

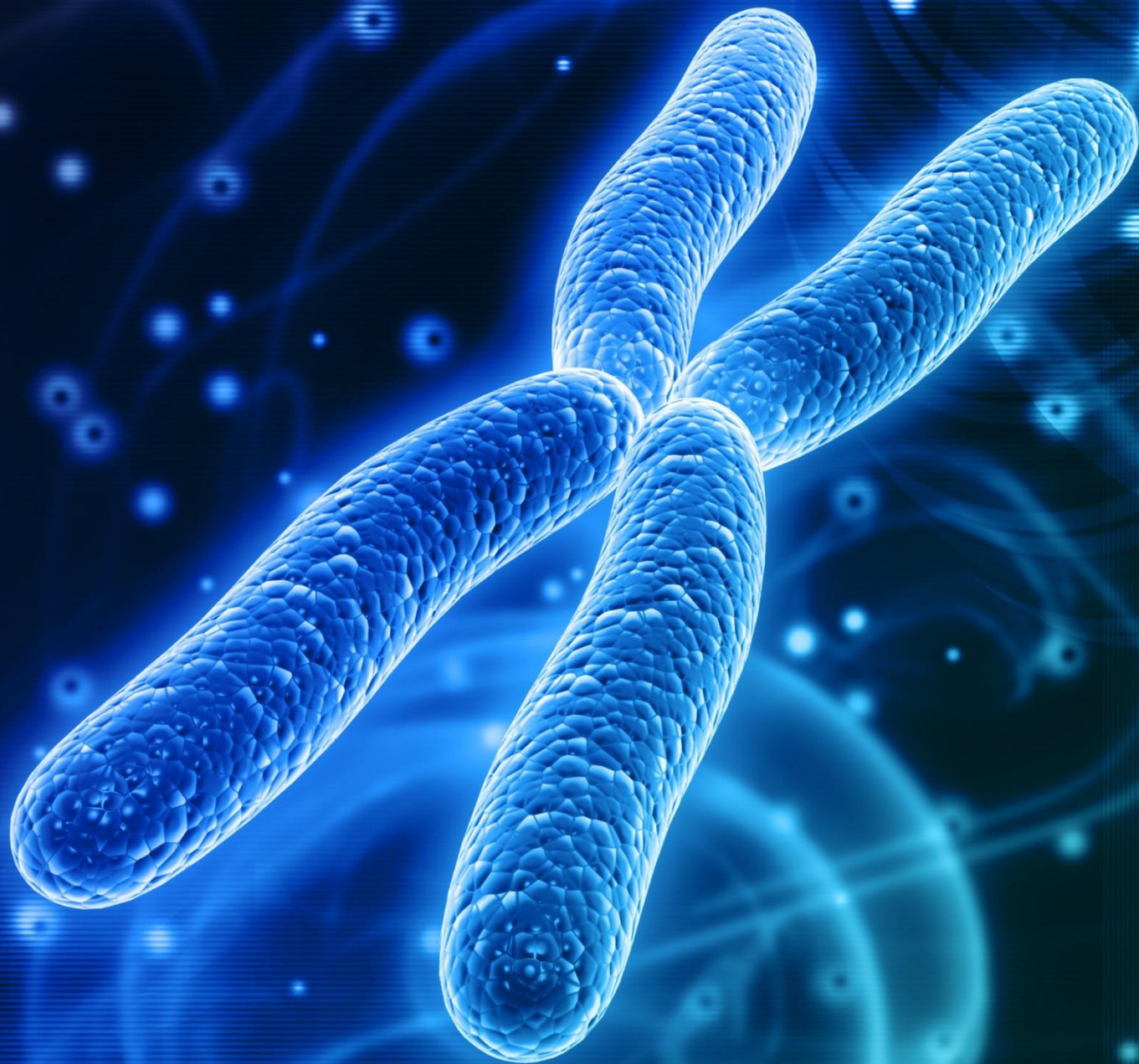
Szomatikus evolúció fizikus szemmel – Miért élhetnek sokáig a többsejtű élőlények?

Derényi Imre és Szöllősi Gergely
Demeter Márton, Grajzel Dániel, Kiss Máté

*MTA-ELTE „Lendület” Evolúciós Genomika Kut.csop.,
MTA-ELTE Statisztikus és Biológiai Fizika Kut.csop.,
ELTE Biológiai Fizika Tsz.*

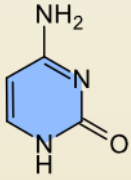
Evolúció (reprodukció, variáció, szelekció) két szinten:

- a fajok evolúciója;
- szomatikus evolúció, amely szinte mindig káros (öregedés, szöveti leromlás, daganatképződés).



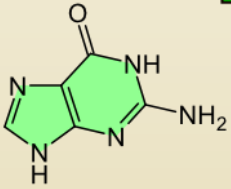


Cytosine



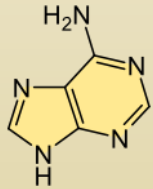
C

Guanine



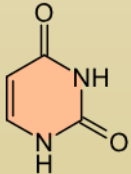
G

Adenine



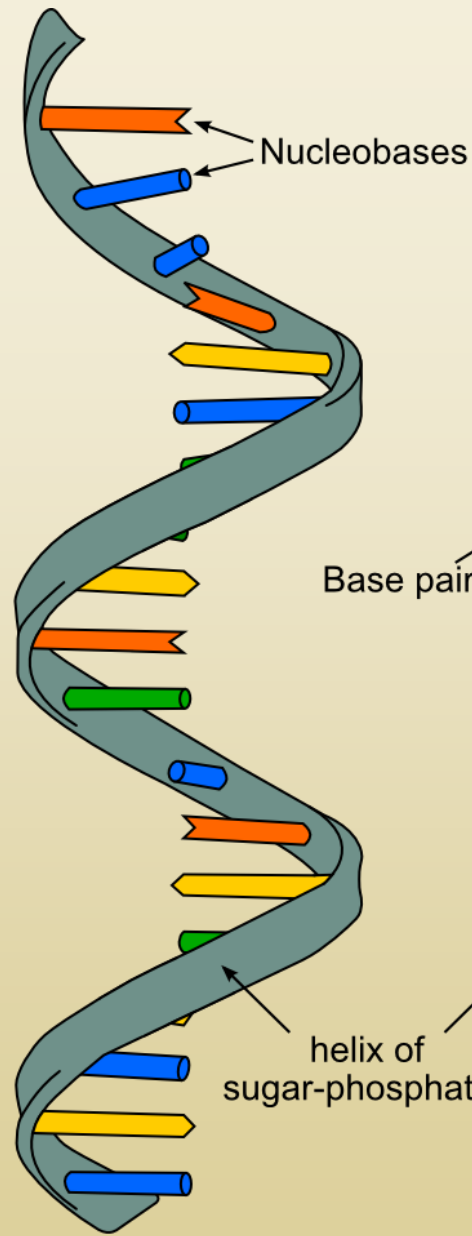
A

Uracil



U

Nucleobases
of RNA



RNA

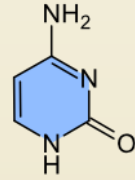
Ribonucleic acid



DNA

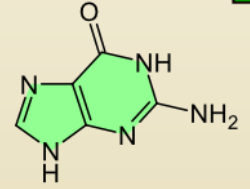
Deoxyribonucleic acid

Cytosine



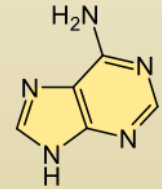
C

Guanine



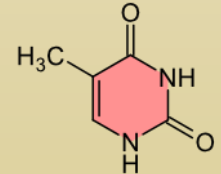
G

Adenine



A

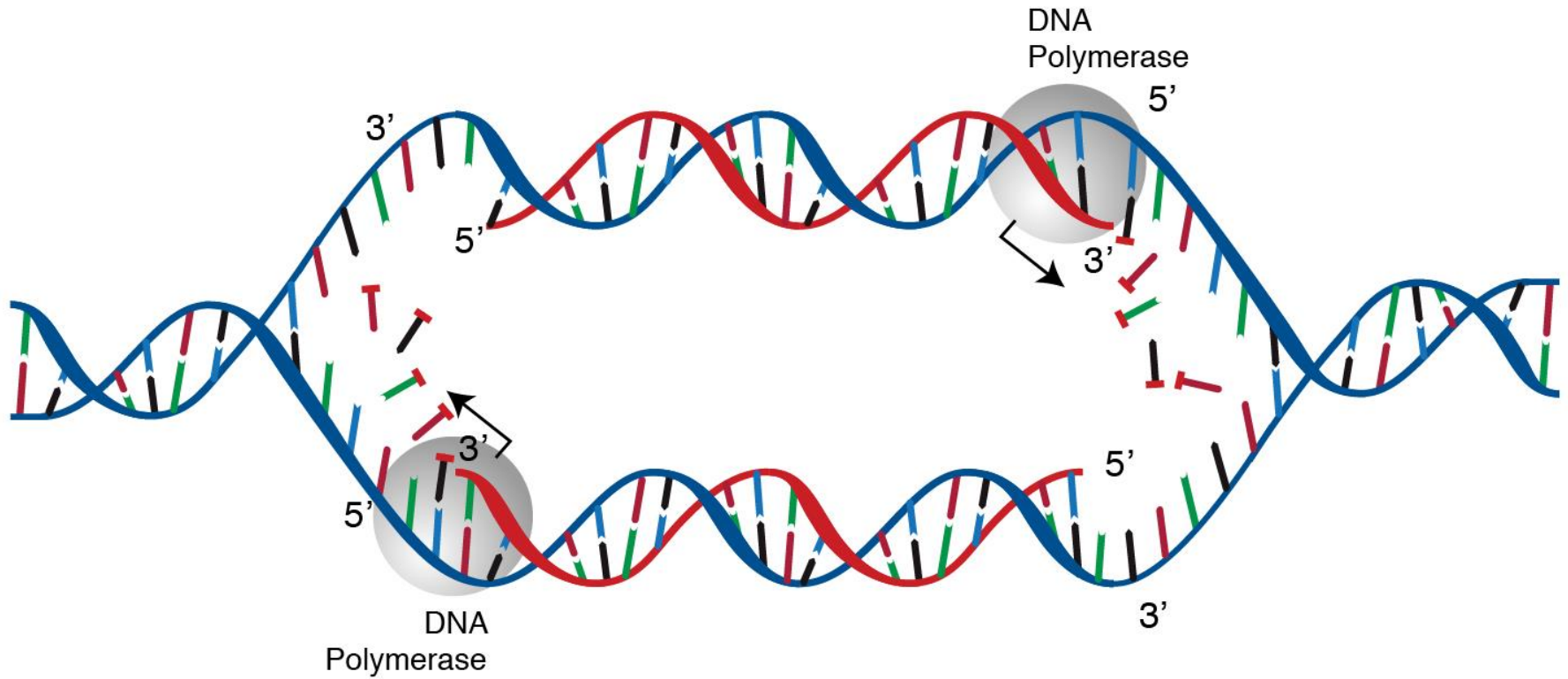
Thymine



T

Nucleobases
of DNA

DNS replikáció



A humán genom

Kromoszómák száma: 23 pár

A 23 kromoszóma teljes hossza: $\sim 3 \times 10^9$ bp = 3.000.000.000 bp

Másolási hiba (mutációk) gyakorisága: $\sim 10^{-9} \frac{1}{\text{bp}}$

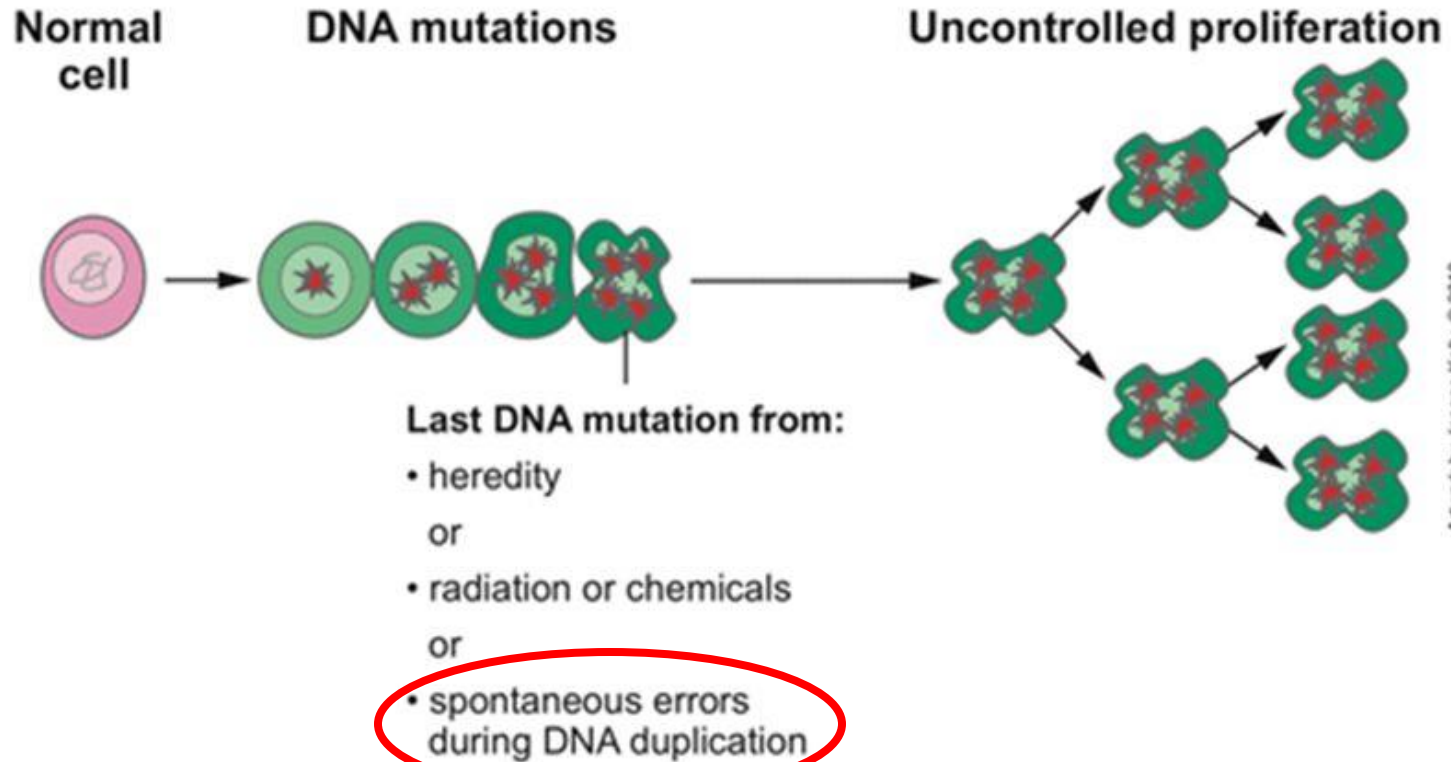
Hibák (mutációk) száma sejtosztódásonként: néhány bp

Sejtjeink száma: $\sim \frac{0.1 \text{ m}^3}{(10 \mu\text{m})^3} \approx 10^{14}$

Életünk során legyártandó sejtek száma: $\sim 10^{15} - 10^{16}$

Mutációk felhalmozódása: öregedés, daganatképződés

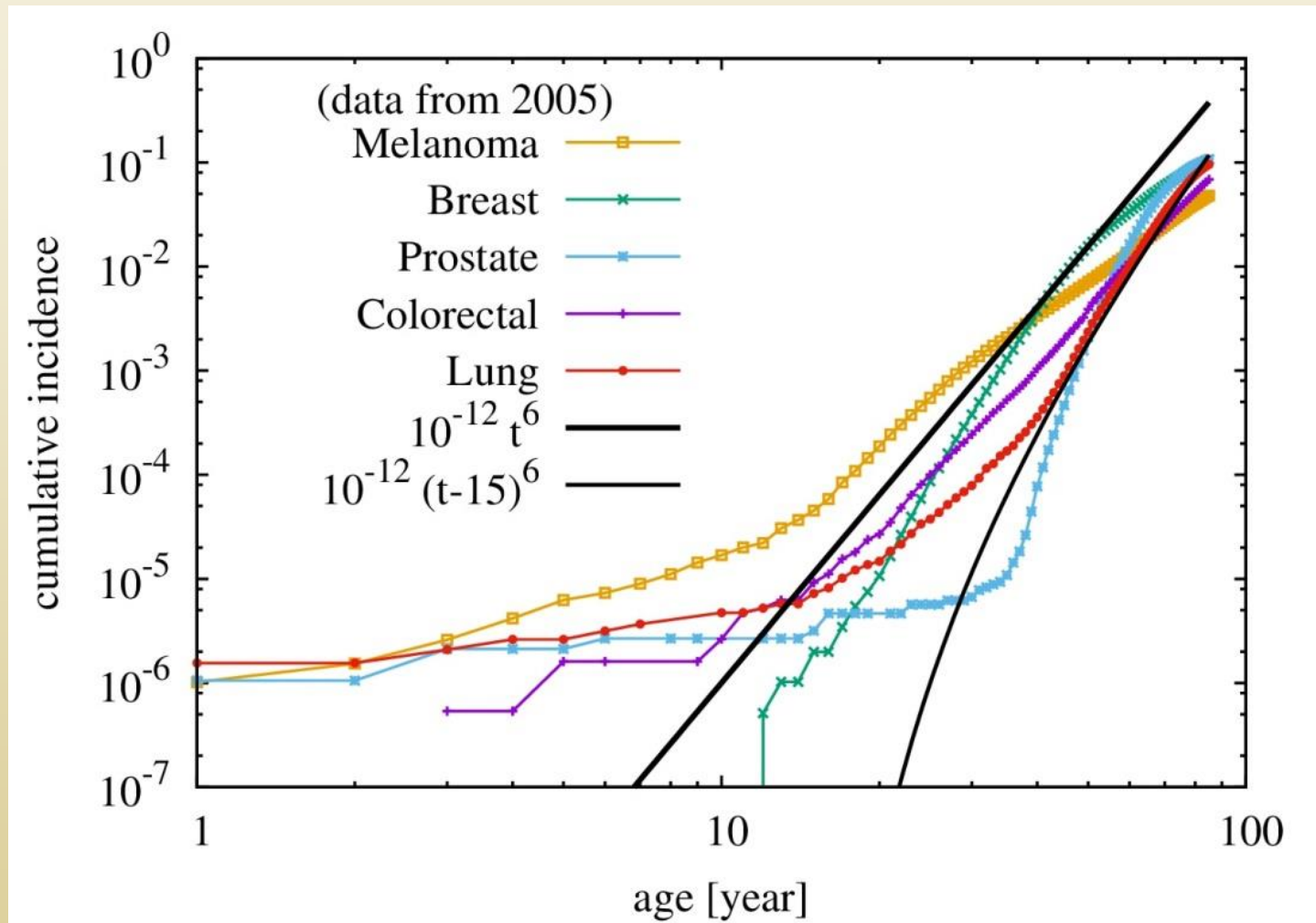
Cancer Arises From DNA Mutations in Cells



Artwork by Jeanne Kelly, © 2010.

Epidemiológiai adatok

[National Cancer Institute, SEER database, <http://seer.cancer.gov/>]



Rák gyakoriság $\sim t^m$

$m \approx 6$ független „driver” mutáció

[Armitage and Doll, British J. Cancer (1954)]

A rák kockázata a sejtosztódások következtében

Mutációs ráta (sejtosztódásonként):

$$\sim 10^{-9} \frac{1}{\text{bp}}$$

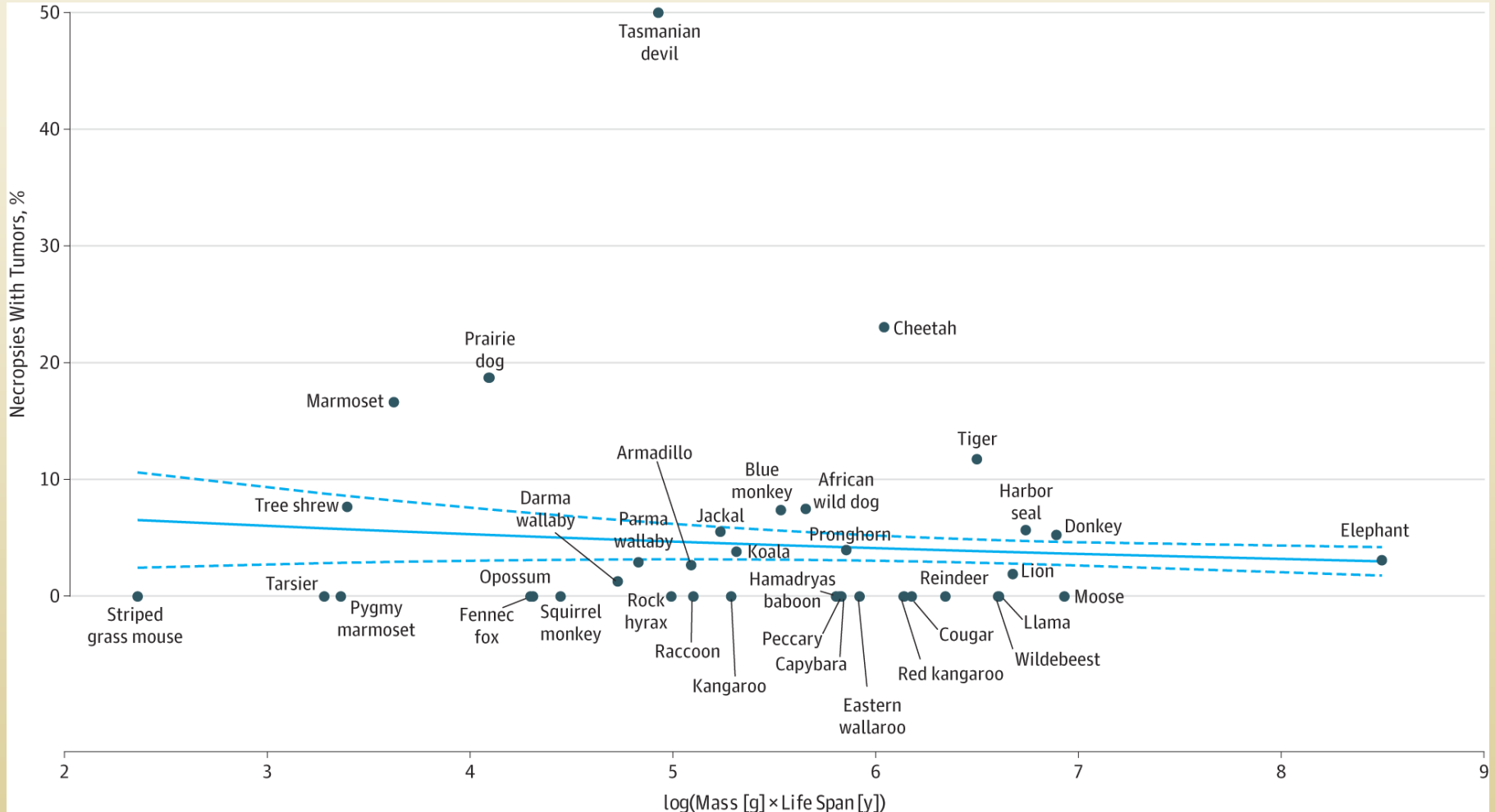
A driver mutációk számának várható értéke
100 sejtosztódás után (Hayflick limit),
100 driver gént feltételezve, melyek mérete
1000 bp/gén:

$$\lambda \approx 10^{-2}$$

$m = 6$ driver mutáció valószínűsége
(Poisson eloszlást feltételezve):

$$e^{-\lambda} \frac{\lambda^m}{m!} \approx 10^{-15}$$

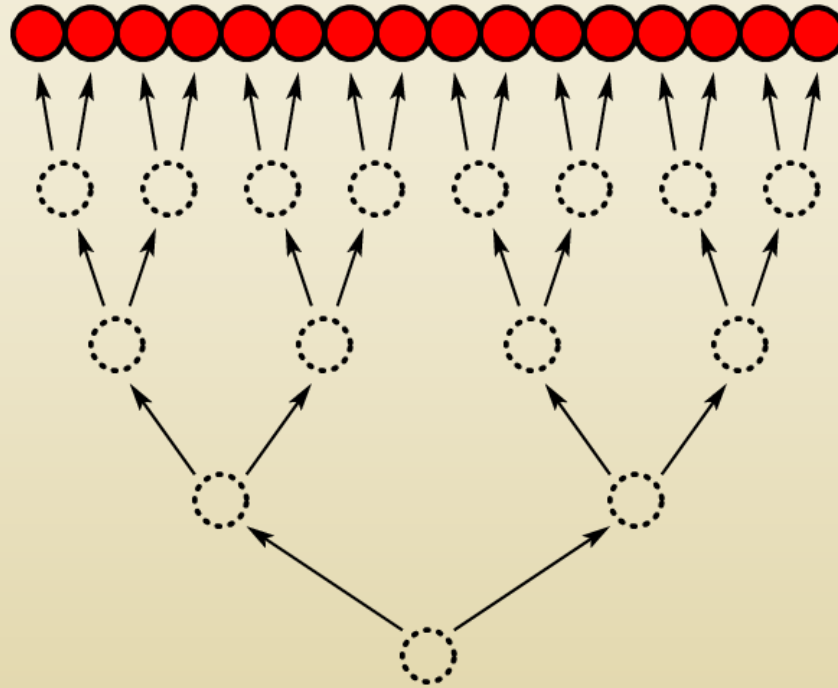
Peto paradoxon



A rák gyakorisága az élőlény természetes élettartamának a végére független (kb. 5-20%) a testméretétől és a várható élettartamától.



Nem megújuló szövetek: sejtosztódás egy teljes bináris fa mentén eredményezi a legkevesebb osztódást



N sejt legyártásához szükséges osztódások száma: $D = \log_2(N)$

Alapítósejtenként a bőrünk felszínén található sejtek száma: $\sim \frac{(1 \text{ mm})^2}{(10 \mu\text{m})^2} \approx 10^4$

Egy alapítósejt által legyártandó sejtek száma a teljes élettartamunk alatt (30.000 nap; 1 réteg/nap): $N \approx 3 \times 10^8$

Sejtosztódások számának minimuma: $D = \log_2(N) \approx 28$

Megújuló szövetek: hierarchikus szöveti szerveződés

terminálisan differenciálódott sejtek
(N cells are generated throughout
the lifetime of the organism)

differenciálódási ráták

részlegesen differenciálódott sejtek

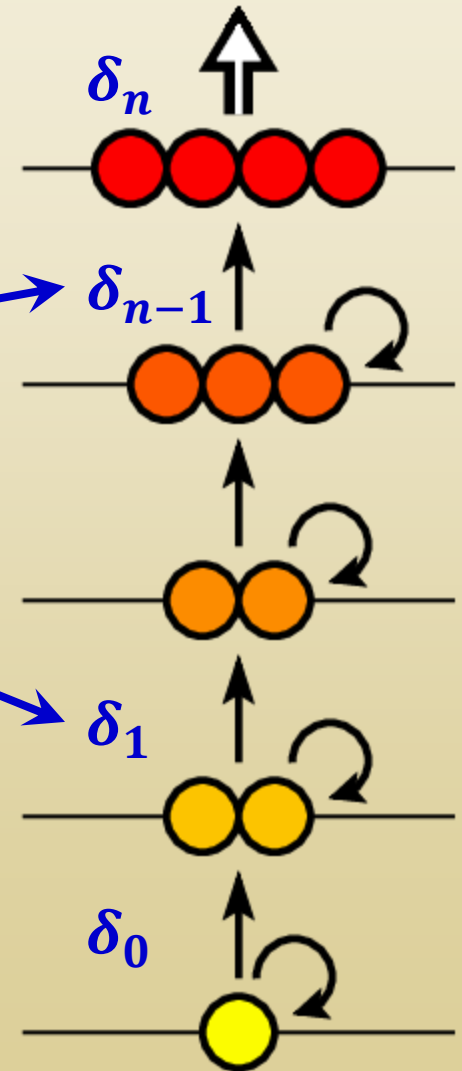
őssejtek

N_n

N_{n-1}

N_1

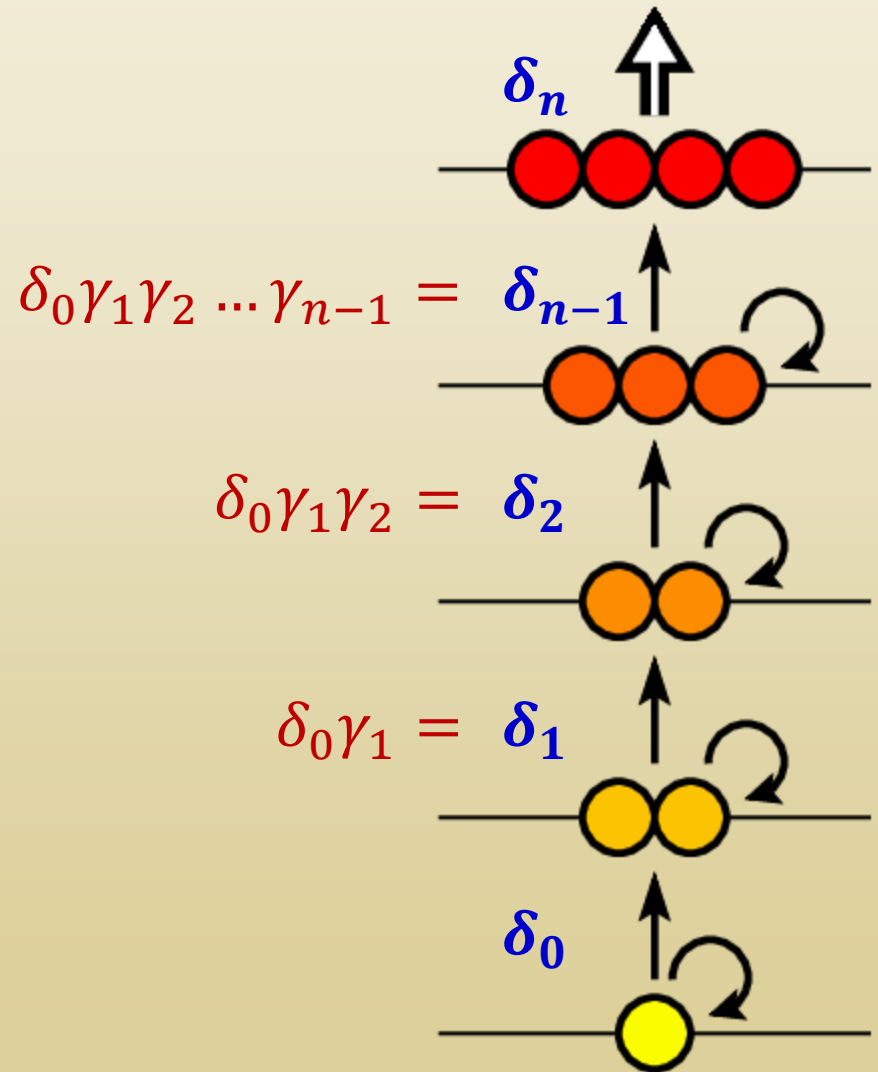
$N_0 = 1$



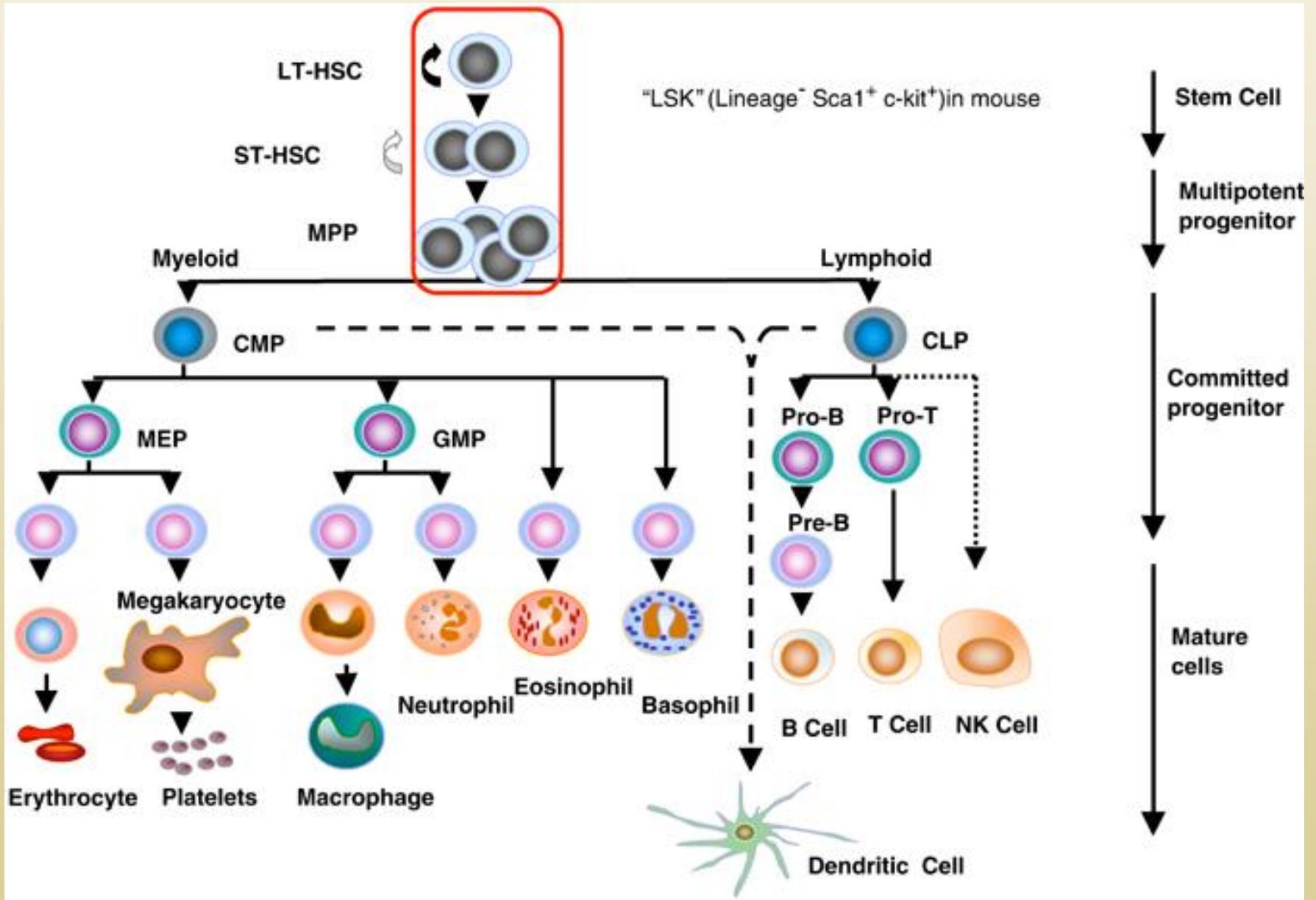
Megújuló szövetek: hierarchikus szöveti szerveződés

amplifikációs faktor:

$$\gamma_k = \frac{\delta_k}{\delta_{k-1}}$$

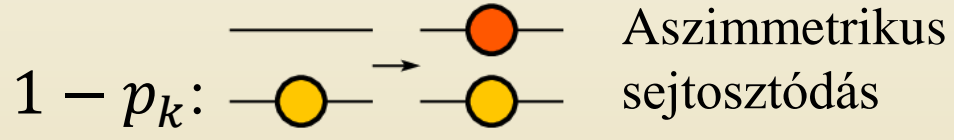


Hematopoiesis



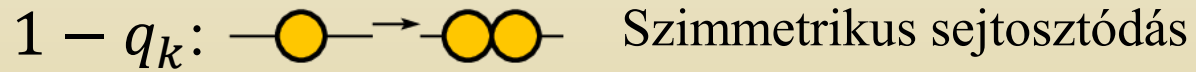
Mikroszkopikus események

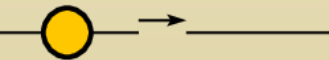
Differenciálódás



Sejt utánpótlás
(üres helyek betöltése)

q_k : differenciálódás
alsóbb szintről



nincs sejthalál 

nincs egysejtes differenciálódás 

A leghosszabb sejt vonal átlagos hossza

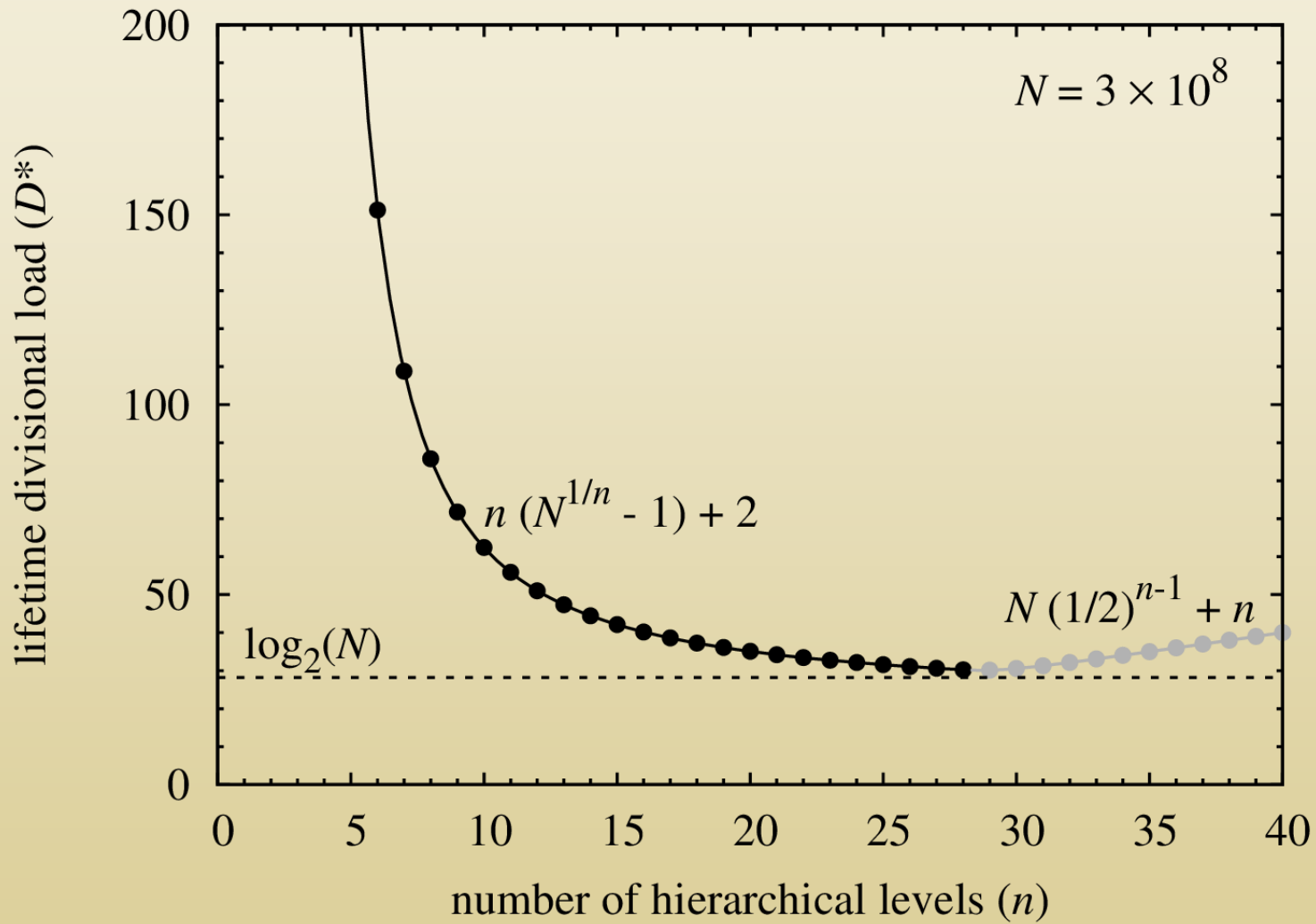
A természetes élettartam végén (azaz N terminálisan differenciálódott sejt legyártása után) az utolsó terminálisan differenciálódott sejt átlagos osztódási terhe:

$$D = N \prod_{l=1}^{n-1} \gamma_l^{-1} + \sum_{l=1}^{n-1} (\gamma_l - 1) + 1$$

Adott N és n esetén D -nek minimuma van $\gamma_l^* = N^{1/n}$ -ben (mindaddig, amíg $\gamma_l^* \geq 2$):

$$D^* = n(N^{1/n} - 1) + 2$$

Optimális hierarchia

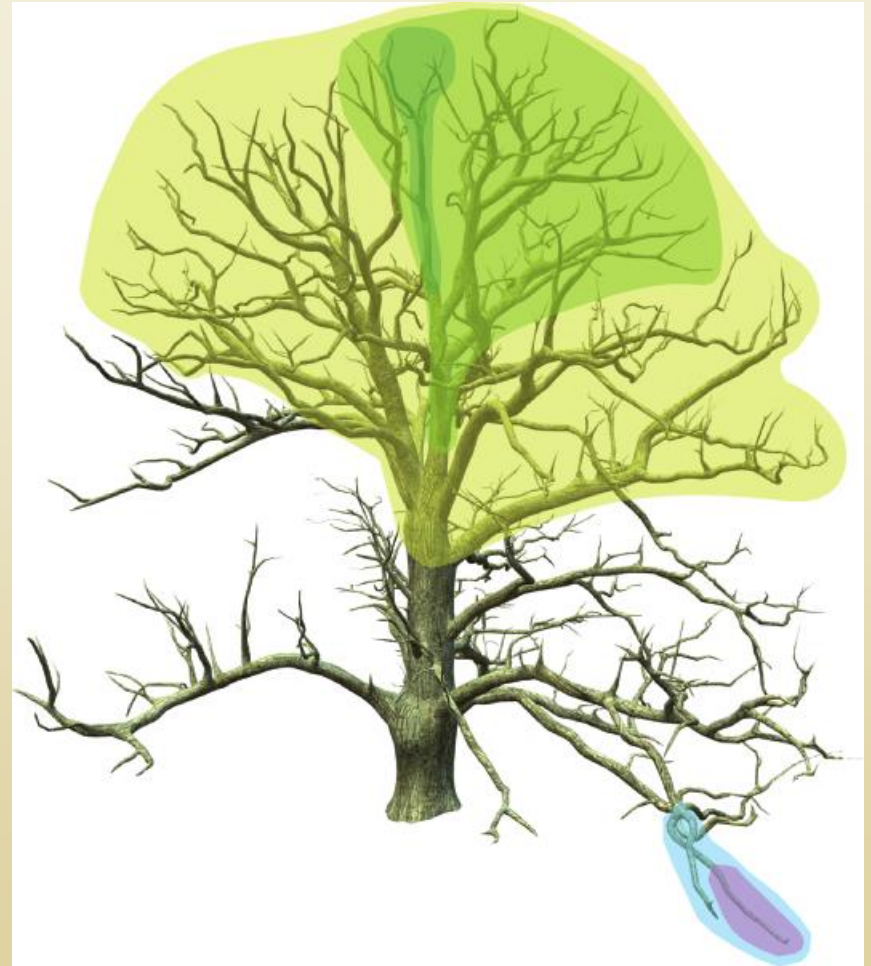
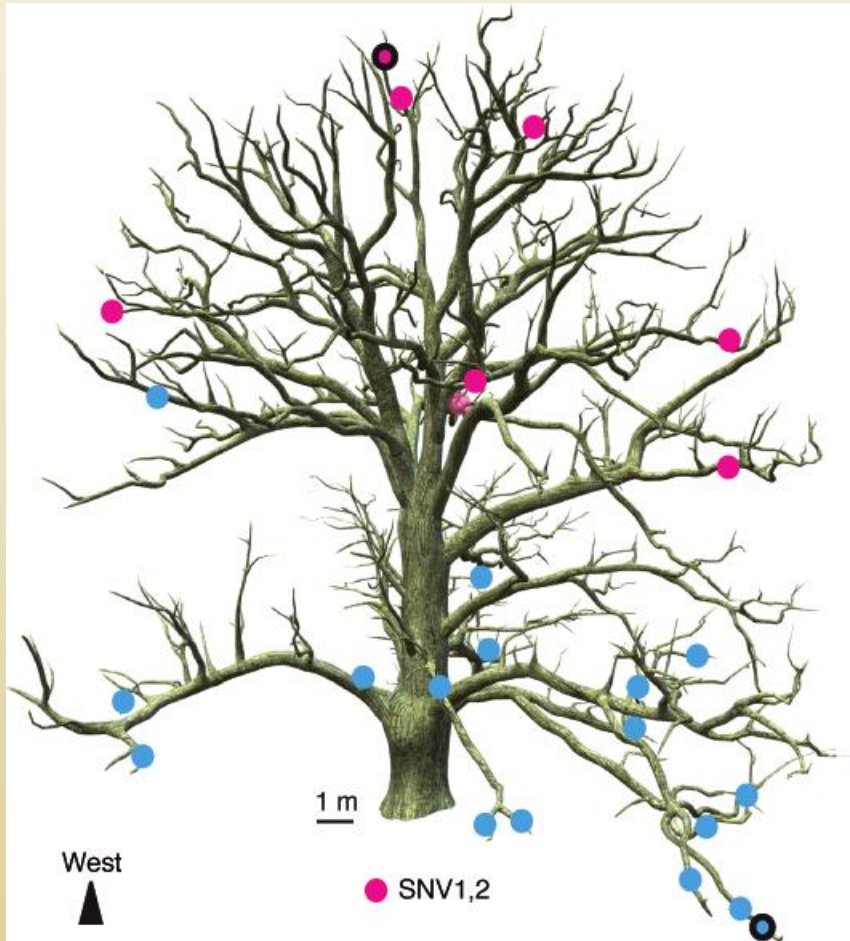


D^* minimuma $\approx \log_2(N) + 2$, ahol a szintek száma $n \approx \log_2(N)$.

A Napóleon tölgy (234 éves fa)



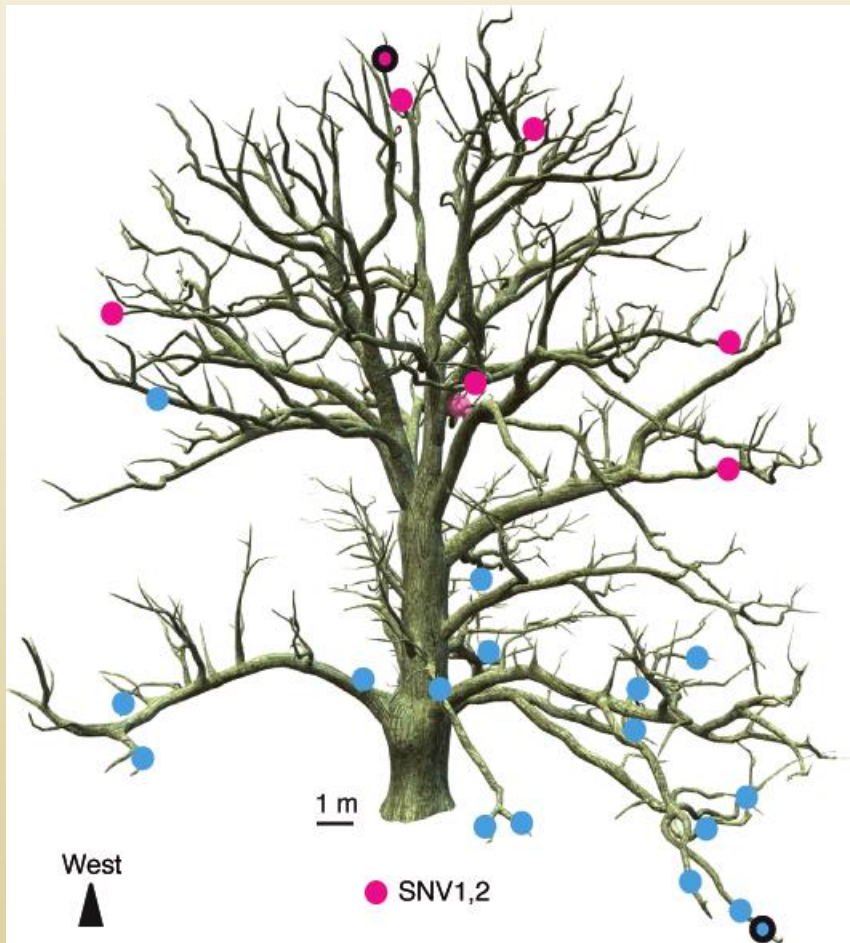
A Napóleon tölgy (234 éves fa)



Mindössze **17** (max. **50**) mutációnyi különbség (SNVs, Single Nucleotide Variations) van a legtávolabbi levelek között.

[Reymond et al., Low Rate of Somatic Mutations in a Long-Lived Oak Tree, Nat. Plants (2017)]

A Napóleon tölgy (234 éves fa)



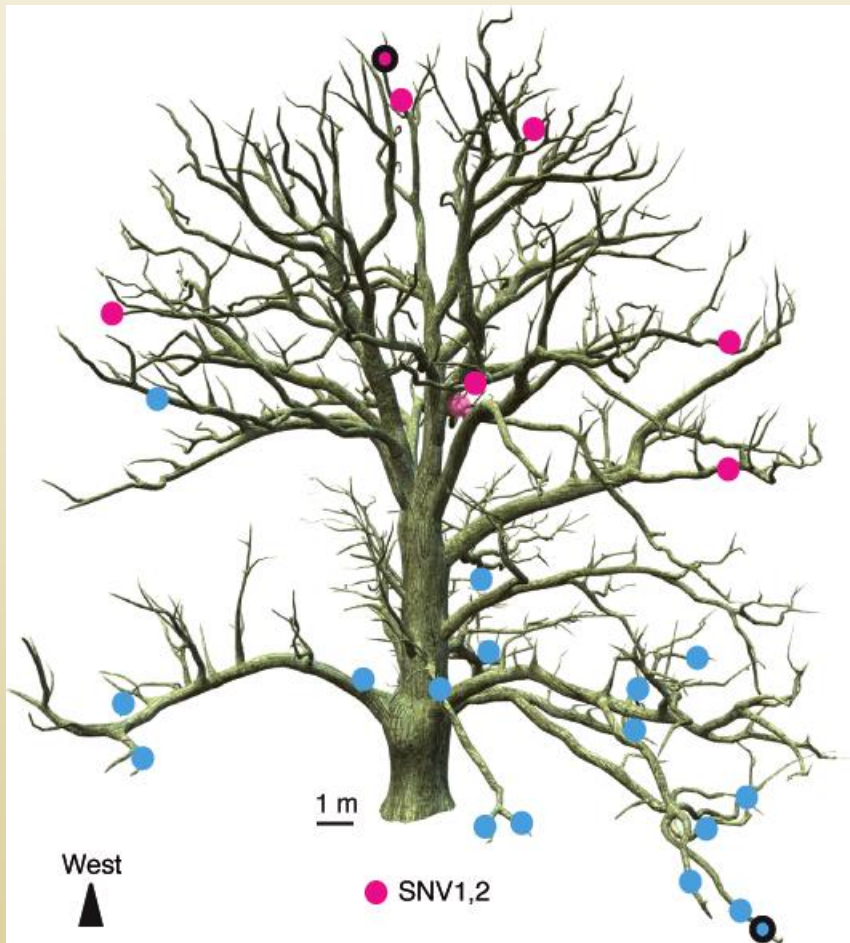
Mutációk sejtosztódásonként:

$$\begin{aligned} & 0.8 \times 10^9 \text{ bp} \\ & \times 0.3 \times 10^{-9} \frac{1}{\text{bp}} \frac{1}{\text{cell div}} \\ & \approx 0.25 \frac{1}{\text{cell div}} \end{aligned}$$

25 mutáció kb. 100 sejtosztódásnak felel meg.

Az össejtosztódások száma az első elágazástól az ágcsúcsokig legfeljebb **100**.

A Napóleon tölgy (234 éves fa)



Ha az ágcsúcsok száma

$$\approx 65\,000 \approx 2^{16}$$

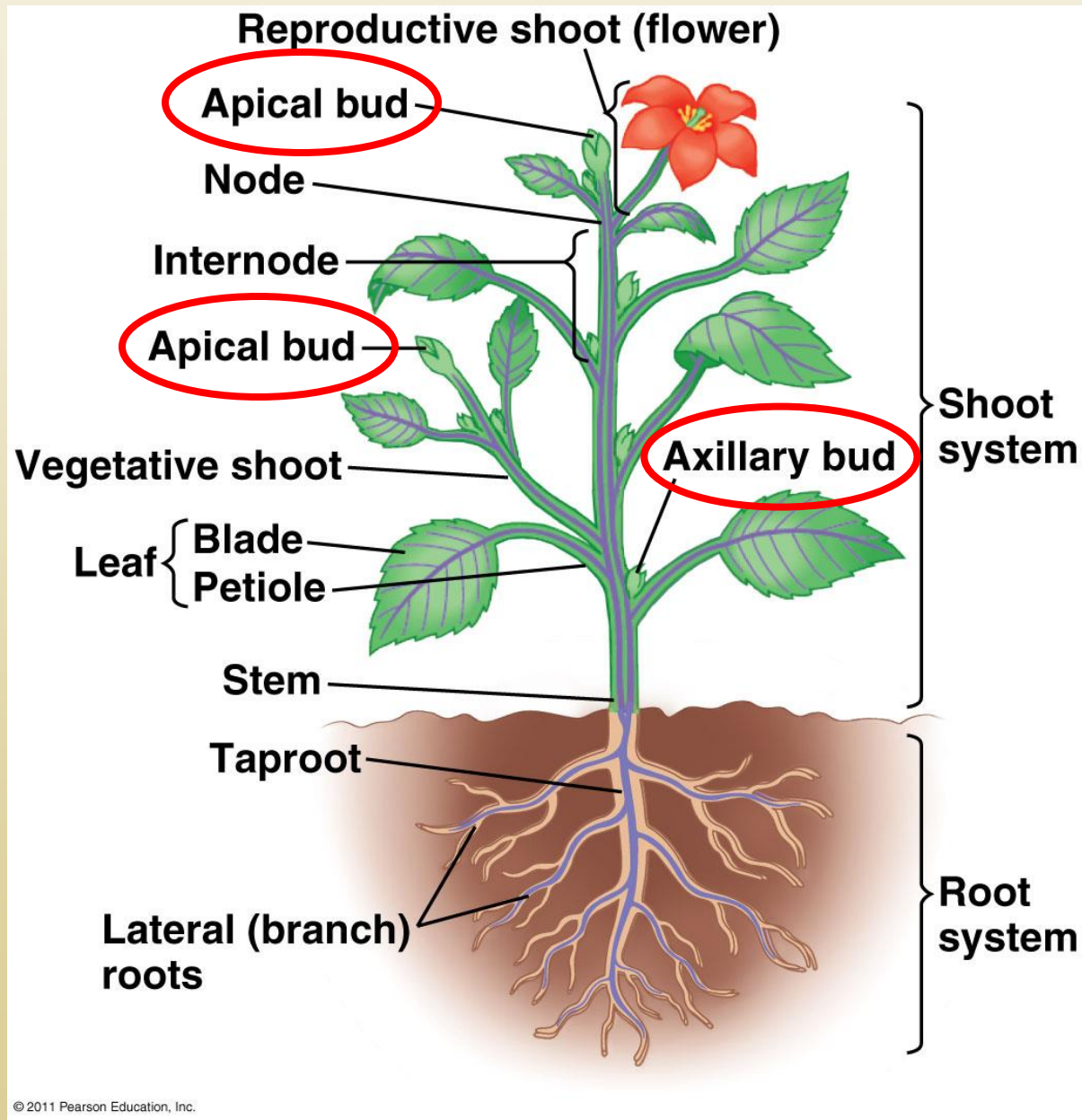
akkor **16** iteratív elágazással **16** összejtosztódás elegendő volna az összes ágcsúcs legyártásához.

Vajon megvalósítható a $c_{\min} = 1$ összejtosztódás elágazásonként?

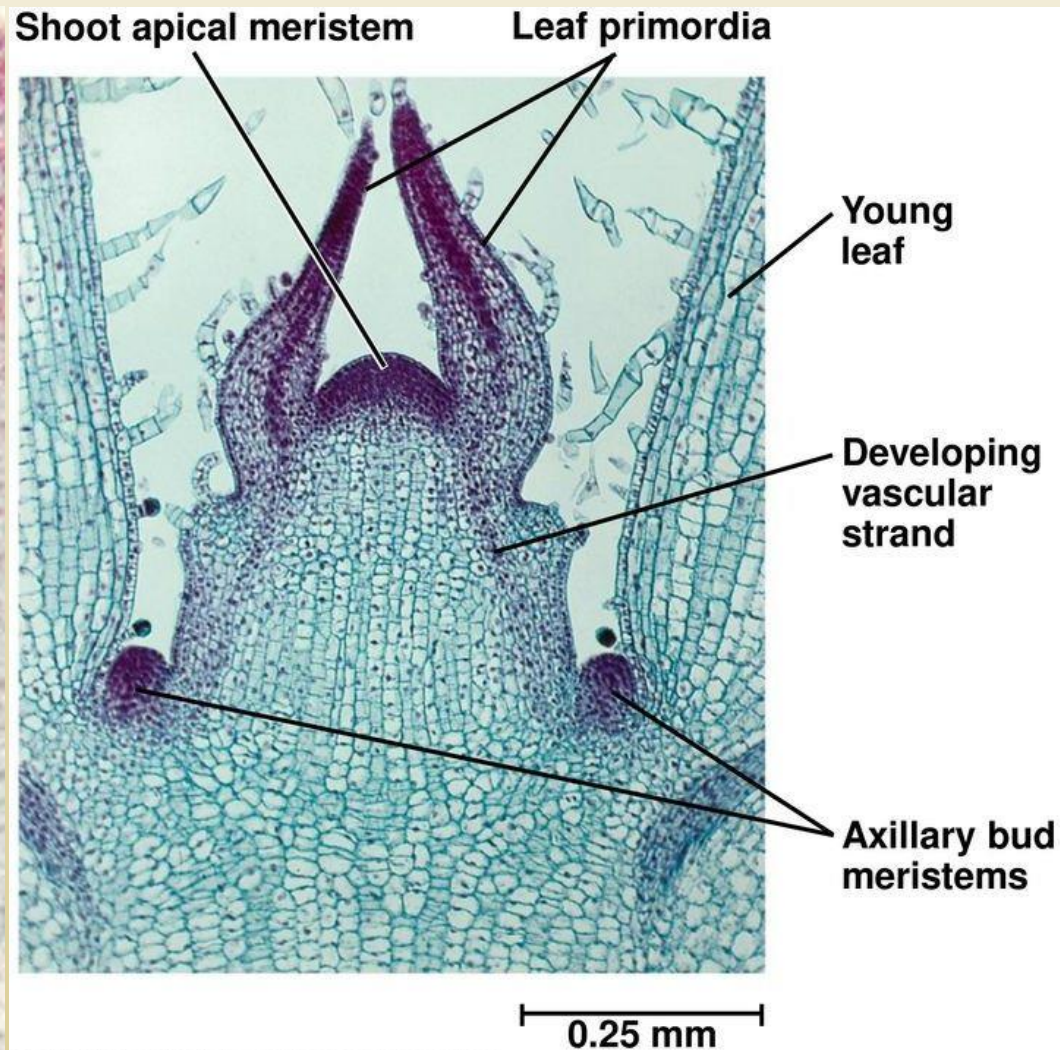
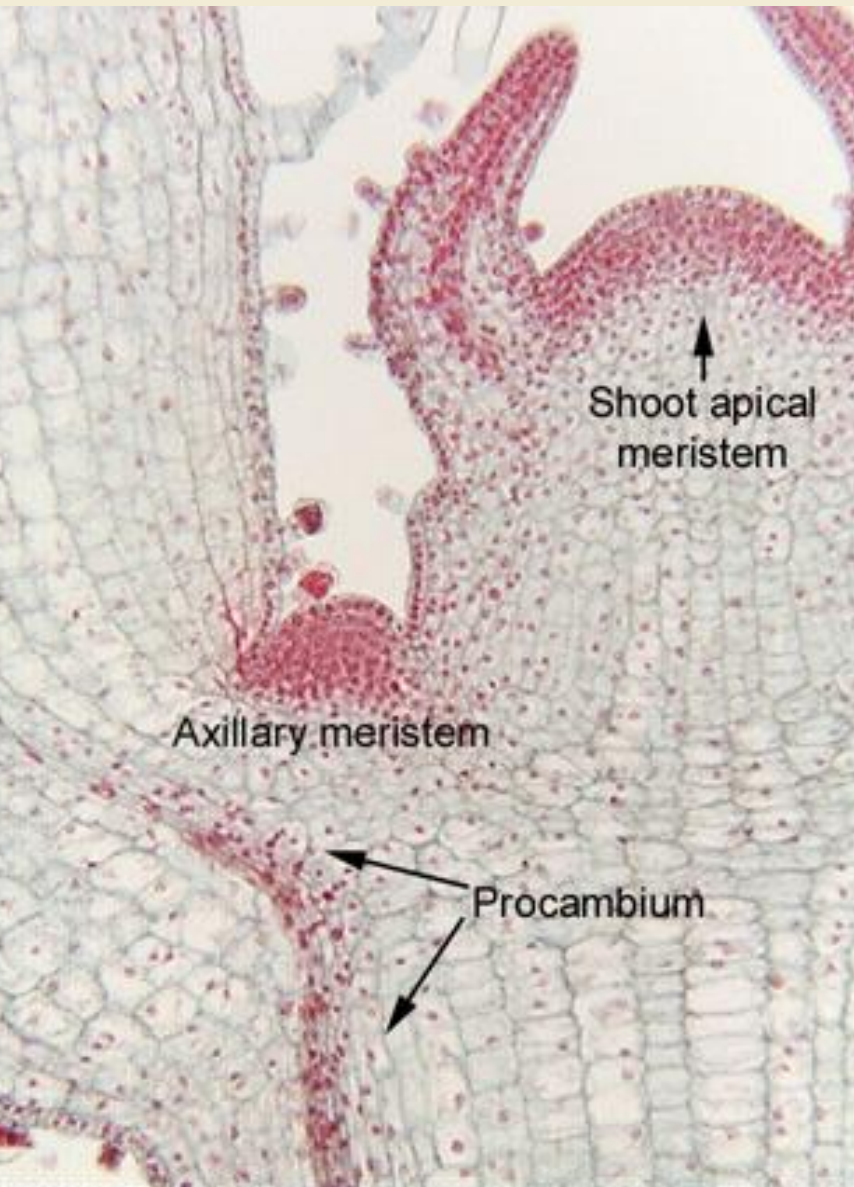
Tölgyre az átlagos elágazásonkénti összejtosztódás (vagyis az átlagos elágazási költség):

$$c \approx 100/16 \approx 6$$

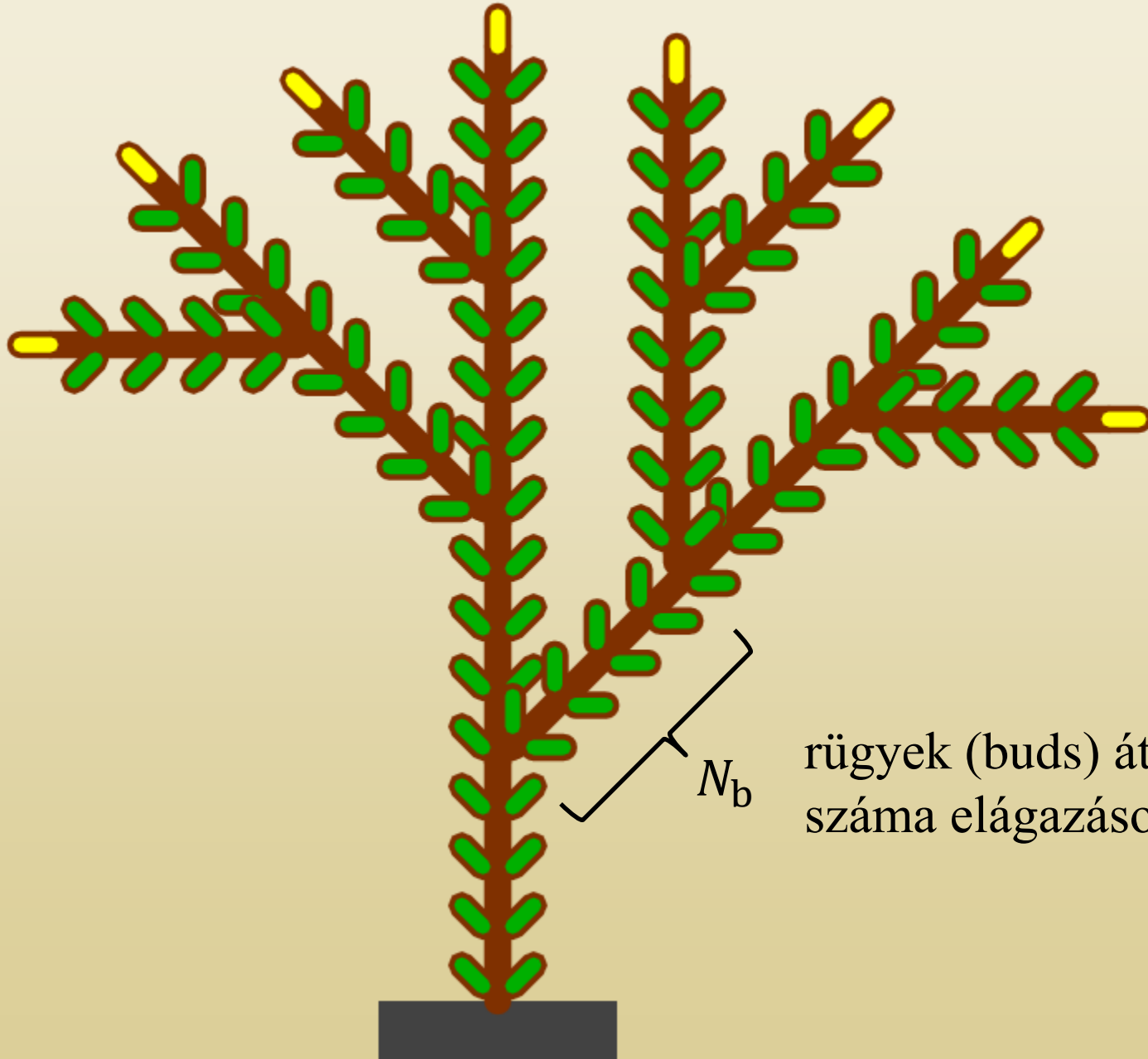
Növények felépítése



Apikális és axilláris merisztéma

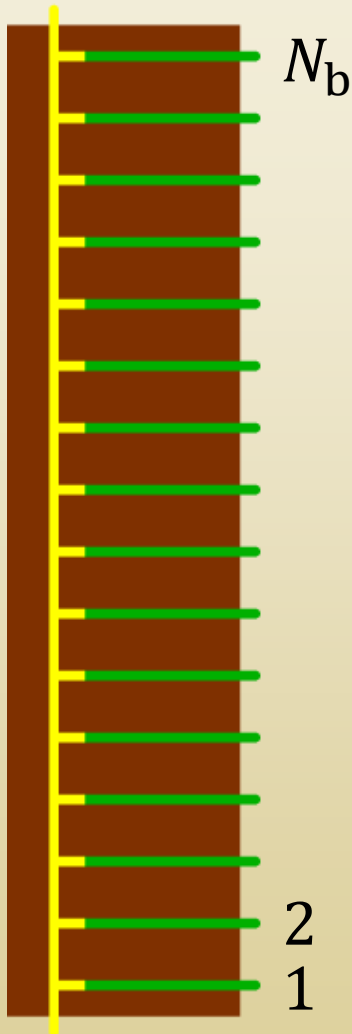


Fa növekedése

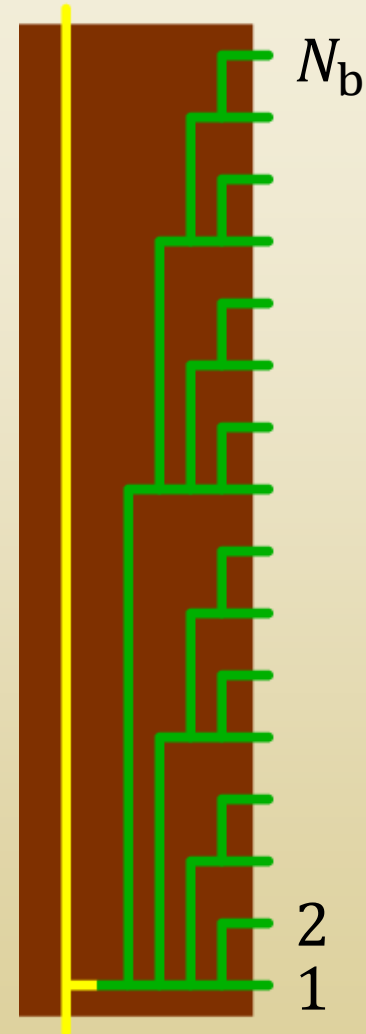


rügyek (buds) átlagos
száma elágazásonként

Össejtosztódási stratégiák

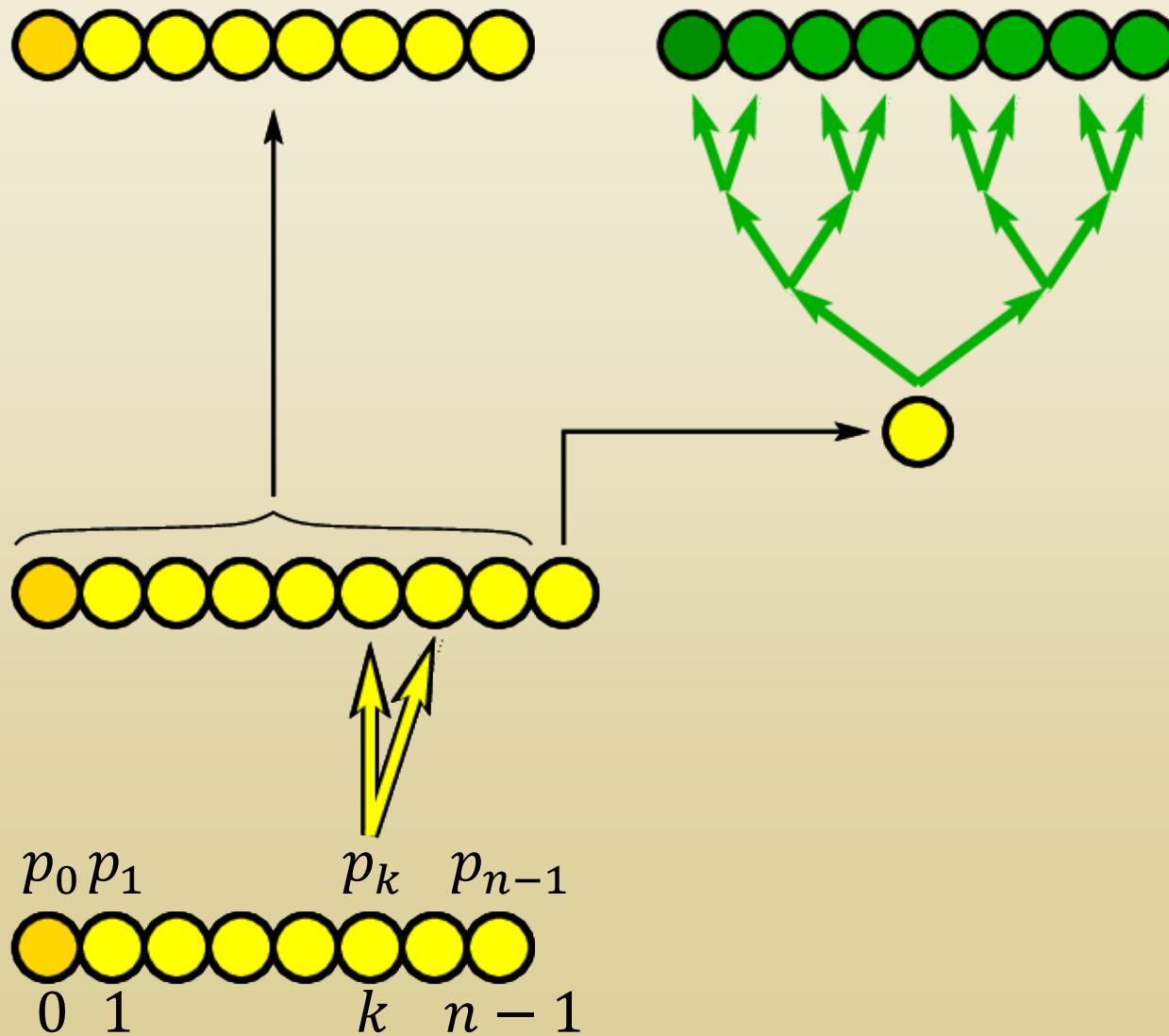


$$c = N_b$$

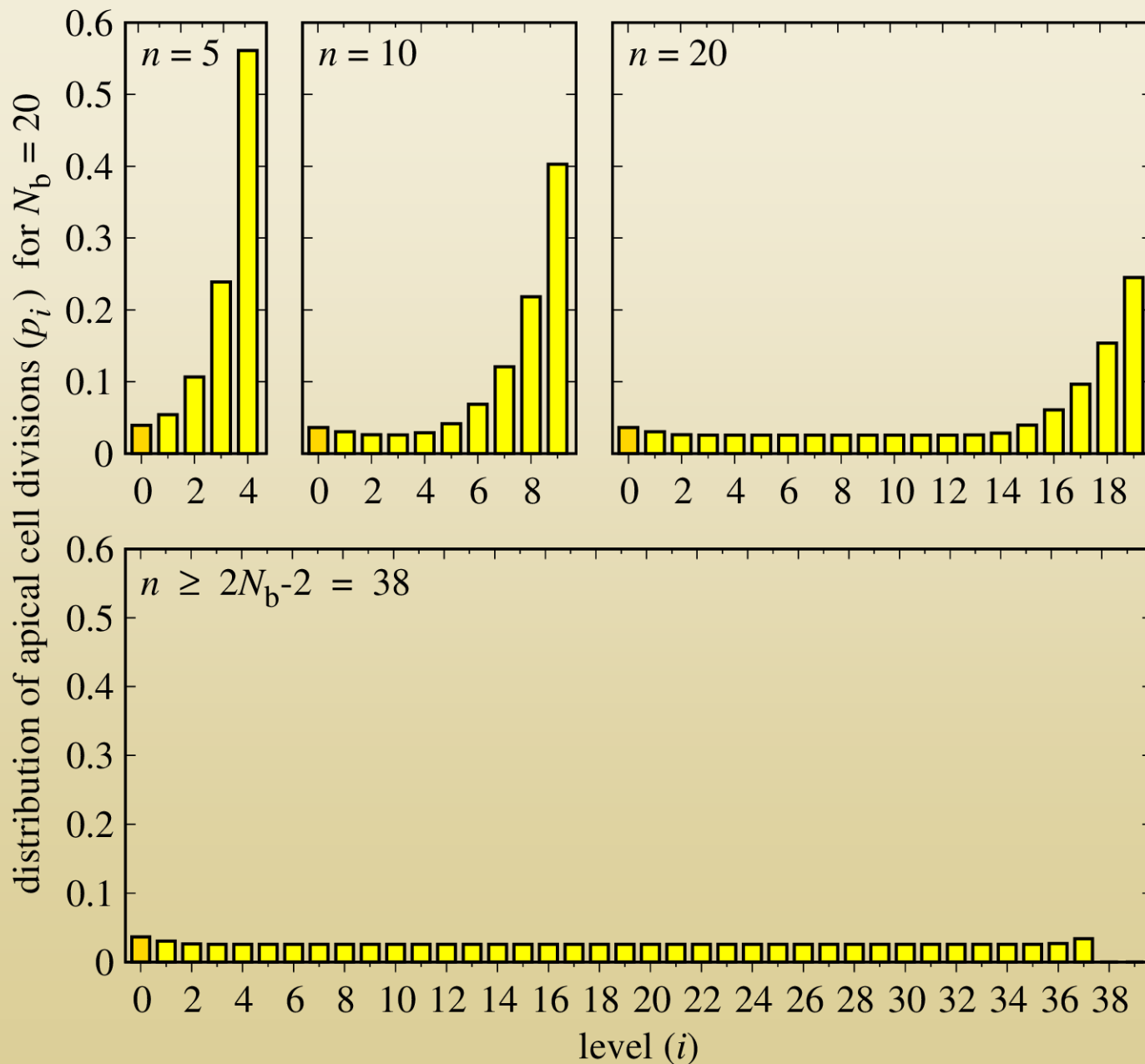


$$c_{\min} \approx c = \frac{1}{2} + \frac{1 + \log_2(N_b)}{2} = 1 + \frac{\log_2(N_b)}{2}$$

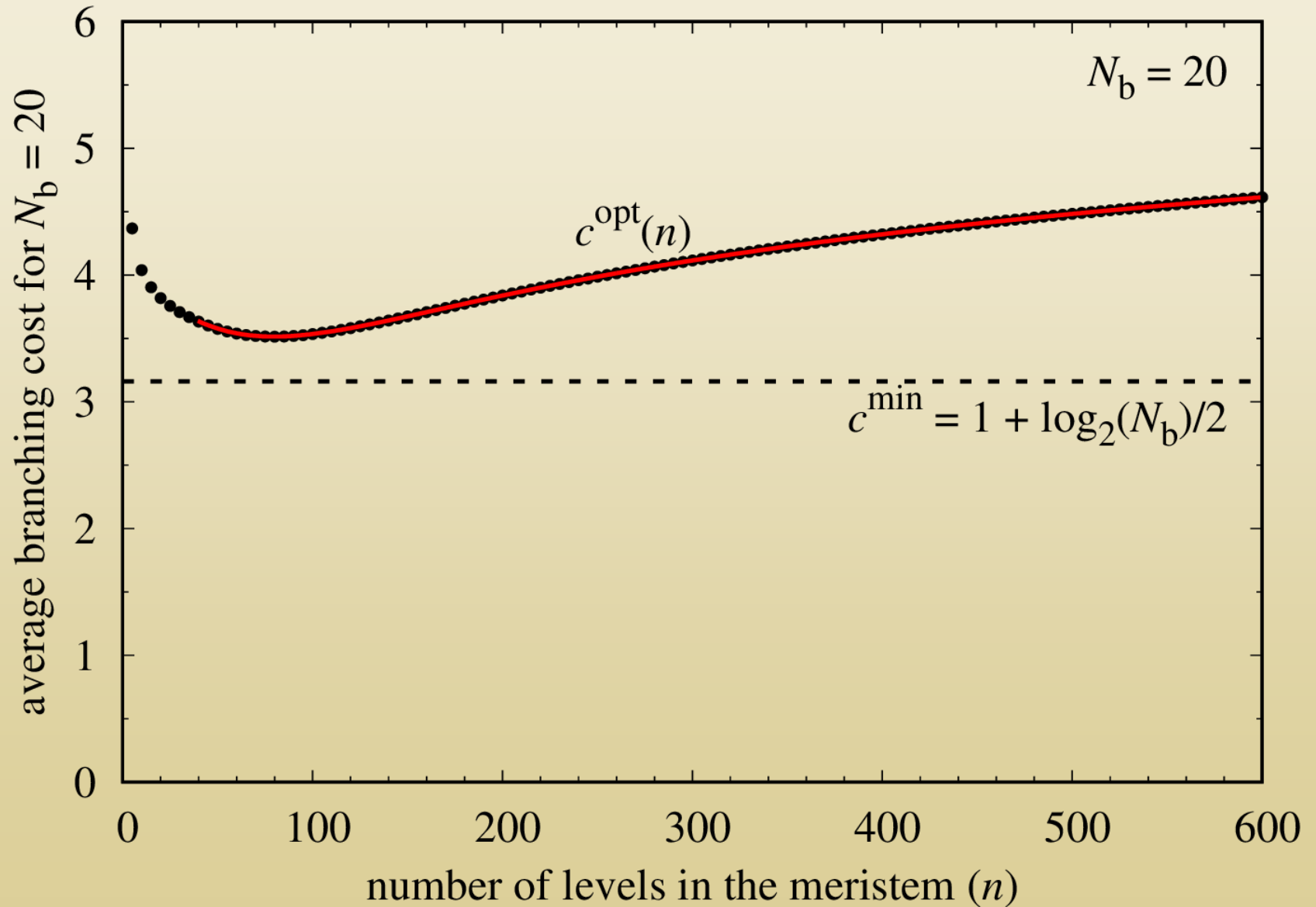
Általános (stacioner, sztochasztikus) merisztéma modell



Optimális merisztéma paraméterek ($N_b = 20$)

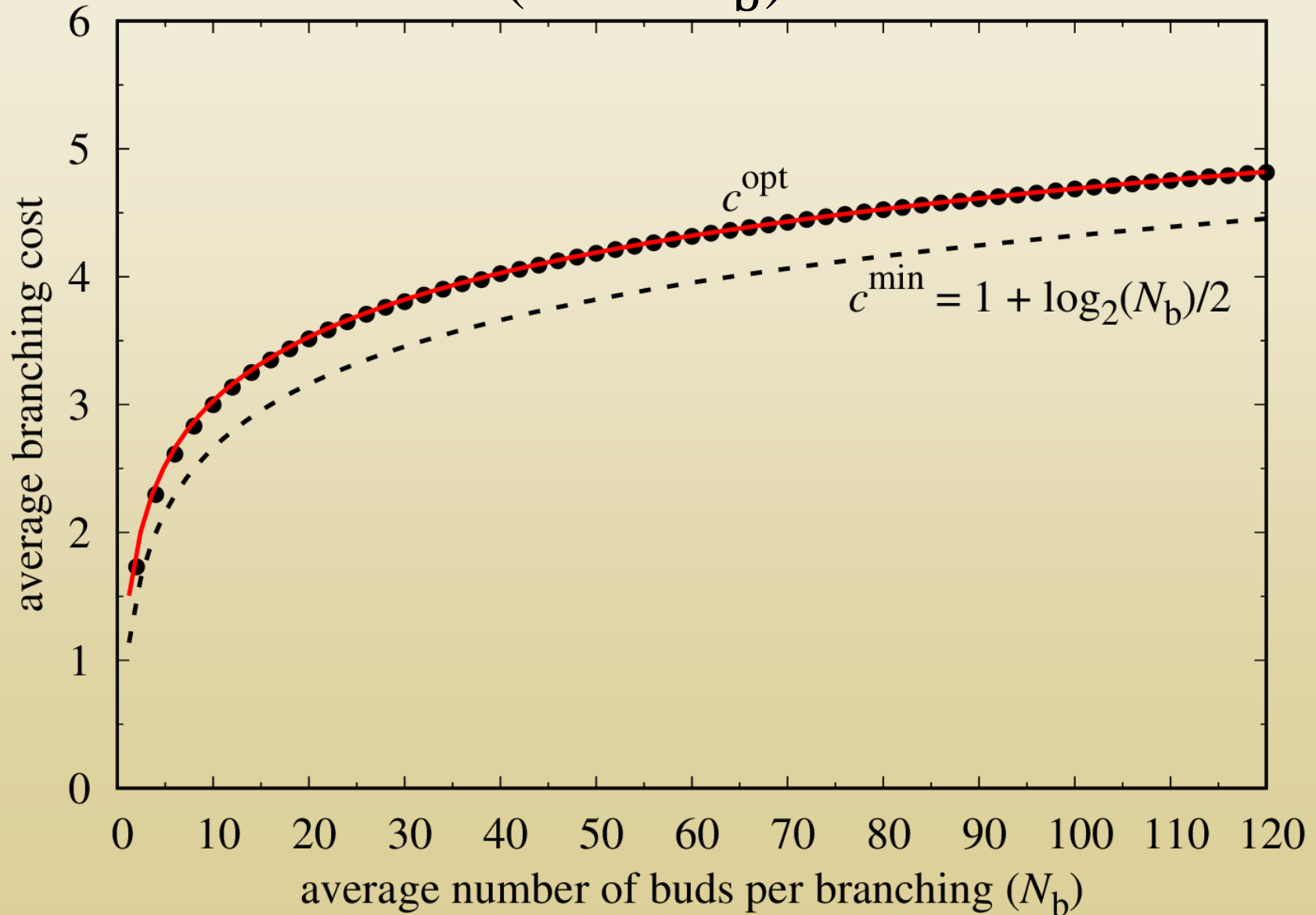


Átlagos elágazási költség ($N_b = 20$)



Az átlagos elágazási költség minimuma

$(n \approx 4N_b)$

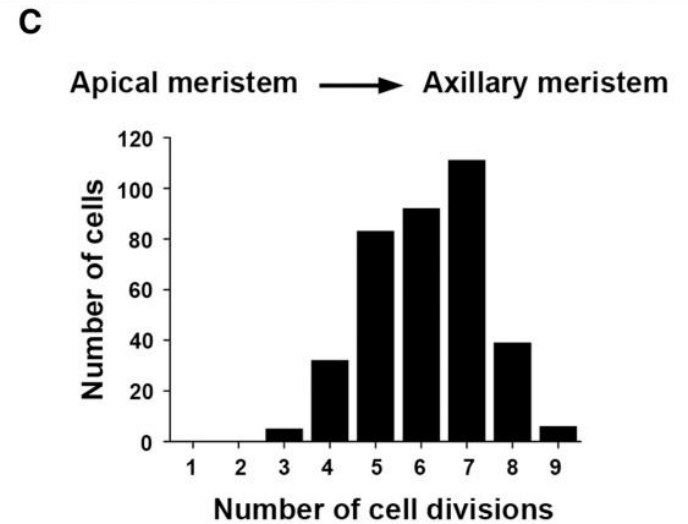
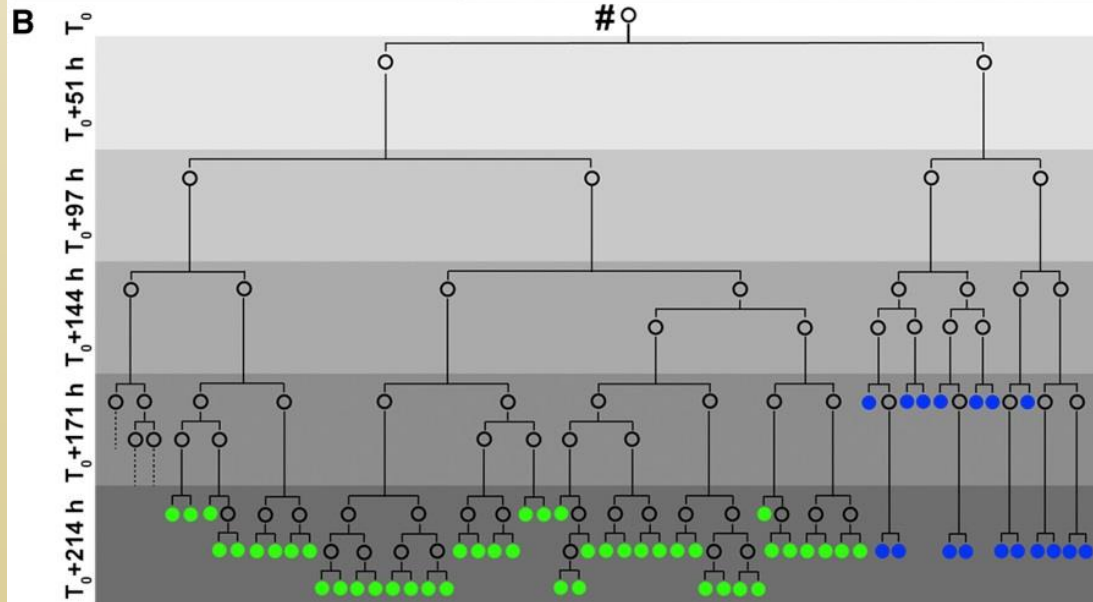
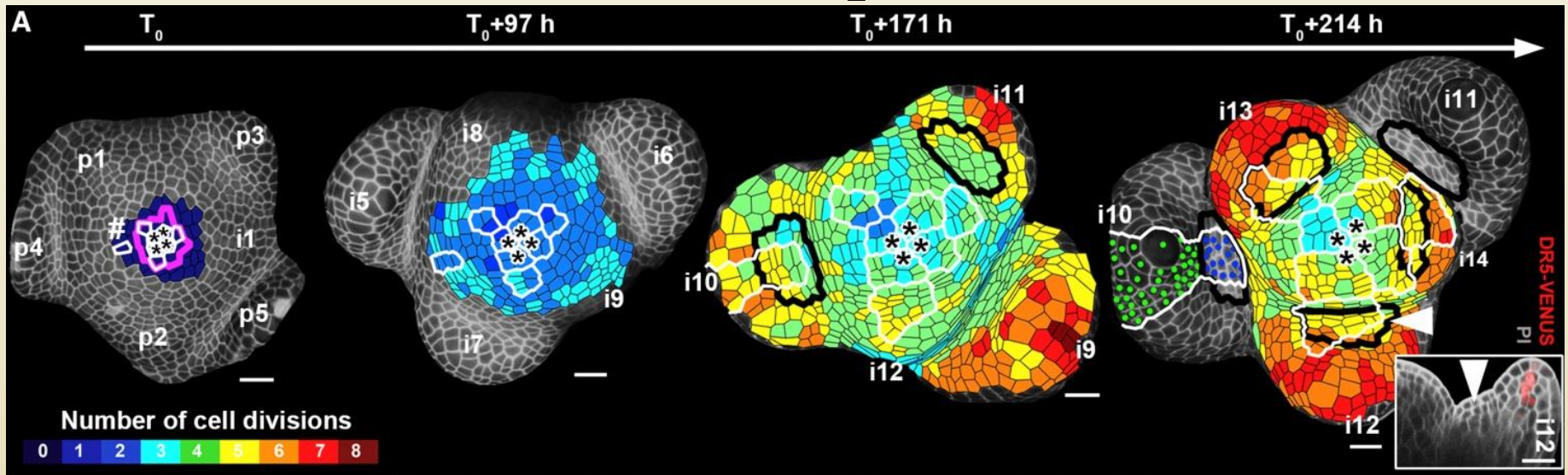


Arabidopsis



[Burian et al., Curr. Biol. **26**, 1385 (2016)]

Arabidopsis



Theodosius Dobzhansky

*Nothing in biology makes sense
except in the light of evolution.*

*A biológiában semminek sincs értelme
kivéve az evolúció fényében.*