

学位論文 博士（理学）

人工細胞系を用いた
細胞内反応拡散波形成原理の解明

2024 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

高田 咲良

主 論 文 要 旨

No.1

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	高田咲良
主 論 文 題 名： 人工細胞系を用いた細胞内反応拡散波形成原理の解明				
(内容の要旨) 生物の細胞は細胞分裂や運動などの生命現象の位置情報を制御するため、反応拡散共役により出現する分子集団の時空間パターンである細胞内反応拡散波を利用している。しかし、細胞内反応拡散波はマイクロサイズの閉鎖空間における非平衡非線形の物理現象であり、理論による解析や従来の細胞解析のみではその制御機構や形成原理の理解は困難であった。本論文では、精製因子のみから構成される Min 波の人工細胞系を用いることでこの問題を克服し、細胞内反応拡散波の形成原理を追及した。 第1章では、細胞内の時空間パターンの役割や細胞というマイクロ閉鎖空間の特殊性をまとめると共に、生細胞や理論解析との比較から、精製因子による人工細胞内再構成系を用いた解析により反応拡散波の形成原理を理解することの重要性を説いた。 第2章では、細胞内反応拡散波に見られる進行波と振動波の2種類のモードがどのように選択されるか、その原理を調べた。波の動き方のモードを変化させる条件を探索した結果、Min 波を構成する因子である MinD および MinE の濃度、塩濃度、温度に依存して優勢な Min 波のモードが変化することを発見した。Min 波の分子メカニズムにおける役割を踏まえ、MinD の膜結合と解離のバランスにより Min 波のモードが決定されることを明らかにした。 第3章では、細胞内反応拡散波の波幅や波長、速度などの時空間特性の制御原理を検証した。まず、開放系である平面膜系と比較検証することで、空間サイズが Min 波の波長をスケールしていること、この波長スケーリングにより環境変動に対して形状や周期を安定的に保てることを見出した。また、Min 波がエネルギー源として ATP だけでなく dATP を利用できること、dATP 利用の場合は周期の短い波になるという発見から、ATP と dATP の混合比により、Min 波の周期を制御可能なことを明らかにした。 第4章では、これらの結果をまとめ、細胞内における Min 波の制御原理、そこから展開される細胞内時空間秩序の理解や分子ロボティクスへの応用について考察した。 まとめると、本論文では Min 波の人工細胞系を用い、細胞サイズ空間における反応拡散波のモードや時空間特性の制御原理を明らかにした。本研究は Min 波を含む細胞内時空間パターンの形成原理に貢献すると共に、材料科学への応用が期待される。				

Thesis Abstract

No. 1

Registration Number	☒ “KOU” ☐ “OTSU” No. *Office use only	Name	Sakura Takada
Thesis Title Elucidation of the formation mechanisms of intracellular reaction-diffusion waves by using artificial cell systems			
Thesis Summary In living cells, spatiotemporal patterns of molecules exhibited by reaction-diffusion (RD) waves regulate the positional information of biological phenomena such as cell division and motility. However, it is difficult to understand the regulation and formation mechanisms of RD waves in cell-size spaces due to their nonlinear dynamics under far-from-equilibrium. In this thesis, by using an artificial cell system of an RD wave (Min wave) consisting of determined factors, the formation mechanisms of intracellular RD waves were analyzed. In Chapter 1, the roles of intracellular spatiotemporal patterns and the characteristics of cell-size spaces were summarized. By comparing with complexity of living cells and theoretical analysis, the effectiveness of artificial cell systems for understanding the pattern formation mechanisms in cell-size space was described. In Chapter 2, the mode selection mechanism between traveling waves and standing waves observed in intracellular RD waves was investigated. By varying conditions for artificial cell system of Min waves, it was shown that the dominant Min wave mode changed depending on the concentration of components of Min waves (MinD and MinE), salt concentration, and temperature. Considering the role of each parameter on molecular mechanisms of Min waves, it was revealed that the mode of Min waves is determined by the balance between membrane binding and dissociation of MinD. In Chapter 3, the regulation mechanism of spatiotemporal characteristics such as the wave width, wavelength, and velocity of RD waves was examined. Focusing on the regulation by geometry, it was revealed that spatiotemporal characteristics of single waves were scaled to fit the spatial size in a smaller closed space. Moreover, based on the findings that Min waves can use not only ATP but also dATP as an energy source and that Min waves generated by dATP have a shorter period than the case of using ATP, it was revealed that the period of Min waves can be regulated by the mixing ratio of ATP and dATP. In Chapter 4, these results were summarized, and the regulation mechanisms of Min waves in living cells, general mechanisms of spatiotemporal regulation in cells, and applications to molecular robotics were discussed. In summary, this thesis revealed the regulation mechanisms of dynamics and spatiotemporal characteristics of RD waves in cell-size spaces by using the artificial cell system of the Min wave. The findings are expected to contribute to understanding the formation mechanism of various intracellular spatiotemporal patterns other than Min waves and their applications to materials science.			