

Fizikai Szemle 2007/6. 201.o.

SEJTEK ÖNSZERVEZŐDÉSÉNEK FIZIKÁJA

Czirók András

ELTE TTK, Biológiai Fizikai Tanszék

Önszerveződés és kollektív viselkedés Egy sok alkotóelemből álló rendszert általában legalább két szerveződési szinten vizsgálhatunk. Az alkotóelemek és a köztük fennálló kölcsönhatások alkotják a *mikroszkopikus* szintet. A rendszer egészének viselkedését egy *makroszkopikus* leírással jellemezhetjük, ami a mikroszkopikus leírástól lényegesen különböző fogalmakat használ. Egy klasszikus fizikából vett példával élve, a nemesgázokat a mikroszkopikus szinten jó közelítéssel az atomok között ható van der Waals-kölcsönhatás és a Lennard-Jones-potenciál írja le. Makroszkopikus szinten a gázt termodinamikai állapotjelzőkkel és a köztük fennálló állapotegyenlettel jellemezzük. A két szint között a statisztikus fizika teremti meg a kapcsolatot. A mikroszkopikus és makroszkopikus leírások együttes alkalmazása - esetleg további szerveződési szintekkel bővítve - számos, nem fizikai rendszer esetén is célravezetőnek bizonyul. Így, különböző fogalmakkal dolgozik a szerves kémia, a biokémia, a sejtbiológia és a szövettan. A mikroszkopikus, makroszkopikus jelzőket az alábbiakban ilyen értelemben, két különböző szerveződési szint megkülönböztetésére fogjuk használni.

Általában egy rendszer makroszkopikus viselkedése nem következik egyszerűen az alkotóelemek mikroszkopikus kölcsönhatásainak ismeretéből. A két szerveződési szint kapcsolata, a mikroszkopikus kölcsönhatások következtében megjelenő makroszkopikus viselkedés, az *önszerveződés*, sokszor intenzív kutatás tárgya. *Kollektív viselkedés* alatt általában ennek az általános problémának a következő speciális, egyszerűbb esetét értjük. Ha a rendszert sok hasonló alegység építi fel, akkor az alkotóelemek kollektív viselkedése a köztük ható kölcsönhatások miatt alakul ki, és lényegesen különbözik attól, amit a kölcsön nem ható elemek mutatnának.

Az autópályán spontán kialakuló sűrűség hullámok és tranziens forgalmi dugók jó példák a nem fizikai rendszerben fellépő kollektív viselkedésre. A rendszert mikroszkopikus szinten az egymás után haladó autók alkotják. Dinamikájukat részben fizikai törvények, részben a vezetők preferenciái és reakciói határozzák meg. Makroszkopikus szinten a rendszert hidrodinamikai változókkal, azaz sűrűség- és sebességtérrel írhatjuk le. A spontán forgalmi dugók nagy sűrűség esetén alakulnak ki - egyfajta instabilitásként - az autók közötti kölcsönhatások "melléktermékeként". Nyilvánvaló, hogy a bedugult állapot lényegesen különbözik a vezetők (mikroszkopikus szintű) preferenciáitól.

A fizikán kívüli önszervező jelenségek tanulmányozása azonban több ponton különbözik a fizikában megjelenő kollektív jelenségek vizsgálatától. A fizikai rendszereknél általában már jól ismerjük a kölcsönható egységeket - a mikroszkopikus szintet - és így elegendő csak a speciális, kollektív makroszkopikus jelenséget vizsgálni. Ezzel szemben a biológiában általában már a mikroszkopikus egységek (fehérjék, sejtek, organizmusok) is rendkívül összetettek, és viselkedésük kevéssé ismert vagy jól definiálható. Ezért a biológiai önszervező jelenségek vizsgálatánál gyakran az alkotóelemek releváns viselkedésére és kölcsönhatásaira is hipotéziseket kell felállítanunk, majd az egész modellt mérésekkel tesztelnünk. Az élő szervezetben fellépő önszerveződés vizsgálata általában sokkal több feltételezésre épül, mint a kollektív fizikai rendszerek tanulmányozása. Mindenesetre, amint az alábbi példák mutatják, a biológiai

rendszerek önszerveződésének vizsgálata számos esetben gyümölcsöző lehet.

Biokonvekció

Az önszerveződő biológiai viselkedés egy viszonylag egyszerű példája a mikroorganizmusok (algák és baktériumok) nagy sűrűségű tenyészetekben megfigyelhető folyadékáramlási mintázat. Vízben élő mikroorganizmusok gyakran összegyűlnek a vízfelszín közelében. Ezt a folyamatot vagy az oxigéngradiens érzékelése és a magasabb oxigéntartalmú területek irányába történő elmozdulás (*kemotaxis*), vagy a fény felé úszás (*phototaxis*) hajtja. Mivel a mikroorganizmusok sűrűsége nagyobb a víznél, felszíni rétegződésük egy hidrodinamikailag instabil sűrűséginverzió. A sűrűséginverzió Rayleigh-Taylor-instabilitást eredményez, és a nagyobb sűrűségű folyadék különálló oszlopokban lesüllyed (*1. ábra*). A mikroorganizmusok folyamatos felfelé úszása azonban képes újra létrehozni a sűrűséginverziót, és így a kísérletekben egy fennmaradó áramlási mintázat alakul ki.

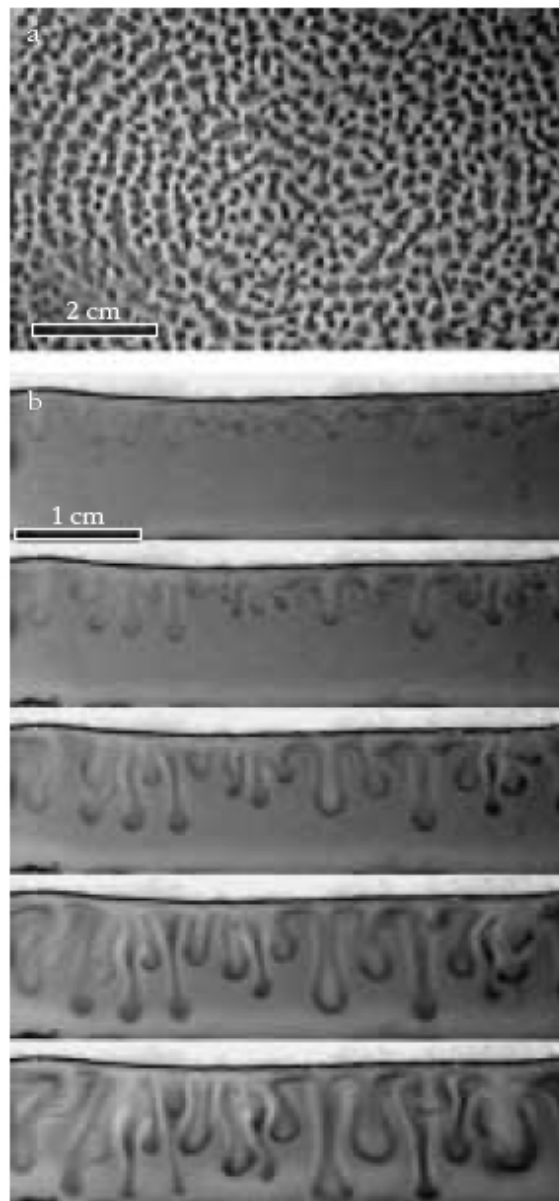
A rendszer makroszkopikus viselkedését a folyadék v sebességtér, p nyomáseloszlása valamint a mikroorganizmusok térbeli eloszlását leíró c sűrűségter jellemzi. A mikroorganizmusok mozgására tett feltételezések (diffúzió, kemotaxis, fototaxis) megjelennek mint a mikroorganizmusok J áramát leíró makroszkopikus egyenlet speciális tagjai:

$$\dot{c} = -\nabla J, \quad J = c(\mathbf{v} + \mathbf{V}) + D\nabla c, \quad (1)$$

ahol a mikroorganizmusok véletlenszerű mozgását a D diffúziós állandó reprezentálja, míg \mathbf{V} a mozgásukban megjelenő "drift"-komponens. Fototaxis esetében ez függőlegesen felfelé mutat, kemotaxis esetében pedig az oxigéngradiens irányába. A folyadékdinamika és a mikroorganizmusok kölcsönhatása egyrészt az (1) egyenletben szereplő $c\mathbf{v}$ konvektív tagként, másrészt a Navier-Stokes-egyenletben egy, az egyedsűrűség- térrel arányos, térfogati erőként jelenik meg:

$$\rho[\dot{\mathbf{v}} + (\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v}] = -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{v} + (\rho + \alpha c) \mathbf{g}. \quad (2)$$

A rendszer kollektív viselkedése az így kapott egyenletrendszer numerikus vagy analitikus vizsgálatával tanulmányozható.



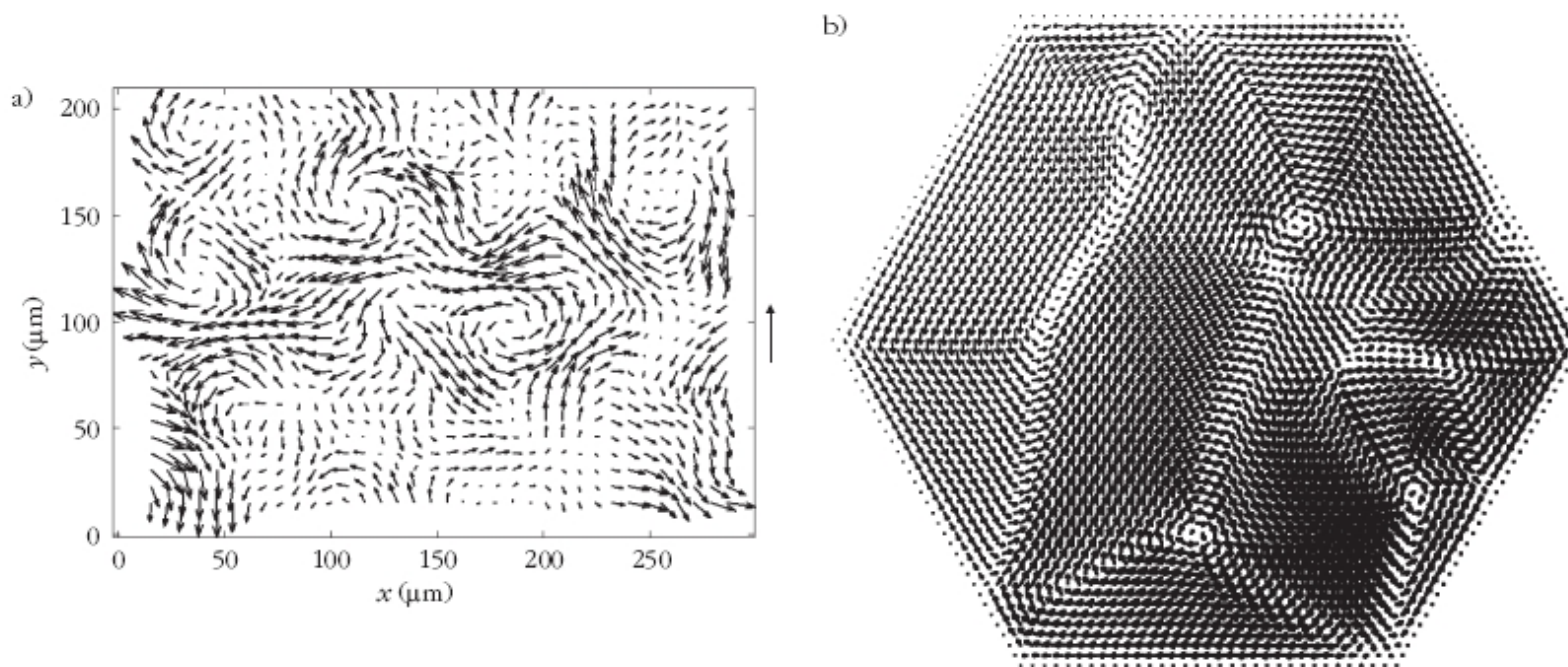
1. ábra Biokonvenció *Bacillus subtilis* folyadékultúrákban. a: Petricsészében kialakuló mintázat felülnézete. b: Hele-Shaw-cella oldalnézete és az instabilitás időfejlődése fél perces időfelbontással. A sötétebb területeken nagyobb a baktériumok száma [1] alapján.

Különlegesen nagy mikroorganizmus-sűrűség esetén már nem elegendő csak az egyedsűrűség és a folyadék makroszkopikus áramlási terének a kapcsolatát vizsgálni. Ilyenkor a mikroorganizmusok már közvetlenül is befolyásolják egymás mozgását: geometriai kényszerek hatására rendeződnek, illetve érzékelhetik a szomszédaik által keltett áramlási teret is. A létrejövő különleges, örvénylő áramlási mintázat tulajdonságai ma még kevésbé ismertek (2. [ábra](#)). Figyelemre méltó ugyanakkor, hogy hasonló áramlási kép alakulhat ki nagyon különböző biológiai

rendszerekben, kétdimenziós felületen mozgó sejtektől kezdve egészen az állatsordák vagy halrajok dinamikájáig. Ez arra utal, hogy a kollektív makroszkopikus viselkedés kialakításában a rendszer mikroszkopikus tulajdonságainak nagy része lényegtelen.

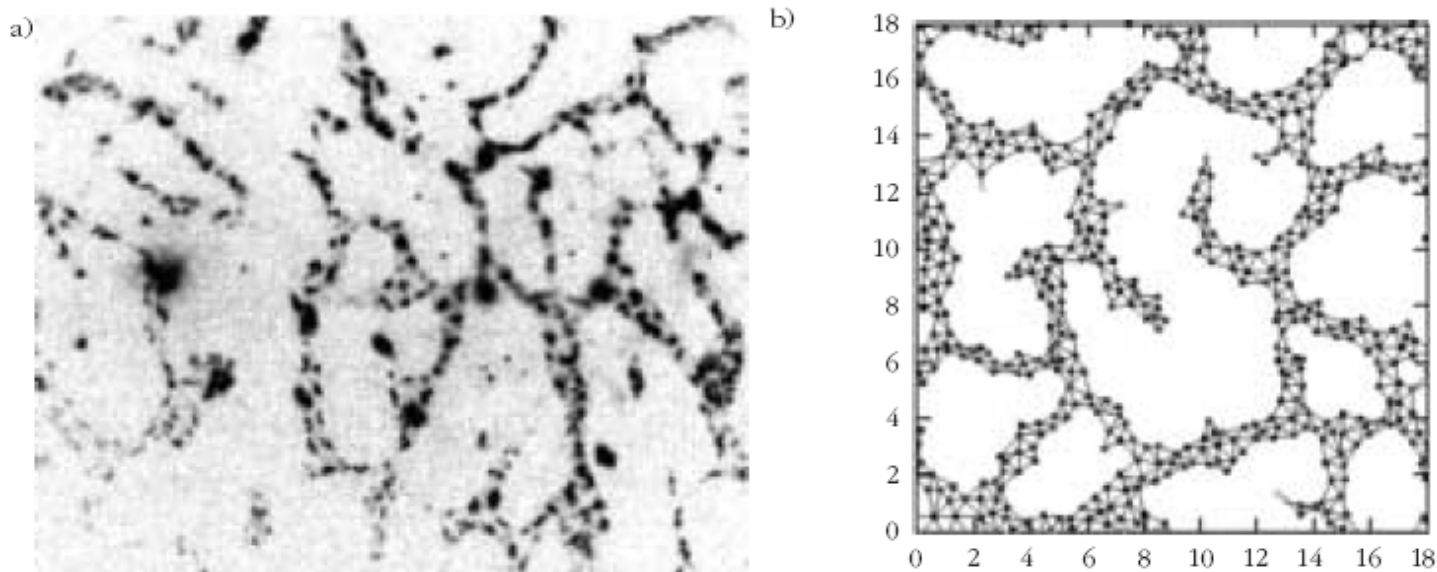
Embrionális erek és sejthálózatok

Az önszerveződés koncepciója a biológiai szövetek kialakulásának megértésében is hasznos lehet. Tudjuk, hogy a genetikai állomány nem egy tervrajzhoz hasonló módon kódolja az organizmus térbeli szerkezetét - forma és funkció valahogy a sejtek kölcsönhatásai következtében jön létre. A kialakuló szerkezet azonban sokkal jobban meghatározott, mint a mikroorganizmusok telepei, elsősorban a sokrétű, génexpressziós mintázatokat is magukban foglaló visszacsatolások miatt. Az egyedfejlődés során speciális gének expressziója definiálja az embrió különböző részeit és egyben behatárolják az ott található sejtek lehetséges "viselkedését".



2. ábra. Önhajtott részecskék kollektív áramlása. a: Nagy sűrűségű *Bacillus subtilis* folyadékkultúrában kísérletileg megfigyelt sebességtér ([2] alapján). b: Önhajtott részecskék hidrodinamikai modelljében megfigyelhető transziens örvények ([3] alapján).

Úgy gondoljuk azonban, hogy léteznek olyan struktúrák is, amelyeket nem közvetlenül a génexpressziós mintázatok határoznak meg. Ilyen kollektív mintázatképződésre lehet jó példa a melegvérű gerincesekben megjelenő korai érálózat, amit több száz endotél sejt alakít ki az embriófejlődés első szakaszaiban (3. ábra). A sejtek véletlenszerű helyeken differenciálódnak (születnek), gyorsan aggregátumokba csoportosulnak, nyúlványokat növesztenek, majd hálózatot képeznek. A mechanizmus önszervező voltát főleg az támasztja alá, hogy az egyes szegmensek elhelyezkedése nagyfokú egyedi változatosságot mutat, másrészt nem azonosítottak az egyes szegmensek jelenlétével vagy hiányával korreláló genetikai mutációkat.



3. ábra. Embrionális érhálózat mikroszkópos képe (a) és modellje (b), [4] alapján.

Munkatársaimmal felállítottunk és számítógépes szimulációkkal alátámasztottunk egy hipotézist, amely szerint a hálózatformálás során az érsejtek mozgása a szomszédos sejtek mechanikai állapotától függ. A modell a mikroszkopikus szinten, kölcsönható sztochasztikus folyamatokként írja le a rendszert: a k -adik sejtet ebben a közelítésben csak az $\mathbf{x}_k(t)$ pozíció és a $\mathbf{v}_k(t)$ sebesség jellemzi. A sejtmozgást egy perzisztens véletlen bolyongással írjuk le,

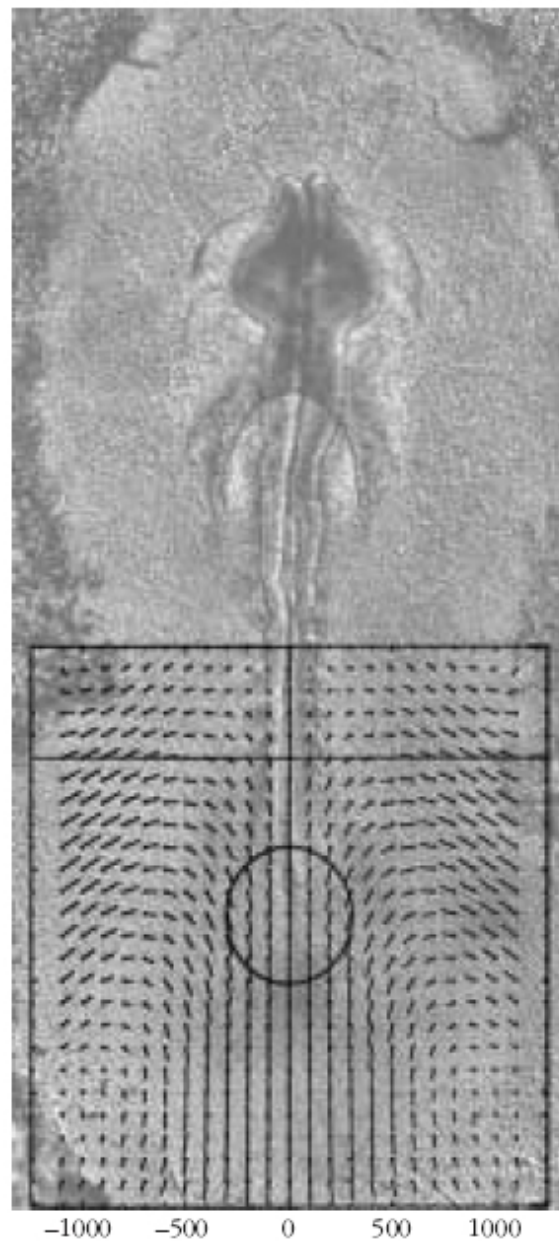
$$\dot{\mathbf{v}}_k = -\frac{\mathbf{v}_k}{\tau} + \sqrt{D} \xi_k + \mathbf{M}_k, \quad (3)$$

ahol ξ egy korrelálatlan fehér zaj, a sejt-sejt kölcsönhatások pedig az \mathbf{M} determinisztikus "drift"-tagban jelennek meg. Feltételezzük, hogy a sejt-sejt kölcsönhatások párkölcsönhatások összegére bonthatók, és ezek csak a két sejt távolságától függenek:

$$\mathbf{M}_k = \sum_j \frac{\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_k}{d_{kj}} [f_1(d_{kj}) + w_j f_2(d_{kj})], \quad (4)$$

ahol az összegzés a k -adik sejt szomszédaira történik, és $d_{kj} = |\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_j|$. Az f_1 taszítás biztosítja, hogy a sejtek ne tudjanak áthaladni egymáson. Az f_2 vonzó kölcsönhatás fejezi ki azt, hogy a sejtek szeretnek összetapadni. Ez a kölcsönhatás

a w súlyfaktoroknak megfelelően aszimmetrikus, azaz a párkölcsönhatás két résztvevője különböző nagyságú vonzó hatást érezhet. Ez, a fizikai rendszerekkel ellentétben, azért lehetséges, mert itt nem mechanikai erőkről van szó, hanem véletlenszerű aktív mozgást végző részecskék (sejtek) mozgásiránypreferenciáiról. Feltételezzük, hogy a sejtek nagyobb valószínűséggel migrálnak elnyújtott sejtek szomszédságába. Ennek a migrációs preferenciának az lehet az oka, hogy az elnyújtott sejtek mechanikai feszültség alatt vannak, ezért merevebbek. Ez az elképzelés összhangban van számos korábbi kísérleti adattal, amelyek arra utalnak, hogy a merevebb környezet sok sejt típus számára vonzó migrációs célpont.



4. ábra. Korai madárembriók fejlődése során megfigyelhető szövetmozgások sebességtere. A rádspontokból kiinduló szakaszok a szövetmozgás irányát és nagyságát mutatják (5 alapján).

A (3) és (4) egyenletek numerikus integrálásával megmutatható, hogy a modell valóban képes hálózatok létrehozására, és az időfejlődése sok szempontból tükrözi a kísérletileg tapasztaltakat. Bár a modellt még számos ponton kísérletileg ellenőrizni kell, a mintázatképződés kollektív jelenségként történő értelmezése hasznos koncepciónak bizonyul. Az érfalakat alkotó sejtek önszervező viselkedésének megértése - hasonló vizsgálatokon keresztül - szükséges a mesterséges szövetek előállítására tett kísérletekhez is.

Szövetmechanika: erők és relaxáció

A még nagyobb skálájú anatómiai struktúrák kialakulását kísérő sejt- és szövetmozgások szisztematikus felderítése az elmúlt évtizedben vált lehetővé, részben a specifikus fluoreszcens jelölő molekulák és a számítógép-vezérelt optikamikroszkópia-technikák elterjedése révén. A sejtek szövetalkotása nemcsak a fejlődésbiológia egyik klasszikus problémája, hanem a mesterséges szövetek létrehozásának (tissue-engineering) egyik alapvető kérdése is.

A fejlődés korai szakaszában a gerinces embriók szerkezete drámai módon átalakul: egy látszólag forgásszimmetrikus felületen először egy tengely, a primitív csík alakul ki. Ezzel egyidőben elkezdődik a gasztruláció, a hólyagcsíra képzése. A gasztruláció során sejtek vándorolnak a primitív csíkon keresztül az embrió belsejébe, és kialakítják a középső (mezodermais) csíralemezt. Bár a gasztruláció különböző szakaszai már régóta ismertek, a szövetformálódás kinetikájáról és dinamikájáról napjainkban kapjuk az első mérési adatokat (4. ábra). Mivel a szövet is egy fizikai test, mozgását és deformációit mechanikai erők okozzák. Ezeket az erőket az embrió sejtjei fejtik ki, tehát itt is egy olyan rendszerünk van, ahol a mikroszkopikus skálán történő sejt-dinamika (mozgás, kontraktilitás) létrehozza a makroszkopikus skálájú szövetmozgásokat. A sejtek által kifejtett erők kapcsolata a szövetet formáló erőkkel és a deformált szövetben felhalmozódó mechanikai feszültséggel azonban még jórészt ismeretlen.

Szilárd testek és folyadékok esetében nyírásakor mechanikai feszültség lép fel, de egy közönséges (newtoni) folyadékban, például vízben, a nyírófeszültség a nyírás megszűnésekor azonnal eltűnik. A folyadék molekuláihoz hasonlóan, mozgásukkal a sejtek is hatékonyan le tudják csökkenteni a kialakuló mechanikai feszültséget úgy, hogy megbontják a sejt-sejt kapcsolatokat. Ehhez az aktív átrendeződéshez azonban több időre van szükségük mint a vízmolekuláknak. Sejttaggregátumokon végzett mérések arra utalnak, hogy ez a relaxációs idő közelítőleg tíz perc, ami nem elhanyagolható a szövetmozgások órák időskálájához képest. Tehát, a sejttaggregátumok és így, feltételezhetően, az egyszerű embrionális szövetek is nem-newtoni folyadéknak tekinthetők - olyanok mint a polimeroldatok. Jelenleg a terület egyik legnagyobb kihívását az jelenti, hogy a fenti megfontolások alapján állítsuk fel az embriogenezis olyan mechanikai modelljét, amelyben a szövetek kísérletileg megfigyelhető mozgásai visszavezethetők különböző sejtcsoportok által kifejtett erőkre.

Kitekintés

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a sejt- és szövetműködés megértése egy rendkívül érdekes probléma, hiszen a sok komponensből álló rendszerek viselkedése még az alkotóelemek részletes ismeretében sem jósolható meg egyszerűen. Mivel a különböző skálájú folyamatok integrálása gyakran megoldhatatlan valamilyen kvantitatív elemzés nélkül, számos sejtbiológiai probléma vizsgálatában ötvöznek molekuláris biológiai, statisztikai, műszaki vagy fizikai módszereket.

Irodalom

- Jánosi M., Czirók A., Silhavy D., Holczinger A.: Is bioconvection enhancing bacterial growth in quiescent environments? *Environmental Microbiology*, 4 (2002) 525-531.
- Dombrowski C., Cisneros L., Chatkaew S., Goldstein R.E., Kessler J.O.: Self-Concentration and large-scale coherence in bacterial dynamics. *Physical Review Letters*, 93 (2004) 098103.
- Csahók Z., Czirók A.: Hydrodynamics of bacterial motion. *Physica A*, 243 (1997) 304.
- Szabó A., Perryn E.D., Czirók A.: Network formation of tissue cells via preferential attraction to elongated structures. *Physical Review Letters*, 98 (2007) 038102.
- Czirók A., Rongish B.J., Little C.D.: Extracellular matrix dynamics during vertebrate axis formation. *Developmental Biology*, 268 (2004) 147-157.