

植物における Spindle assembly checkpoint

小牧伸一郎・橋本隆

奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科バイオサイエンス領域

〒630-0192 奈良県生駒市高山町 8916-5

Shinichiro Komaki, Takashi Hashimoto

Spindle assembly checkpoint in plants

Key words: cell cycle, polyploidization, spindle assembly checkpoint

Graduate School of Science and Technology, Nara Institute of Science and Technology,

Takayama 8916-5, Ikoma, Nara 630-0192, Japan

DOI: 10.24480/bsj-review.9c7.00146

1. はじめに

1つの細胞が分裂することによって2つの娘細胞を作り出すには、細胞周期と呼ばれる4つの特徴的な期間(G1期、S期、G2期、M期)を経る必要がある。このとき、生命の設計図であるゲノムを正確に娘細胞に伝えることは生物にとって最も重要な課題の1つである。そのため、細胞周期の各期間には、分裂が正常に行われているかを監視するチェックポイントが存在することが知られている(Barnum and O'Connell, 2014)。このうち、M期に存在するチェックポイントは Spindle assembly checkpoint (SAC) と呼ばれ、紡錘体微小管と各染色体上に存在するキネトコアが正確に結合するまで、細胞分裂を M 期中期に停止させる。SAC に関わる遺伝子群は酵母に微小管重合阻害剤を処理する実験によって単離同定が進められた(Hoyt et al., 1991; Li and Murray, 1991)。野生型の酵母では、微小管が破壊されることによって紡錘体微小管とキネトコアの結合が起こらないため、SAC によって分裂が停止する。一方、SAC の変異体は分裂を停止することができないため、微小管重合阻害剤の存在下でも一定期間増殖を続けることになる。このようにして解析が進められた SAC は、酵母から動物まで高度に保存された機構であることが確認され、特にヒトでは SAC に異常が起こるとガンを誘発することが明らかとなったため、これまでに多くの研究が行われてきた(Kops et al., 2005)。しかし、植物には SAC に関わる相同遺伝子が保存されていることは分かっていたものの、機能的な SAC が存在するかどうかはわかっていなかった。

最近、筆者らは植物にも SAC が存在することを突き止め、その制御機構が他の生物とは異なることを明らかとした。さらに、興味深いことに植物が高頻度に起こすゲノム倍加に SAC が関与することを示唆する結果を得た。本稿では、現在までに分かっている植物における SAC の機能及びその制御機構を中心に、ゲノム倍加との関係性も紹介したい。

2. Spindle assembly checkpoint の機能

ここでは SAC の機能について、動物細胞を例に解説していく。細胞周期の S 期で複製した

染色体を M 期において正確に娘細胞へ等分することは、生物がゲノムを安定して保持するために必須のステップである。E3 のユビキチンリガーゼである Anaphase-promoting complex/cyclosome (APC/C) は複製された 2 本の染色体をつなぎとめるコヒーシリングを取り除くことで染色体分離に関わるとともに、Cyclin を分解へと導くことで CDK の活性を低下させ、細胞を M 期中期から後期へと移行させる (Sivakumar and Gorbsky, 2015)。染色体分離を正確に行うためには、ペアとなっている染色体が持つそれぞれのキネトコアに、細胞の別々の極から伸長してくる紡錘体微小管が正しく結合し、均等に引っ張る力が加わる必要がある (Nezi and Musacchio, 2009)。仮に、片方の染色体のキネトコアに微小管が結合することなく染色体分離が始まってしまうと、この染色体は細胞の中央部に残り残されてしまい、分裂後の細胞は不完全な染色体セットを持つことになってしまう。このような状態の細胞を作り出さないようにキネトコアと紡錘体微小管の結合を監視しているチェックポイントが SAC である。SAC は全てのキネトコアに両極からの紡錘体微小管が結合することで均等な力がかかるまで、APC/C の活性を抑制することで細胞の M 期中期から後期への移行を阻害し、細胞が正しい結合状態を作り出すまでの時間的猶予を作り出す (図 1)。このとき SAC に必要なタンパク質複合体は紡錘体微小管と結合していないキネトコアを認識し、局在している。また、APC/C の直接の阻害は、キネトコアに局在している SAC 複合体から作り出される Mitotic checkpoint complex (MCC) が行っていることが知られている (London and Biggins, 2014a)。

このように動物ではその機能の詳細が明らかとなっている SAC であるが、植物にも同様の機構が存在するかは長年わかっていなかった。筆者らは近年、モデル植物であるシロイヌナズナの根の細胞を用いることで、初めて植物にも SAC が存在することを明確に示した (Komaki and Schnittger, 2017)。つまり、野生型の根の細胞では微小管重合阻害剤であるオリザリンを処理すると、細胞周期が M 期中期で停滞するが、SAC を構成する遺伝子の変異体ではそのような停滞は観察されなかった。しかし、後述の通り、中期での停滞が長時間続いた場合の細胞の反応は動植物で大きく異なることも同時に明らかとなった。また、動物では SAC の活性は生存に必須であるが、植物は SAC の活性が消失しても通常の生育条件下では生長に影響は見られず、オリザリン添加時にのみ生育阻害が観察された (Wang et al., 2012; Komaki and Schnittger, 2017)。これは、植物では SAC の活性が生存には必須ではなく、ストレスに晒された時のみ重要な働きを持つことを意味する。

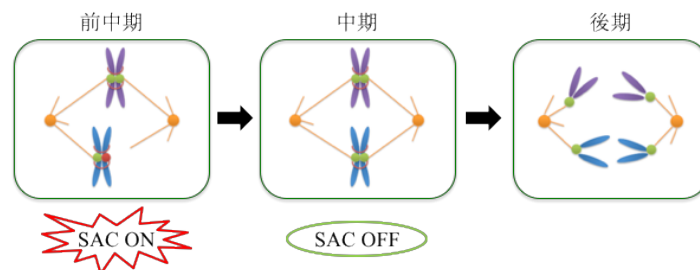


図 1. M 期チェックポイントである SAC の役割

紡錘体微小管との正確な結合が成立していないキネトコア(赤丸)が存在すると、SAC が活性化することで細胞周期が停滞し、時間的猶予を作り出す。一旦すべてのキネトコアが紡錘体微小管と結合すると SAC が解除され、細胞周期が後期へと移行する。

3. Spindle assembly checkpoint の構成因子とキネトコア局在様式

動物の SAC は主に BUB1、BUBR1、BUB3、MAD1、MAD2、MPS1 の 6 つのタンパク質から構成される(London and Biggins, 2014a)。このうち、MAD2 は 2 つのコンフォメーションをとることが知られており、それぞれ closed 型(C-MAD2)と open 型(O-MAD2)と呼ばれている。SAC の活性化に関わる MPS1 は間期には細胞質に局在する(Zhang et al., 2011)。細胞が M 期に入ると、キネトコア構成因子の 1 つである NDC80 を介して、微小管との結合が成立していない染色体のキネトコアに局在し、同じくキネトコア構成因子である KNL1 をリン酸化する。リン酸化された KNL1 は BUB1-BUB3 複合体をキネトコアに局在させる(Shepperd et al., 2012; Yamagishi et al., 2012)。この時、BUB1 は同じく BUB3 と複合体を形成する BUBR1 をキネトコアに局在させる(Millband, and Hardwick, 2002)。次に、MPS1 が BUB1 をリン酸化することで、MAD1-C-MAD2 複合体をキネトコアに呼び込め、全ての SAC 構成因子がキネトコアに局在することとなる(London, and Biggins, 2014b) (図 2)。MAD1 とともにキネトコアに局在した C-MAD2 は、触媒の様に働くことで細胞質中に存在する O-MAD2 を C-MAD2 へと構造の変換を誘導すると考えられている (De Antoni et al., 2005)。C-MAD2 へと変換された MAD2 は BUB3、BUBR1 そして APC/C のコファクターである CDC20 と共に、APC/C の活性を阻害する MCC を形成することで SAC が成立することとなる。MCC に含まれる BUBR1 には保存された 2 つの KEN-BOX (APC/C 認識配列)が存在するにも関わらず、M 期中期では APC/C を介した分解を受けない。そのため、BUBR1 が偽基質として APC/C に取り込まれ、本来の基質との結合が阻害されるため、結果として APC/C の活性が低下する (Burton and Solomon, 2007)。SAC の解除には様々な経路が存在することが知られている。近年、微小管と MPS1 が NDC80 上の同じ領域に結合することが明らかとなった(Ji et al., 2015)。つまり、いったん微小管との結合が確立された NDC80 からは SAC の活性化因子である MPS1 が乖離することとなり、SAC を解除する一因となっていることが示唆されている。

植物にも主要な SAC 構成因子は保存されているものの、その機能や局在様式において動物との違いが明らかとなっている(図 2AB)。まず、動物では M 期にのみキネトコアに局在していた MPS1 が、シロイヌナズナでは間期においても同様にキネトコアに局在しており、どのように SAC の活性化が始まるかはまだわかっていない。また、動物では MPS1 が他の SAC 構成因子のキネトコア局在に関するイニシエーターとして働くことが示されているが(Maciejowski et al., 2010)、シロイヌナズナでは MAD2 のキネトコア局在にのみ必要であり、他の SAC 構成因子の局在には関与しない。次に、動物では MAD1 の局在に必要な BUB1 は Kinase ドメインを持ち、そのリン酸化能は Aurora kinase のキネトコアへの局在に重要であることが知られているが(Ricke et al., 2012)、シロイヌナズナの BUB1 様のタンパク質には Kinase ドメインは存在するものの、MAD1 との結合モチーフが欠失している。実際、筆者らの研究から、植物の BUB1 様のタンパク質は MAD1 のキネトコア局在に必要なことが明らかとなった。さらに配列を詳しく調べたところ、シロイヌナズナに 2 つ存在する BUBR1 様のタンパク質のうちの 1 つに MAD1 の結合モチーフが保存されており、植物体内においてもこの BUBR1 様のタンパク質の 1 つが MAD1 のキネトコア局在に必須であることがわかった。以上の結果より、動物の BUB1 と BUBR1 の機能が植物では 3 つのタンパク質に機能分担され

ていることが示された。そこで、筆者らは植物の BUB1 様タンパク質を BMF1 とし、2 つある BUBR1 様のうち KEN-BOX を保持するものを BMF2、そして MAD1 のキネトコア局在に
関与するものを BMF3 と名付けた(Komaki and Schnittger, 2017) (図 2B)。MAD1-MAD2 複合体
は植物にも存在するが(Ding et al., 2012)、植物の MAD2 が C-MAD2 と O-MAD2 の 2 つの形
態を持つかは明らかとされていない。最後に、シロイヌナズナには 3 つの BUB3 が存在し、
それぞれ BUB3.1、BUB3.2 そして BUB3.3 と呼ばれている(Lermontova et al., 2008)。このうち、
BUB3.1 と BUB3.2 はフラグモプラストの中央部に局在し、キネトコアには存在しないことか
ら、SAC としての機能は持っていないと思われる。一方、BUB3.3 の変異体は他の SAC 変異
体と同様にオリザリンに高感受性を示すことから、SAC の一員として働いていることが示唆
される。

この様に、動植物では主要な SAC の構成因子は保存されているものの、キネトコアへの局
在様式では異なる点も見られる。また、BUB3.1 や BUB3.2、そして BMF3 の様に植物にのみ
保存されたタンパク質が存在することからも、動植物で SAC の制御機構が異なることが予想
される。

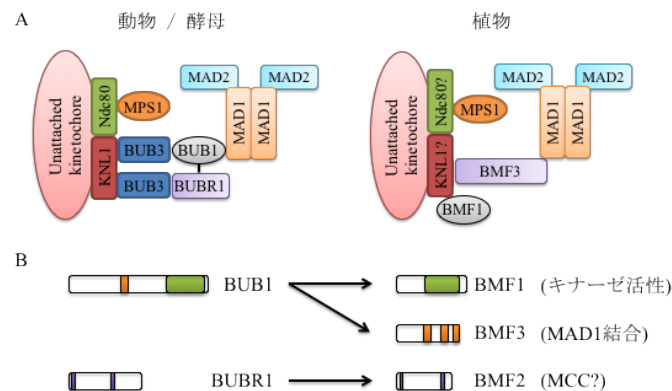


図 2. 動植物における SAC のキネトコアへの局在様式および機能の違い

(A) SAC のキネトコア局在様式。植物の BUB3 は SAC 構成因子のキネトコア局在に
関与しない。(B) SAC 構成因子の機能分化。動物や酵母の BUB1 が保持しているキナーゼドメイン(緑)
と MAD1 結合モチーフ(橙)が、植物では BMF1 と BMF3 に分かれて存在する。また、植物で
は KEN-BOX(紫)を持つ BMF2 が MCC の一員として機能することが示唆される。

(Komaki and Schnittger, 2017 より、改変して転載。)

4. 植物におけるゲノム倍加と Spindle assembly checkpoint の関係性

M 期の動物細胞に高濃度の微小管重合阻害剤を処理すると、紡錘体微小管とキネトコアの
安定した結合が確立できず、SAC によって細胞周期が M 期中期に停滞する。多くの場合、
この停滞が長時間続くと分裂することなくそのまま死んでいく。しかし、ごくわずかな細胞
は SAC が活性化した状態のまま後期に移行することが知られており、この現象を SAC
adaptation または mitotic slippage と呼ぶ(Rossio et al., 2010) (図 3)。ヒトの細胞では、中期での
停滞が約 20 時間経過した細胞に SAC adaptation を起こす傾向がみられるが、起こるまでの時
間は生物種そして細胞種によっても異なることが観察されている(Rieder, and Maiato, 2004)。
SAC adaptation 起こした細胞は、微小管とキネトコアの結合が不完全なまま後期に突入する

ため、2つの娘細胞のどちらにも移行できず中央部に残り残された染色体が生み出されてしまう。一部の染色体を失った娘細胞はアポトーシスによって排除される場合もあれば、そのままガンの形成を行うこともあるため、SAC adaptation は動物細胞にとって非常に不都合な現象として認識されている(Dai et al., 2004)。これまでのところ、この SAC adaptation が起こる理由は不明瞭であるが、1つの可能性として Cyclin の減少に伴う CDK の活性低下が関与していることが示唆されている(Brito, and Rieder. 2006)。動物細胞では SAC の活性化状態においても APC/C の活性阻害が完全ではないため、わずかに残っている APC/C 活性によって Cyclin が徐々に分解されていき、最終的に M 期を維持できるだけの Cyclin-CDK 複合体を形成できなくなる。そのため、長時間 SAC によって中期に停滞した細胞では SAC が活性化したまま CDK の活性低下を招き、細胞の後期への移行つまりは SAC adaptation が引き起こされると考えられる。

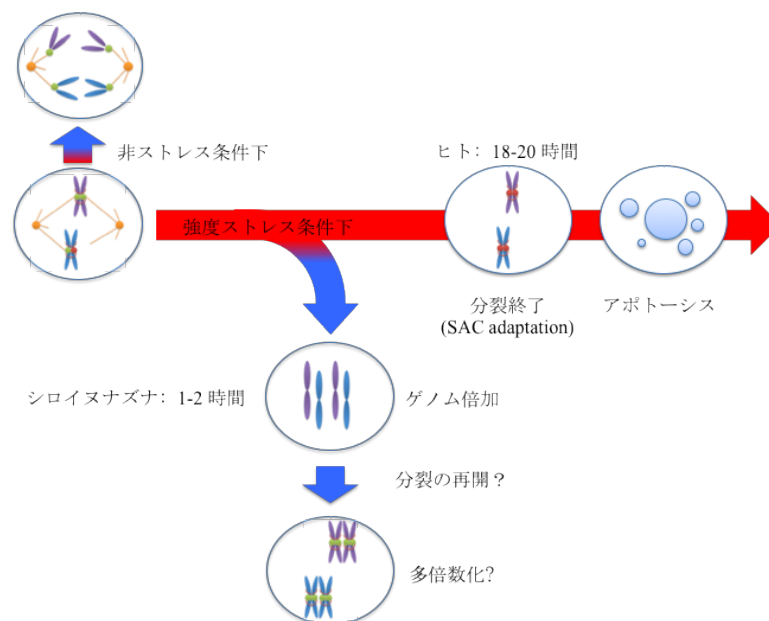
一方、植物では、育種の一環として作物に高濃度の微小管重合阻害剤を処理することでゲノム倍加作物を作り出すことが行われてきた。このような新たに作り出された倍数化作物は、自然界に存在する倍数化植物と比べると、次世代において異数体を形成する頻度が高い問題を抱えているが、動物とは異なり減数分裂を介して子孫を残すことが可能である (Song et al., 1995; Comai et al., 2000)。さらに近年の研究から、現存する全ての種子植物はその進化の過程で少なくとも3度のゲノム倍加を起こしていることが明らかとなった(Jiao et al., 2012)。つまり、ゲノム倍加が容易に起こる性質は植物が元来有している有用な特徴であり、農学的そして生物学的にも非常に興味深い特徴であるが、その分子機構は分かっていなかった。筆者らはシロイヌナズナを用いて、高濃度の微小管重合阻害剤の処理が及ぼす植物細胞への影響を観察したところ、細胞は紡錘体を形成出来ず SAC による中期での停滞を起こした(Komaki and Schnittger, 2017)。しかし、動物細胞とは異なり高濃度の微小管阻害剤を処理し続けても、わずか90分後には SAC の活性が消失することが明らかとなった。さらに驚くことに、SAC が解除された細胞は2つに分裂することなく、S 期に複製され2倍に増えている染色体を全て含んだ1つの細胞に戻ることがわかった(図3)。これは細胞内のゲノムが倍加したことを意味する。実際、1つに戻った細胞を観察してみると、通常は10本であるはずの染色体が20本に増加していることが確認された。つまり、古くから行われているゲノム倍加作物の作製過程においても同様に、紡錘体ができない条件下で SAC が解除されることによって染色体数の倍数化が引き起こされていることが示唆される。

このように動植物では、紡錘体が正常に形成できないストレス状態が続いた時の反応が異なることが明らかになりつつある。しかし、植物がストレス条件下において SAC を解除する制御機構は未だわかっていない。また、その後にかかるゲノム倍加の生物学的意義についても今後検討していく必要がある。

5. 展望

SAC が発見されて30年近く経つにもかかわらず、植物においてはその存在自体が明らかになっていなかった。筆者らはモデル植物であるシロイヌナズナを用いることで、植物が SAC を持つことを初めて明確に示すとともに、その性質が動物と異なることを明らかとした。

まず、動物では分裂期において、MPS1 が細胞質からキネトコアへと移動することが SAC の活性化に重要であることが知られているが、植物の MPS1 は細胞周期を通じて常にキネトコアに局在していた。これは動植物において SAC の活性化機構が異なることを示唆する。動物では NDC80 を介して MPS1 がキネトコアに局在することが明らかになっているが、植物で同じ経路が働いているかはわかっていない。その大きな原因として、植物のキネトコアを構成するタンパク質群がほとんど明らかになっていないことが挙げられる。動物では 100 個以上のタンパク質がキネトコア形成に関わっていることが知られており (Cheeseman, and Desai, 2008)、キネトコアと紡錘体微小管の結合を監視する SAC の制御機構を明らかにするためには、植物のキネトコアを構成するタンパク質を網羅的に探索していく必要があると思われる。次に、植物は BMF3 と呼ばれる植物特有の SAC 構成因子を持つことがわかった。BMF3 は、動物の BUB1 が持つ 2 つの主要な機能のうち、MAD1 をキネトコアに局在させる機能のみを保持しており、もう 1 つの機能であるキナーゼ活性は BMF1 が受け持っている。なぜこの様に機能分担が起こったかはわかっていないが、植物にのみ広く保存されている特徴であるた



め、さらなる解析を続けることで植物特有の SAC の制御機構の解明に繋がることが期待される。

図 3. 強度のストレス条件下における動植物細胞の反応の違い

通常、細胞は SAC を ON(赤矢印)から OFF(青矢印)にした後で、後期に移行する。しかし、強度のストレス条件に晒された動物細胞の一部は SAC を解除することなく後期に移行してしまい(SAC adaptation)、アポトーシスによって排除される、もしくは細胞のガン化を引き起こす。一方、シロイヌナズナは強度のストレスに晒されているにも関わらず短時間で SAC を解除する。この時、細胞は分裂を行わず S 期で複製した染色体を全て保持した 1 つの細胞に戻る。その後、倍加した細胞が分裂を再開することで、多倍数化が引き起こることが示唆される。

動植物の SAC に関してのもっとも大きな違いは、ストレスが継続し細胞分裂が中期で長時間停滞した場合の応答において観察された。動物細胞が長期のストレスに晒されると、SAC

が活性化したままアポトーシスによって排除される、もしくは SAC adaptation が起こることによって後期へと移行してしまうことが知られている。一方、植物では同様のストレス条件下において SAC の解除が起こるとともに細胞は分裂することなく、元の 1 つの細胞に戻ることでゲノム倍加を起こすことがわかった。この現象は植物がゲノム倍加を高頻度に起こす性質をうまく説明できると考えられるが、ゲノム倍加を起こした細胞が次世代に伝わるためには、減数分裂を乗り越える必要がある。しかし、倍加を起こした生物は相同染色体の数が増えてしまっていることにより、染色体を均等に分離することが困難である。そのためチェックポイントによって減数分裂が停滞してしまい、次世代を残すことがほとんど不可能である。これまでのところ、植物の減数分裂に機能的な SAC が存在するかは確認されていないが、ゲノム倍加した植物は異数体を形成する頻度は高くなるものの、次世代を残すことが可能である。これは体細胞分裂で観察されたように、ゲノム倍加植物の減数分裂においても分裂が停滞した場合に、SAC を解除する機構が存在することが示唆される。さらなる研究によって詳細が明らかになれば、ゲノム倍加作物が次世代で作り出す異数体の頻度を低下させることも出来ると期待される。

6. 謝辞

本稿で取り上げた、植物における Spindle assembly checkpoint の研究に従事する機会を与えてくださった、Hamburg 大学の Arp Schnittger 教授に心より感謝申し上げます。

7. 引用文献

- Barnum, J., O'Connell, M.J. (2014). Cell cycle regulation by checkpoints. *Methods Mol. Biol.* 1170: 29-40
- Brito, D.A., and Rieder, C.L. (2006). Mitotic checkpoint slippage in humans occurs via cyclin B destruction in the presence of an active checkpoint. *Curr. Biol.* 16: 1194-1200.
- Burton, J.L., and Solomon, M.J. (2007). Mad3p, a pseudosubstrate inhibitor of APCCdc20 in the spindle assembly checkpoint. *Genes Dev.* 15: 655-67.
- Cheeseman, I.M., and Desai, A. (2008). Molecular architecture of the kinetochore-microtubule interface. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 9: 33-46.
- Comai, L., Tyagi, A.P., Winter, K., Holmes-Davis, R., Reynolds, S.H., Stevens, Y., and Byers, B. (2000). Phenotypic instability and rapid gene silencing in newly formed arabidopsis allotetraploids. *Plant Cell* 12: 1551-68.
- Dai, W., Wang, Q., Liu, T., Swamy, M., Fang, Y., Xie, S., Mahmood, R., Yang, Y.M., Xu, M., and Rao, C.V. (2004). Slippage of mitotic arrest and enhanced tumor development in mice with BubR1 haploinsufficiency. *Cancer Res.* 15: 440-5.
- De Antoni, A., Pearson, C.G., Cimini, D., Canman, J.C., Sala, V., Nezi, L., Mapelli, M., Sironi, L., Faretta, M., Salmon, E.D., and Musacchio, A. (2005). The Mad1/Mad2 complex as a template for Mad2 activation in the spindle assembly checkpoint. *Curr. Biol.* 15: 214-225.
- Ding, D., Muthuswamy, S., and Meier, I. (2012). Functional interaction between the Arabidopsis orthologs of spindle assembly checkpoint proteins MAD1 and MAD2 and the nucleoporin NUA.

Plant Mol. Biol. 79: 203-216.

- Hoyt, M.A., Totis, L., and Roberts, B.T. (1991). *S. cerevisiae* genes required for cell cycle arrest in response to loss of microtubule function. *Cell* 9: 507-17.
- Ji, Z., Gao, H., and Yu, H. (2015). CELL DIVISION CYCLE. Kinetochore attachment sensed by competitive Mps1 and microtubule binding to Ndc80C. *Science* 348: 1260-1264.
- Jiao, Y., Wickett, N.J., Ayyampalayam, S., Chanderbali, A.S., Landherr, L., Ralph, P.E., Tomsho, L.P., Hu, Y., Liang, H., Soltis, P.S., Soltis, D.E., Clifton, S.W., Schlarbaum, S.E., Schuster, S.C., Ma, H., Leebens-Mack, J., dePamphilis, C.W. (2011). Ancestral polyploidy in seed plants and angiosperms. *Nature* 473: 97-100.
- Komaki, S., and Schnittger, A. (2017). The Spindle Assembly Checkpoint in Arabidopsis Is Rapidly Shut Off during Severe Stress. *Dev. Cell* 23: 172-185.
- Kops, G.J., Weaver, B.A., and Cleveland, D.W. (2005). On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. *Nat. Rev. Cancer* 5: 773-85.
- Lermontova, I., Fuchs, J., and Schubert, I. (2008). The Arabidopsis checkpoint protein Bub3.1 is essential for gametophyte development. *Front. Biosci.* 13: 5202-5211.
- Li, R., and Murray, A.W. (1991). Feedback control of mitosis in budding yeast. *Cell* 9: 519-31.
- London, N., and Biggins, S. (2014a). Signaling dynamics in the spindle checkpoint response. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15: 736-747.
- London, N., and Biggins, S. (2014b). Mad1 kinetochore recruitment by Mps1- mediated phosphorylation of Bub1 signals the spindle checkpoint. *Genes Dev.* 28: 140-152.
- Maciejowski, J., George, K.A., Terret, M.E., Zhang, C., Shokat, K.M., and Jallepalli, P.V. (2010). Mps1 directs the assembly of Cdc20 inhibitory complexes during interphase and mitosis to control M phase timing and spindle checkpoint signaling. *J. Cell Biol.* 12: 89-100
- Millband, D.N., and Hardwick, K.G. (2002). Fission yeast Mad3p is required for Mad2p to inhibit the anaphase-promoting complex and localizes to kinetochores in a Bub1p-, Bub3p-, and Mph1p-dependent manner. *Mol. Cell. Biol.* 22: 2728-2742.
- Nezi, L., and Musacchio, A. (2009). Sister chromatid tension and the spindle assembly checkpoint. *Curr Opin Cell Biol.* 21: 785-95.
- Ricke, R.M., Jeganathan, K.B., Malureanu, L., Harrison, A.M., and van Deursen, J.M. (2012). Bub1 kinase activity drives error correction and mitotic checkpoint control but not tumor suppression. *J. Cell Biol.* 10: 931-49.
- Rieder, C.L., and Maiato, H. (2004). Stuck in division or passing through: what happens when cells cannot satisfy the spindle assembly checkpoint. *Dev. Cell* 7: 637-51.
- Rossio, V., Galati, E., and Piatti, S. (2010). Adapt or die: how eukaryotic cells respond to prolonged activation of the spindle assembly checkpoint. *Biochem. Soc. Trans.* 38: 1645-9.
- Shepperd, L.A., Meadows, J.C., Sochaj, A.M., Lancaster, T.C., Zou, J., Buttrick, G.J., Rappsilber, J., Hardwick, K.G., and Millar, J.B. (2012). Phosphodependent recruitment of Bub1 and Bub3 to Spc7/KNL1 by Mph1 kinase maintains the spindle checkpoint. *Curr. Biol.* 22: 891-899.
- Sivakumar, S., and Gorbsky, G.J. (2015). Spatiotemporal regulation of the anaphase-promoting

complex in mitosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 16: 82-94.

Song, K., Lu, P., Tang, K., and Osborn, T.C. (1995). Rapid genome change in synthetic polyploids of Brassica and its implications for polyploid evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 15: 7719-23.

Wang, M., Tang, D., Luo, Q., Jin, Y., Shen, Y., Wang, K., and Cheng, Z. (2012). BRK1, a Bub1-related kinase, is essential for generating proper tension between homologous kinetochores at metaphase I of rice meiosis. *Plant Cell* 24: 4961-4973.

Yamagishi, Y., Yang, C.H., Tanno, Y., and Watanabe, Y. (2012). MPS1/Mph1 phosphorylates the kinetochore protein KNL1/Spc7 to recruit SAC components. *Nat. Cell Biol.* 14: 746-752

Zhang, X., Yin, Q., Ling, Y., Zhang, Y., Ma, R., Ma, Q., Cao, C., Zhong, H., Liu, X., and Xu, Q. (2011). Two LXXLL motifs in the N terminus of Mps1 are required for Mps1 nuclear import during G(2)/M transition and sustained spindle checkpoint responses. *Cell Cycle* 10: 2742-2750.