

Title	Study of nuclear dynamics in fission yeast : Analysis of structures and regulations of the nucleus in association with meiotic DNA replication
Author(s)	Ruan, Kun
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34580
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

[題 名] Study of nuclear dynamics in fission yeast: Analysis of structures and regulations of the nucleus in association with meiotic DNA replication

(分裂酵母における細胞核動態の研究:減数分裂期DNA複製に伴う細胞核の構造と制御機構の解析)

学位申請者 Kun RUAN

In meiotic prophase, the fission yeast nucleus shows an elongated morphology, called a horsetail nucleus, which moves back and forth within the cell. Horsetail nuclear movements continue for about 2 hours prior to meiotic division. During this period, telomeres are clustered at the leading edge of the moving nucleus and chromosomes are aligned by the nuclear movements, providing a unique opportunity to examine the chromatin structures in a defined orientation. To understand the functions of nuclear architecture in meiosis, our lab previously isolated several meiosis-defective mutants with abnormal horsetail nuclear morphology, including a *csn1-E46* mutant. The *csn1*⁺ gene encodes a COP9 signalosome complex subunit, which is required for the full activation of cullin-based E3 ubiquitin ligases. In this thesis, I first described the chromatin in horsetail nucleus of *csn1Δ* is more flexible and stretched than wild type cells. Then I proved that stretching of the horsetail nucleus was resulted from insufficiency of dNTPs synthesis. Stretching of the chromatin did not occurred when DNA replication initiation was inhibited by depletion of Mcm10, suggesting that the alteration of chromatin structure occurred after initiation of DNA replication. Furthermore, the stretching of chromatin was remarkably reduced by conditional depletion of histone acetyltransferase Mst1, suggesting that DNA replication-coupled histone acetylation is involved in the chromatin stretching. In addition, the duration of nuclear movements in *csn1Δ* mutant was strikingly prolonged to 4-5 hours. I found that this prolongation was caused by the Cds1-dependent replication checkpoint, which represses expression of a meiotic forkhead transcription factor *mei4*⁺ gene. In the absence of Mei4, the cells continued horsetail movement, and overproduction of Mei4 untimely terminated nuclear movements, demonstrating that Mei4-mediated regulatory pathways link nuclear movement to DNA replication in meiosis. These findings propose a novel dynamic nature of nucleus, which is cooperatively regulated through DNA replication checkpoint and its downstream transcription factor.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Kun RUAN)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	平岡 泰
	副 査	教授	升方 久夫
	副 査	教授	仲野 徹

論文審査の結果の要旨

減数分裂は、1回のDNA複製の後、連続する2回の核分裂により、配偶子を作り出す。分裂酵母においては、DNA複製期から分裂までの間に、細胞核は往復運動を行い、これが相同染色体の対合を促すことが知られている。申請者Kun RUANは、分裂酵母をモデル実験系として減数分裂期に特有に形成される染色体構造の研究に従事してきた。特に、複製に伴う染色体構造を研究するなかで、DNA複製の障害が染色体構造を伸長させることに気づき、その分子基盤の一端としてヒストンアセチル化酵素Mst1が関与することを明らかにした。また、DNA複製の障害が減数分裂過程の進行に与える影響についても解析し、核分裂への進行に減数分裂特異的転写因子Mei4が必要であることを明らかにした。さらに、DNA複製の障害は、複製チェックポイント因子Cds1を介してMei4発現を抑制し、細胞核の往復運動の終了を遅延させることを明らかにした。蛍光顕微鏡観察から得られた形態学的現象に基づき、これらの現象の背後にある分子レベルの仕組みを理解するために、多くの遺伝的改変を重ねて解析を行い、従来、不明であった制御機構の理解に導いた。これらの成果は、減数分裂の細胞核運動制御に複製のモニター機構が役割を果たすことを示した重要な研究であり、よって博士の学位に値するものと認める。