

細胞分裂の力学モデル構築と AVSを用いた可視化



大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構
国立遺伝学研究所 細胞建築研究室

総合研究大学院大学 遺伝学専攻

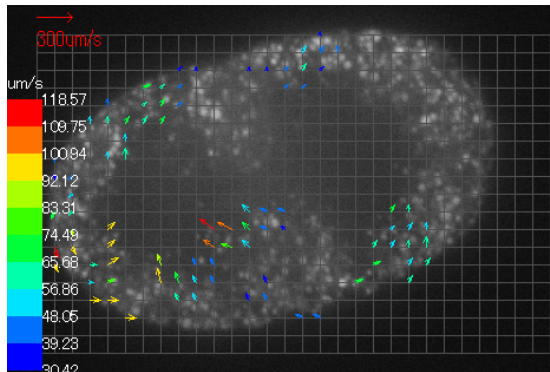


SOKENDAI
The Graduate University for Advanced Studies

木村 暁

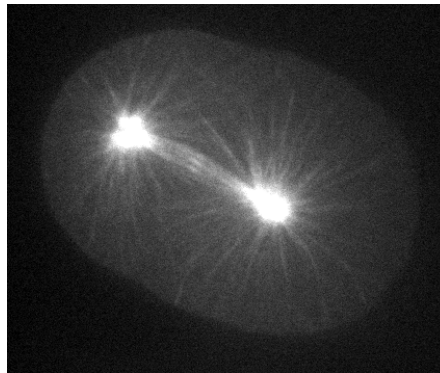
細胞は自然が作り上げた見事な建築物である

インテリア(細胞質)



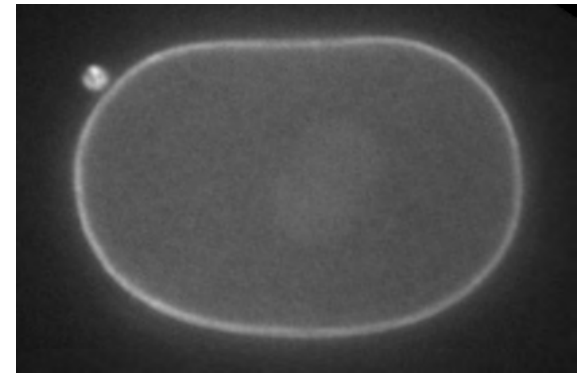
細胞質の流動性
オルガネラ移動の原動力

骨組み(細胞骨格)



細胞骨格による力の発生
中心体の配置機構

外壁・窓(細胞膜)



分裂期の膜の動態
力の性状解析

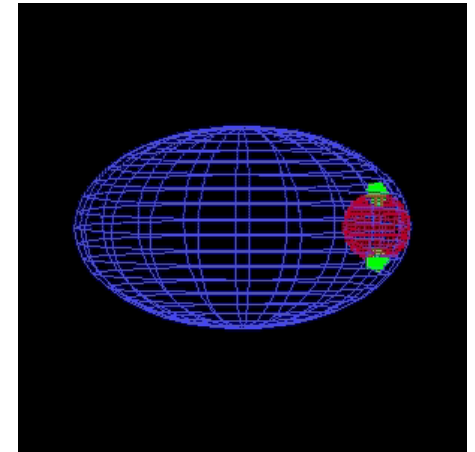
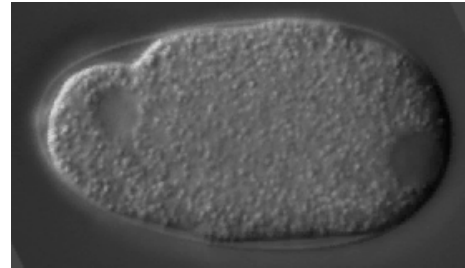
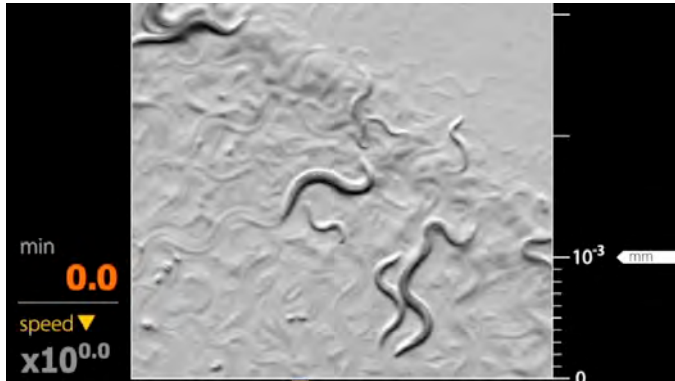
細胞建築学とは？

細胞建築の構造計算を行い、力学的基盤を理解する

細胞全体の空間秩序を達成する
要素間のシンプルなルール(アルゴリズム)をみつける

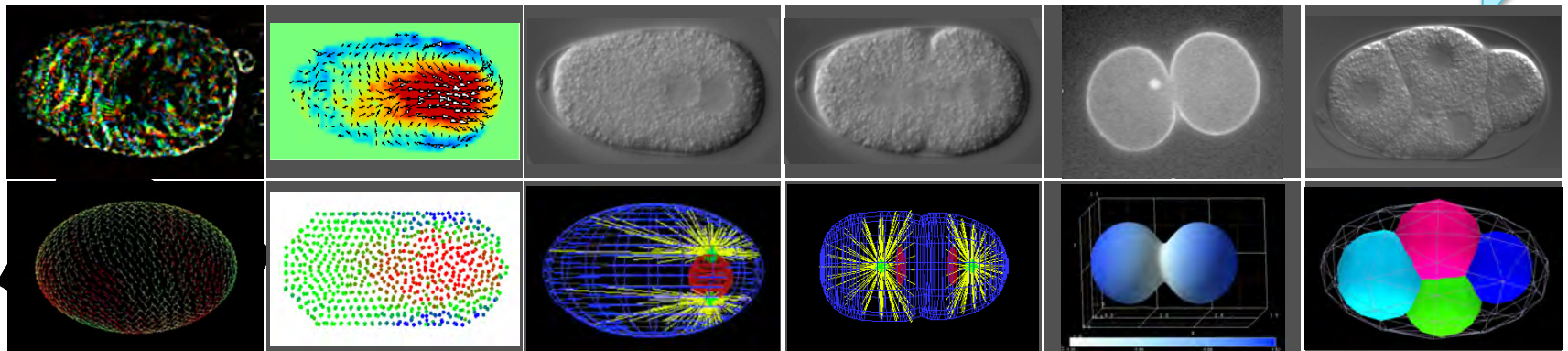
力学的基盤やアルゴリズムを実際に担う遺伝子を特定し、
遺伝子の性質との整合性を明らかにする

我々の研究: 細胞の分裂と胚発生の力学モデル構築



時間経過

- ①微小管駆動型細胞質流動 ②アクチン駆動型細胞質流動 ③核の中央化 ④紡錘体の伸長 ⑤細胞質分裂 ⑥細胞配置



Nat Cell Biol 2017

PNAS 2011
PLoS ONE 2016

Dev Cell 2005
J Cell Biol 2007,2016
PNAS 2011

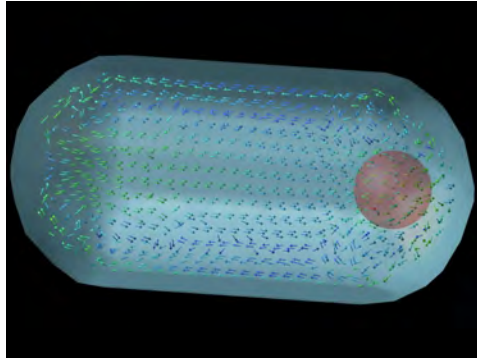
Curr Biol 2009

PLoS ONE 2012

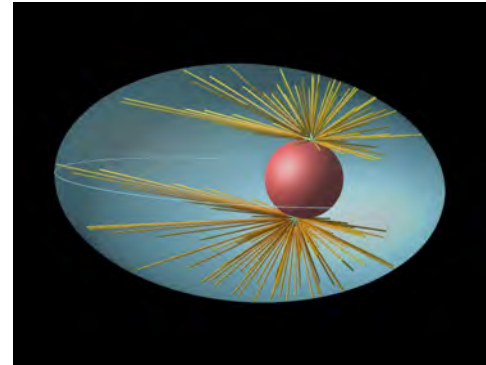
Development 2017

AVSによる細胞分裂シミュレーションの可視化

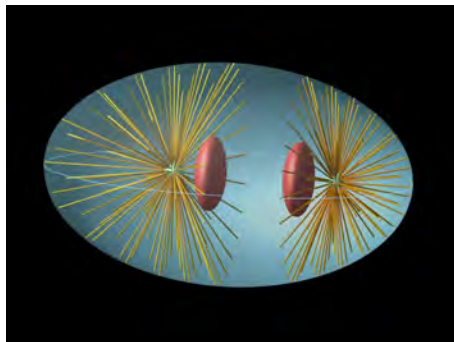
②細胞質流動



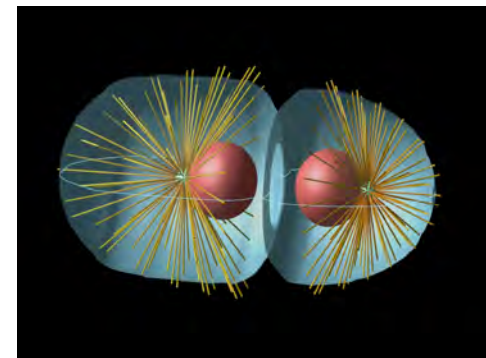
③核の中央化



④染色体分配



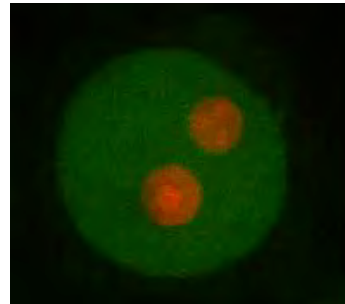
⑤細胞質分裂



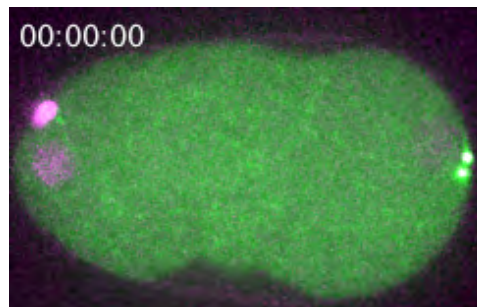
なぜ、遺伝学の研究に線虫を使うのか？

遺伝学：親の特徴が子に遺され、伝えられるしくみの研究

マウス

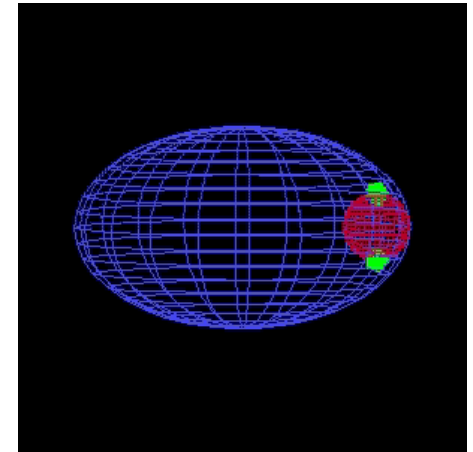
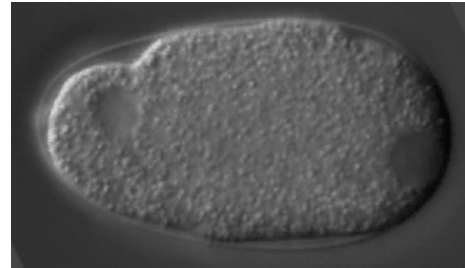
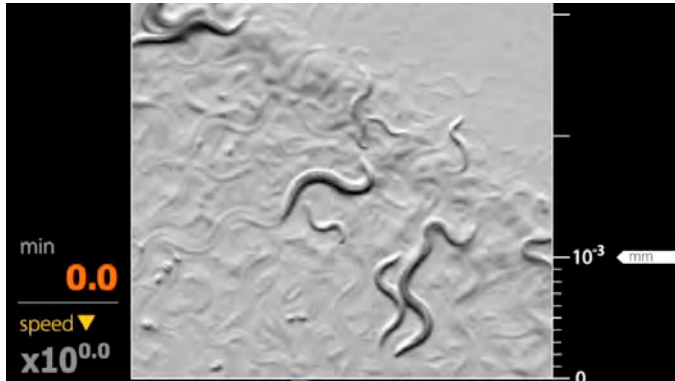


せんちゅう
線虫



速い!!

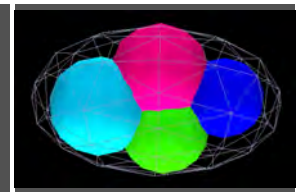
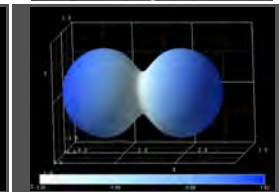
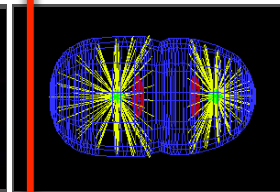
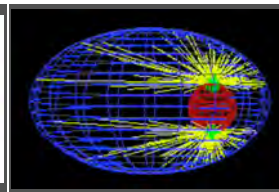
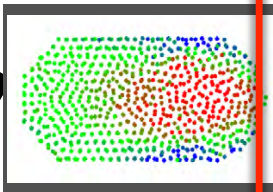
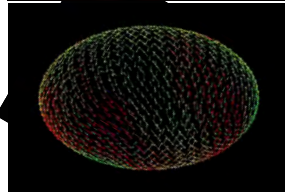
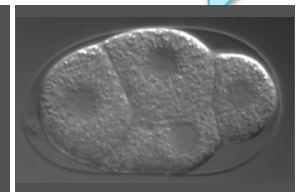
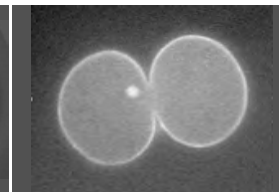
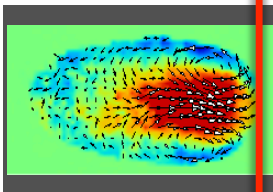
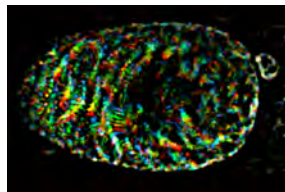
我々の研究: 細胞の分裂と胚発生力学モデル構築



話題1

時間経過

- ①微小管駆動型細胞質流動 ②アクチン駆動型細胞質流動 ③核の中央化 ④紡錘体の伸長 ⑤細胞質分裂 ⑥細胞配置



Nat Cell Biol 2017

PNAS 2011
PLoS ONE 2016

Dev Cell 2005
J Cell Biol 2007,2016
PNAS 2011

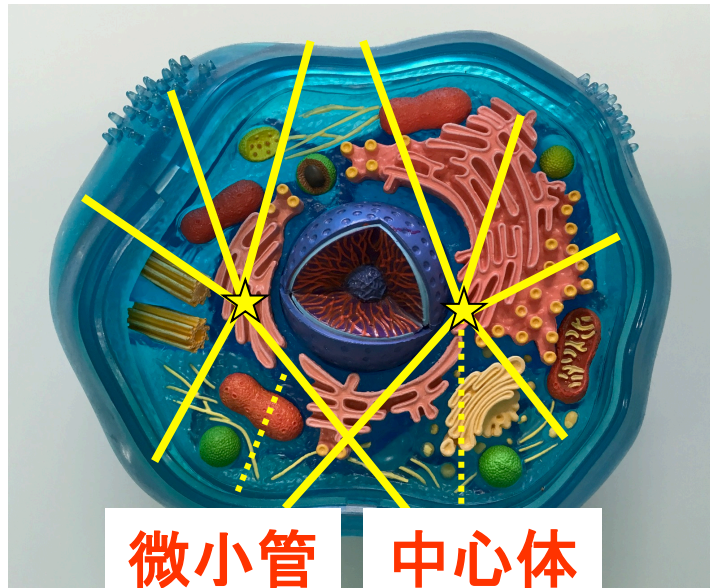
Curr Biol 2009

PLoS ONE 2012

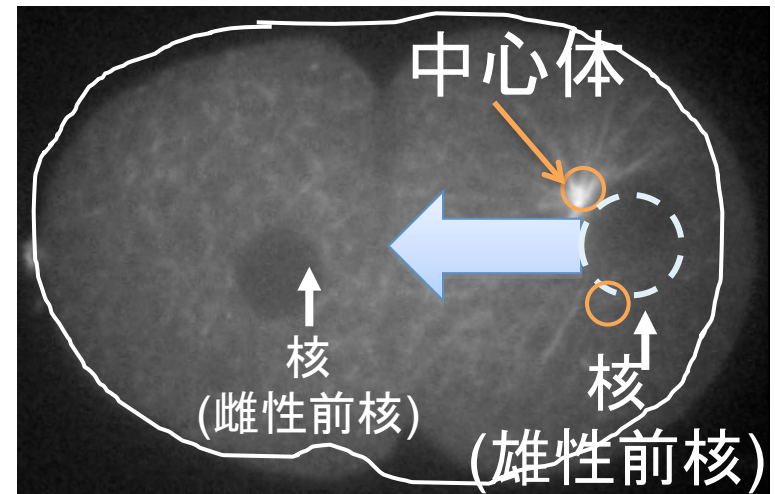
Development 2017

核の細胞中央への配置

線虫1細胞期胚
(微小管を蛍光標識)

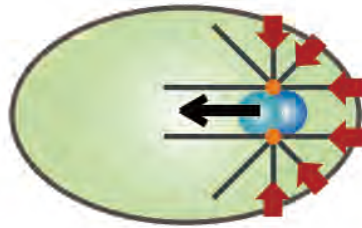


Famemaster 4D-Science Animal Cell Anatomy Model

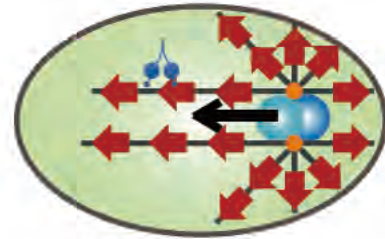


「中心体(centrosome)」が核を中央に連れていく

核と中心体の中央化メカニズムの候補



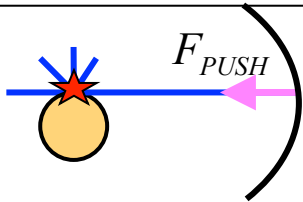
押しモデル



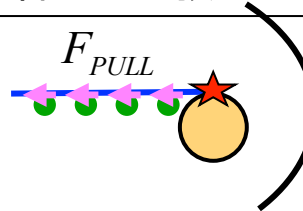
引きモデル

中心体中央化の力学モデル

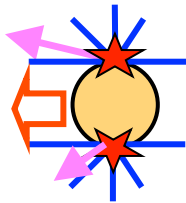
微小管が壁を押し力



微小管が引っ張られる力



力による核の移動



theory of elasticity

$$F_{PUSH} = C \cdot \pi^2 \cdot \kappa / L^2$$

(Dogterom & Yurke, 1997)

force-velocity relationship (of MT growth)

$$v = A \{ \exp(-B \cdot F_{PUSH}) - 1 \} + Vg$$

(Dogterom & Yurke, 1997)

length dependent association of motors

$$F_{PULL} = F_{motor} \cdot D \cdot L$$

(Reinsch & Gönczy, 1998)

force velocity relationship (of MT motors)

$$F_{motor} = F_{stall} \left(1 - \frac{\vec{V}_{MTOC} \cdot \vec{u}_i}{V_{max}} \right)$$

(Howard, 2001)

Stokes' law (translational movement)

$$\vec{F} = 6\pi R \eta \vec{V}$$

(Berg, 1993)

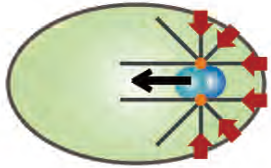
Stokes' law (rotational movement)

$$\vec{N} = \vec{r} \times \vec{F} = -8\pi R^3 \eta \vec{\omega}$$

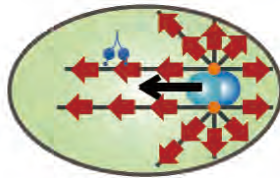
Kimura A. and Onami, *Dev Cell*, 2005
Kimura A. and Onami, *Methods Cell Biol*, 2010

「引きモデル」のシミュレーションは実際の動きを再現できるが、「押しモデル」ではできない

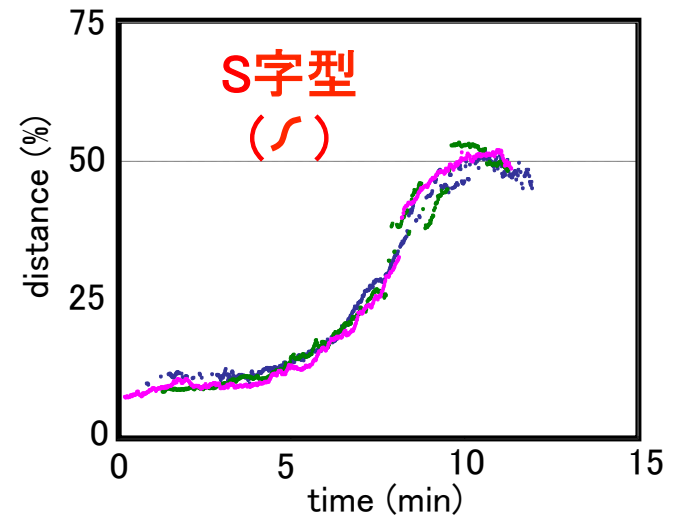
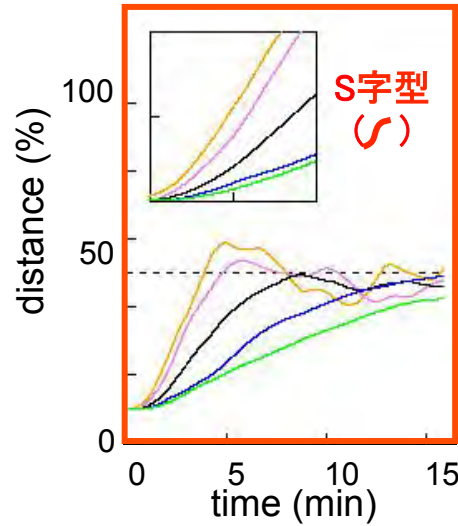
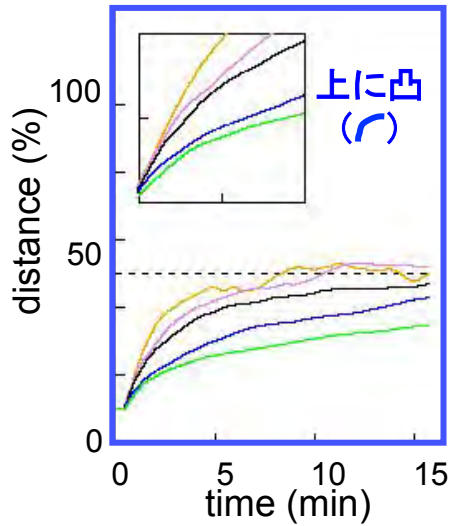
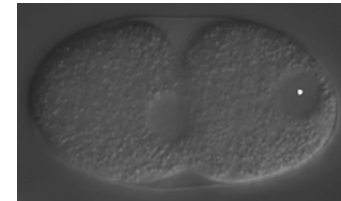
押しモデル



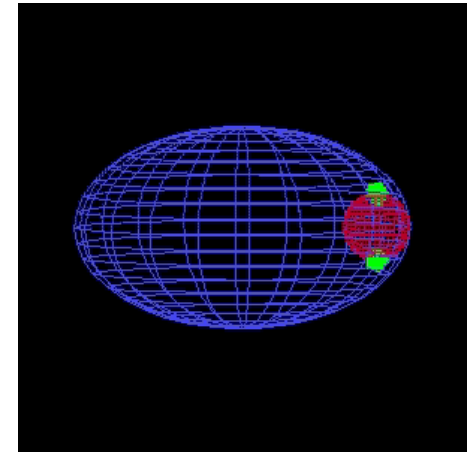
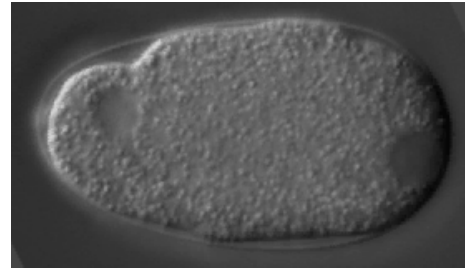
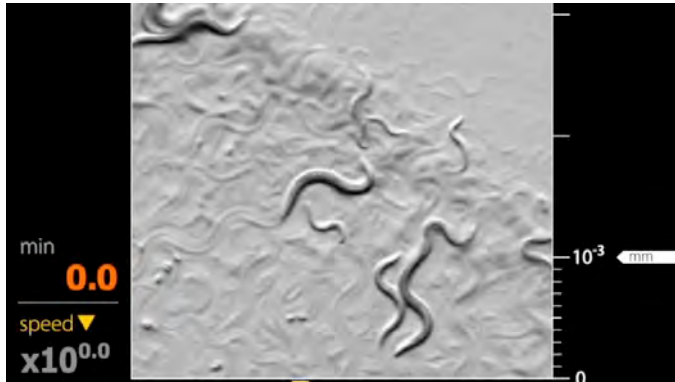
引きモデル



実細胞の動き



我々の研究: 細胞の分裂と胚発生力学モデル構築



話題2

時間経過

①微小管駆動型
細胞質流動

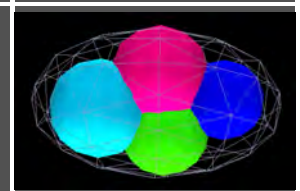
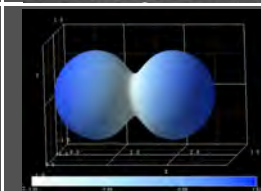
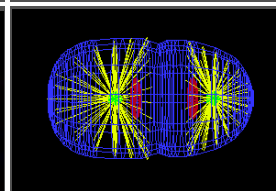
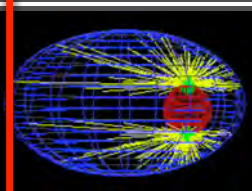
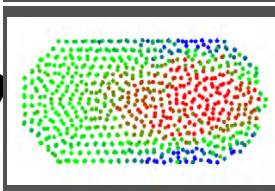
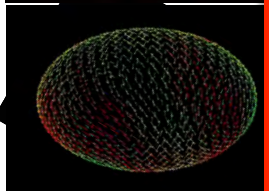
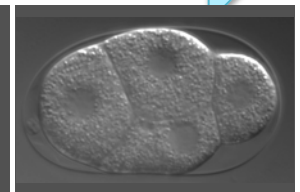
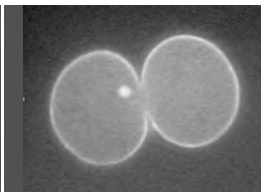
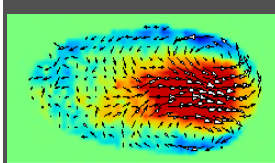
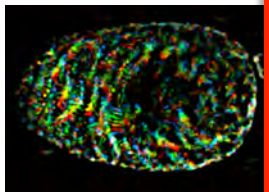
②アクチン駆動型
細胞質流動

③核の中央化

④紡錘体の
伸長

⑤細胞質分裂

⑥細胞配置



Nat Cell Biol 2017

PNAS 2011
PLoS ONE 2016

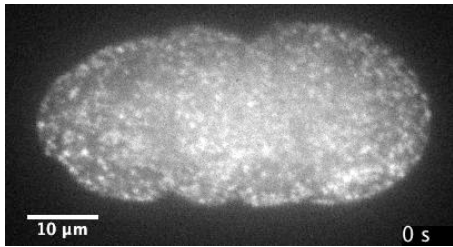
Dev Cell 2005
J Cell Biol 2007,2016
PNAS 2011

Curr Biol 2009

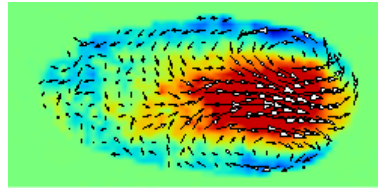
PLoS ONE 2012

Development 2017

細胞質流動の原動力の細胞内分布を データ駆動的に推定する

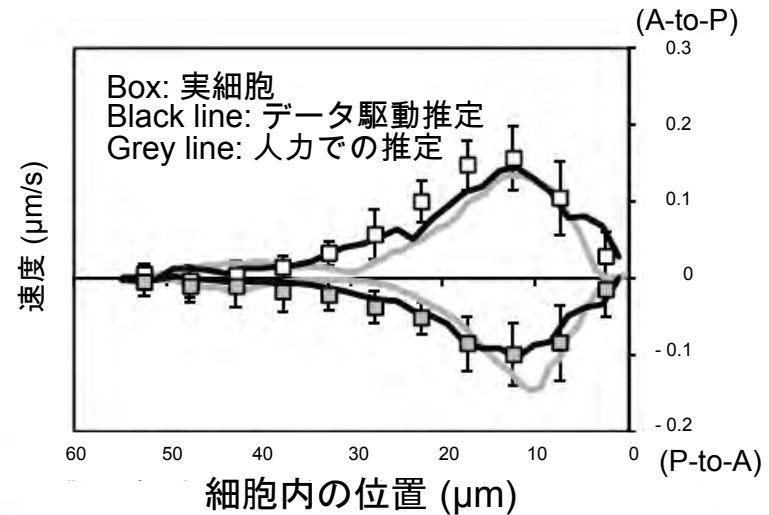
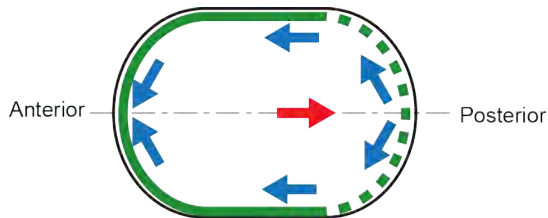
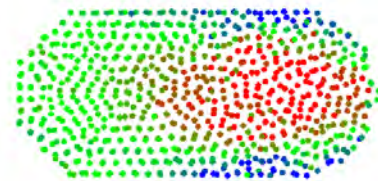


実細胞の流動場



-0.1 $\mu\text{m/s}$ 0.1 $\mu\text{m/s}$

推定結果

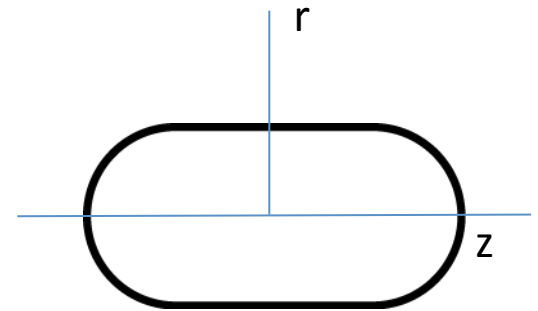


シミュレーション方法：流れ関数-渦度法

方程式

$$\frac{\partial^2 \Omega}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 \Omega}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial \Omega}{\partial r} - \frac{\Omega}{r^2} = 0 \quad v_r = -\frac{1}{r} \frac{\partial \Psi}{\partial z}, \quad v_z = \frac{1}{r} \frac{\partial \Psi}{\partial r}$$

$$\frac{\partial^2 \Psi}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 \Psi}{\partial r^2} - \frac{1}{r} \frac{\partial \Psi}{\partial r} = -r \Omega \quad \Omega = \frac{\partial v_r}{\partial z} - \frac{\partial v_z}{\partial r}$$



境界条件

細胞中央部： $\Psi = 0, \quad \Omega = 0$

細胞表層： $\Psi = 0, \quad \Omega = -\frac{\tau_w}{\mu} + \frac{2v_t}{R}$

τ_w : 力

μ : 粘性係数

v_t : 細胞表層速度

R : 表層の曲率半径

細胞生物学研究における VR活用の展望

- “気づき(アイディア)”のための可視化
- 生きた細胞の中を、リアルタイムで”内覧”する
- その上で、さらに、VRシステムから”操作”を加える