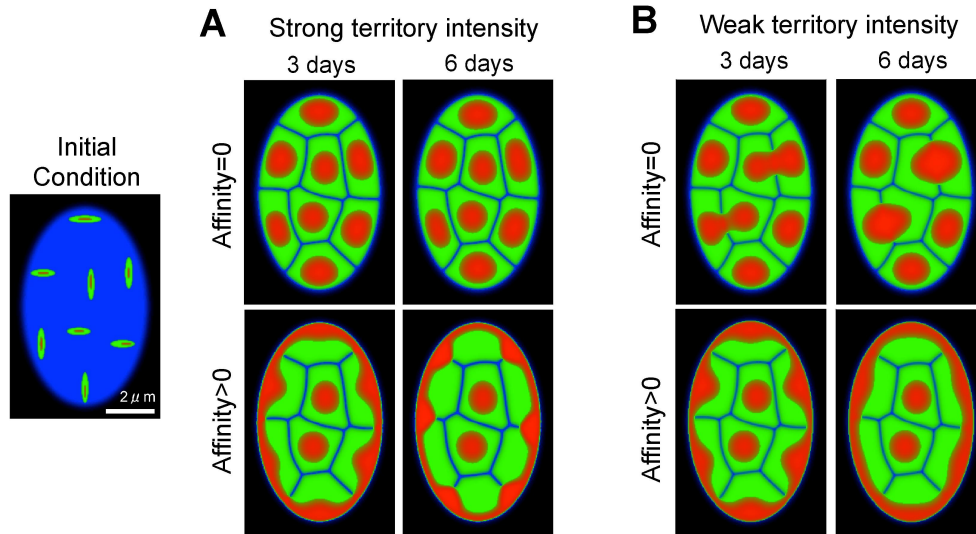


図 3: 細胞分裂後の Conventional architecture。染色体領域の境界は青線で表現されている。ヘテロクロマチン領域は赤で、ユークロマチン領域は緑で表現されている。図 A と B においてパラメータ (β_ϕ, β_ψ) の値が異なり、A の方が B より強いテリトリーを形成する（染色体フェーズフィールド関数同士がより重ならない又はヘテロクロマチンが染色体の中でより厳しく閉じ込められている）場合である。Affinity=0 はヘテロクロマチンと核膜が独立である事を表し、Affinity>0 はヘテロクロマチンが核膜に寄りたがる事を表す。つまり、核膜において LBR または Lmna が発現している状態になる。

$$h(\phi) = \phi^3(10 - 15\phi + 6\phi^2), \quad \chi = \sum_{n=1}^N h(\phi_n)$$

$$V_m = \int h(\phi_m) dV, \quad v_m = \int h(\phi_m) h(\psi) dV$$

である。 $\bar{V}_m$ は第 m 染色体領域の目標体積、 $\bar{v}_m$ は第 m 染色体領域中のヘテロクロマチン領域の目標体積、 γ はヘテロクロマチンと核膜の親和性を決める定数である。

3 シミュレーション結果

前述の昼行性哺乳類の桿体細胞核における構造変化のシミュレーションを行った。Conventional architecture は細胞分裂直後、核膜再生後に染色体が強く凝縮した状態から形成されるので図 3 左のような初期値を考える。ここでは、染色体のテリトリー強度を与えるパラメータとヘテロクロマチンが染色体に制限される強度の表すパラメータ (β_ϕ, β_ψ) と、核

膜とヘテロクロマチン間の親和性 (Affinity, γ) のパラメータについて図 3 にその結果を示した。

まず、 γ を正値にとる ($\text{Affinity} > 0$) ことで、ヘテロクロマチンが核膜周辺に分布した conventional 構造を得る。ただ、染色体のテリトリー強度に依存し、核膜周辺におけるヘテロクロマチンのパターンが少し異なる。核膜周辺にほぼ一様な分布をする B の場合に対して、A の場合は染色体同士の境界に沿って集まる傾向が見られる。一方、 $\gamma = 0$ の場合 ($\text{Affinity} = 0$) においては、染色体のテリトリーが強い場合、ヘテロクロマチン同士が全く融合する事なく各々の染色体に隔離されて分布するのに対して、染色体のテリトリーが弱い場合は近くに分布するヘテロクロマチン同士が融合し、核内全体のヘテロクロマチン cluster の数が減らされている事が分かる。

Conventional architecture を得るためには、ヘテロクロマチンの核膜との親和性が必要不可欠条件であり、染色体同士のテリトリー強度がクロマチン全体のパターン形成に影響を与える事が分かる。

4 おわりに

ここでのモデリングで特徴的な点は、領域の境界が実際に diffuse interface とみなすべき幅を持つことである。核の中では、クロマチンファイバーは熱揺らぎによって強く揺さぶられているはずで、染色体領域の境界が結晶界面のようにシャープであるとは考えにくい。また、Inverted architecture への遷移の際に、ヘテロクロマチン領域が中心部に集合することから、ある程度の距離まで、核膜とヘテロクロマチンの間に実効的な斥力が効いていると考えられる。本稿では、真核生物の核の中に存在する、染色体領域とヘテロクロマチン/ユークロマチン領域の 2 重構造と、そのダイナミクスを記述するためのモデルを提案し、桿体細胞核にみられる構造の再現を試みた。Conventional architecture における核膜とヘテロクロマチンが正の親和性を持つことについては、分子的な基盤が明らかになりつつあるが、Inverted architecture への変化の過程で、親和性が逆転することの分子的基盤に関しては、現段階ではよくわかっていない。今後、実験的解明が進むと思われる。また、Conventional architecture から Inverted architecture が形成される仕組みについての理論的結果に関しては Seirin Lee et al. [2] を参考されたい。

参考文献

- [1] Thomas Cremer and Marion Cremer. Chromosome territories. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2:a003889, 2010.
- [2] S. Seirin Lee, S. Tashiro, A. Akinori, and R. Kobayashi. A phase-field model for understanding the remodelling mechanisms of the nuclear architecture of the rod photoreceptor cell. 2015 (Submitted).

- [3] Makiko Nonomura. Study on multicellular systems using a phase field model. PLoS Computational Biology, 7:e33501, 2012.
- [4] Irina Solovei, Moritz Kreysing, Christian Lancto, Suleyman Kosem, Leo Peichl, Thomas Cremer, Jochen Guck, , and Boris Joffe. Nuclear architecture of rod photoreceptor cells adapts to vision in mammalian evolution. Cell, 137:356–368, 2009.
- [5] Irina Solovei, Audrey S. Wang, Katharina Thanisch, Christine S. Schmidt, Stefan Krebs, Monika Zwerger, Tatiana V. Cohen, Didier Devys, Roland Foisner, Leo Peichl, Harald Herrmann, Helmut Blum, Dieter Engelkamp, Colin L. Stewart, Heinrich Leonhardt, and Boris Joffe. LBR and Lamin A/C sequentially tether peripheral heterochromatin and inversely regulate differentiation. Cell, 152:584–598, 2013.