The role of spatial traits of microtubule network in endosomal trafficking

The 8th Workshop on Mathematical Models and Numerical Methods in Biology and Medicine

Konstantin Novikov

November 1, 2016

・ロト ・ 日 ・ エ ヨ ・ ト ・ 日 ・ う へ つ ・

Outline

- 1 Biological basis of the process
- 2 Geometrical properties of microtubule network
- 3 Mathematical model of endosome trafficking
- 4 Experimental data on endosomal trafficking

・ロト ・ 日 ・ ・ 日 ・ ・ 日 ・ ・ つ へ ()

5 Conclusion

Biological basics



▲□▶ ▲圖▶ ▲国▶ ▲国▶ 三国 - のへの

Role of endocytosis

Processes

- nutrient uptake
- intracellular signalling
- morphogenesis during development

(ロ) (型) (E) (E) (E) (O)

- defence against pathogens
- Diseases
 - metabolic
 - infectious
 - neurodegenerative

Microtubule network in vivo





< ロ > < 何 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < 回 > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ > < □ >

Alberts B. Molecular Biology of the Cell. Taylor & Francis Group: 2008.

Human Protein Atlas

Microtubule network irregularities

 Microtubule network does not cover the whole cell area

 Microtubules are not symmetric and are not straight microtubules free space



 Minus-ends and plus-ends are not always directed from centrosome toward cell periphery



<ロト < 回 > < 回 > < 回 > < 三 > 三 三



Geometric characteristics of microtubule network



SAC

Domain and mesh



▲□▶ ▲圖▶ ▲ 臣▶ ★ 臣▶ 三臣 … 釣�?

Model equations

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} = -div(\mathbf{v_m}c_m) + \alpha_{pm}c_p + \alpha_{fm}c_f - (\alpha_{mp} + \alpha_{mf})c_m \text{ in } \Omega_{mt}$$
$$\frac{\partial c_p}{\partial t} = -div(\mathbf{v_p}c_p) + \alpha_{mp}c_m + \alpha_{fp}c_f - (\alpha_{pm} + \alpha_{pf})c_p \text{ in } \Omega_{mt}$$
$$\frac{\partial c_f}{\partial t} = d\Delta c_f + \alpha_{mf}c_m + \alpha_{pf}c_p - (\alpha_{fm} + \alpha_{fp})c_f \text{ in } \Omega$$

- *c_m* minus-end moving endosomes
- *c_p* plus-end moving endosomes

- c_f free (diffusing) endosomes
- α_{xy} rate of transition
 from x-state to y-state

▲□▶ ▲圖▶ ▲臣▶ ★臣▶ ―臣 …の�?

Endosome dynamics



◆□▶ ◆□▶ ◆三▶ ◆三▶ ●□ ● ●

Endosome net speed



SQC.

Molecular motor dynamics



◆□ > ◆□ > ◆豆 > ◆豆 > ̄豆 = のへで

Molecular motor density



◆□ > ◆□ > ◆臣 > ◆臣 > ○ = ○ ○ ○ ○

Akhila Chandrashaker, Yannis Kalaidzidis, Marino Zerial Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Germany

▲□▶ ▲□▶ ▲□▶ ▲□▶ ▲□ ● ● ●

DNCH1 knockdown



- Dynein functions on high rab5 density endosomes
- We can distinguish minus-end and plus-end speed
- Dynein knockdown alters both plus-end and minus-end speed (probably due to direction misatribution or participating in plus-end motors)

Number of plus-end and minus-end oriented movements



Dynein knockdown does not lead to visible change in relative event number

◆□▶ ◆□▶ ★□▶ ★□▶ □ のQ@

Number of FAST plus-end and minus-end oriented movements



 Dynein knockdown leads to visible change in relative event number for fast movements

◆□▶ ◆□▶ ★□▶ ★□▶ □ のQ@

Assumptions

- For high rab5 density endosomes dynein is the only type of motors
- Dynein knockdown efficiency represents minus-end directed movement event number inhibition
- Part of events with misatributed directions is equal for plus end minus-end directed movements

▲□▶ ▲□▶ ▲□▶ ▲□▶ ▲□ ● ● ●

Model of misatributed directions

$$\begin{split} \widetilde{n}_{+}^{(control)} &= (1-\alpha)n_{+}^{(control)} + \alpha n_{-}^{(control)} \\ \widetilde{n}_{-}^{(control)} &= (1-\alpha)n_{-}^{(control)} + \alpha n_{+}^{(control)} \\ \widetilde{n}_{-}^{(dynein)} &= (1-\alpha)n_{+}^{(dynein)} + \alpha n_{-}^{(dynein)} \\ \widetilde{n}_{-}^{(dynein)} &= (1-\alpha)n_{-}^{(dynein)} + \alpha n_{+}^{(dynein)} \\ \frac{n_{+}^{(control)}}{n_{+}^{(control)}} &= \frac{n_{+}^{(dynein)}}{n_{+}^{(dynein)} + n_{-}^{(dynein)}/\tau} \\ \frac{n_{-}^{(control)}}{n_{+}^{(control)}} &= \frac{n_{+}^{(dynein)}}{n_{+}^{(dynein)} + n_{-}^{(dynein)}/\tau} \end{split}$$

- $\tilde{n}_{+/-}$ apparent number of plus-end/minus-end movements
- $n_{+/-}$ true number of plus-end/minus-end movements
- τ effectiveness of minus-end event inhibition (knockdown effectiveness)

・ロト ・ 日 ・ ・ 日 ・ ・ 日 ・ ・ の へ ()

• α – direction misatribution coefficient

Conclusion

- Microtubule network geometric irregularities cause net speed decrease with increasing time interval
- Diffusion is fast enough for recirculation of molecular motor in regular size cells

・ロト ・ 日 ・ ・ 日 ・ ・ 日 ・ ・ つ へ ()

Microtubule direction inverse should be taken into account