

# 3. félévi beszámoló

Kiss Máté

[kissmateforum@gmail.com](mailto:kissmateforum@gmail.com)

ELTE TTK

Statistikus Fizika, Biológiai Fizika és Kvantumrendszerek Fizikája Program

## Minimizing the number of cell divisions in spatially constrained tissues

Témavezető: Szöllősi Gergely János

Társ-témavezető: Derényi Imre

### Bevezető

A többsejtű élőlények evolúciója két szinten történik: a populációk és az egyének szintjén. Az utóbbit nevezzük szomatikus evolúciónak, azaz a mutációk felhalmozódásának a testi sejtekben. Ez a folyamat a legtöbb esetben káros, hatására a sejtek olyan funkcióbeli változásokon mehetnek keresztül, amik veszélyesek lehetnek a szervezet számára. Ez egyes esetekben akár a rák kialakulásához vezethet[1]. A mutációk egyik alapvető forrása a sejtosztódáskor végbemenő DNS-replikáció során bekövetkező hibák[2]. Ennek következtében a szervezet számára előnyös a sejtosztódások számának minimalizálása a szomatikus evolúcióval szembeni veszélyeztettség csökkentésének érdekében. A megújuló szövetek, mint a hámszövetek más szövetekhez képest nagyságrendekkel több sejtet használnak el a teljes életidejük alatt, ezért a több osztódás miatt nagyobb veszélynek vannak kitéve. Ennek ellenére nem tapasztalunk a szöveti rák incidenciákban a legyártott sejtek számával arányos növekedést[3]. Léteznie kell olyan biológiai mechanizmusoknak amik képesek az osztódások számának minimalizálására. Egy korábbi kutatás kimutatta, hogy egy megfelelő szöveti hierarchia bevezetésével meg lehet közelíteni az osztódások számának elméleti minimumát[4].

Az eddigi kutatásom során térben jól meghatározott struktúrákat alkotó[5,6] szöveteket, különösképpen növényi merisztémákat (hajtáscsúcsokat) vizsgáltam, amelyek működése fontos szerepet játszhat a szomatikus evolúcióval szembeni védelemben. Erre a motivációt a nagy, hosszú életű növényekben távoli ágak között mért mutációk alacsony száma[7] adta.

Az előző félévek során létrehoztunk egy absztrakt matematikai modellt a növényi apikális merisztémák centrális zónájának szövetdinamikai reprezentációjára. Ez egy lineáris modell, amelyben minden egyes sejtosztódás a szövetben található többi sejt eltolódásával jár. A modellt egy hozzá készített kinetikus Monte Carlo szimuláció, valamint egy determinisztikus átlagtér szimuláció segítségével vizsgáltuk. Különösen arra voltunk kíváncsiak, hogy egy szöveti hierarchia képes-e önmagában alacsonyan tartani az osztódások és így a mutációk számát a merisztéma sejtjeiben annak ellenére, hogy minden elágazás nagy osztódási költséggel jár. Ezek alapján az apikális és axilláris merisztémák működését és ezeken keresztül az új ágak létrejövését modelleztük sztochasztikus módon, ahogy azt a természetes rendszerekben várjuk. A modell paramétereit sztochasztikus szimulációk segítségével feltérképeztem és egy közelítő függvény segítségével fel tudtuk írni az optimális osztódási valószínűségek eloszlását az optimum közelében, valamint meg tudtuk határozni a közel-optimális paramétereloszlást tetszőleges merisztémákra nézve.

## Kutatás a félév során

A félév során az előző félévek során elért tudományos eredményeket összegezve tudományos folyóiratba szánt cikk készült. Ennek során irodalomkutatást végeztem, amelynek célja olyan biológiai cikkek megismerése volt, amelyek az általunk felépített matematikai modellt modellt igazolják és további megértést szolgáltatnak a növényi hajtáscsúcsok működésére vonatkozóan. Ezek az eredményeink alátámasztásaként bekerültek a készülő cikkbe. Ezekre néhány példa: Arabidopsis növényben megfigyelték az ivarvonalban mért sejtosztódások számának függetlenségét a vegetatív életszakasz hosszától [10]. Ez alátámasztja a modell implikációját, miszerint egy lassan osztódó őssejt képes alacsonyban tartani az osztódások számát. A cikkben a modellhez hasonló elrendezést említenek a jelenség egy lehetséges magyarázataként. Picea sitchensisben megfigyelték a szomatikus mutációk hatását a generációs mutációs rátára [11]. Egy másik cikkben több pontból vett minták szekvenálásával elkészítették több növény ontogenetikai fáját [12]. Az utódokban találtak mutációkat, amelyek az eredeti növényke egyefejlődéséből származtak. Ezek további bizonyítékok a növényi funkcionális ivarvonal létezésére, amely a modellünk egyik alapfeltevése. Emellett a félév során további irodalomkutatási tevékenységet folytattam amelynek célja újabb kutatási területek feltérképezése, amelyben az eddigiekhez hasonló modellezést tudunk alkalmazni és amelyeket a következő félévek során vizsgálhatunk.

## Tanulmányi tevékenység:

Részt vettem a következő ELTE által meghirdetett kurzusokon:

- Össejtbiológia II. (BIO/06/24)
- Adatmodellek és adatbázisok a tudományban (FIZ/3/086)
- A rák biológiája (BIO/06/22E)

## Egyéb szakmai tevékenységek

- Oktatási tevékenységben vettem részt az ELTE TTK Fizika Intézet Modern Fizika Laborjában, ahol a félév során a Kvantumradír mérések levezetését és a mérési jegyzőkönyvek javítását végeztem.
- Részt vettem a Magyar Biofizikai Társaság 2019-es kongresszusán, ahol szóbeli előadással vettem részt.
- Részt vettem az International Society for Evolution, Ecology and Cancer júliusban tartott konferenciáján, ahol szóbeli előadással vettem részt.
- Részt vettem a Society for Molecular Biology and Evolution júliusban tartott konferenciáján, ahol poszterrel vettem részt.

## Irodalomjegyzék

[1] Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. "Hallmarks of Cancer: The Next Generation." *Cell*, vol. 144, no. 5, 2011, pp. 646–674., doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.

[2] Gao, Ziyue, et al. "Interpreting the Dependence of Mutation Rates on Age and Time." *PLOS Biology*, vol. 14, no. 1, 2016, doi:10.1371/journal.pbio.1002355.

[3] Caulin, Aleah F., and Carlo C. Maley. "Petos Paradox: Evolutions Prescription for Cancer Prevention." *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 26, no. 4, 2011, pp. 175–182., doi:10.1016/j.tree.2011.01.002.

- [4] Derényi, Imre, and Gergely J. Szöllősi. "Hierarchical Tissue Organization as a General Mechanism to Limit the Accumulation of Somatic Mutations." *Nature Communications*, vol. 8, 2017, p. 14545., doi:10.1038/ncomms14545.
- [5] Gatenby, Robert A., et al. "The Evolutionary Dynamics of Cancer Prevention." *Nature Reviews Cancer*, vol. 10, no. 8, 2010, pp. 526–527., doi:10.1038/nrc2892.
- [6] Kiss Máté "A rák kockázatának minimalizálása lineáris szövethierarchia bevezetésével" (2016) Fizikus BSc szakdolgozat, Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar
- [7] Sarkar, Namrata, et al. "Low Rate of Somatic Mutations in a Long-Lived Oak Tree." *BioRxiv*. January 01, 2017, doi:10.1101/149203.
- [8] Lanfear, Robert. "Do Plants Have a Segregated Germline?" *PLOS Medicine*, Public Library of Science, journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2005439.
- [9] Romberger JA, Hejnowicz Z, Hill JF. *Plant Structure: Function and Development*. Springer; 1993.
- [10] Watson, J. Matthew and Platzer, Alexander and Kazda, Anita and Akimcheva, Svetlana and Valuchova, Sona and Nizhynska, Viktoria and Nordborg, Magnus and Riha, Karel. PNAS 2016. Germline replications and somatic mutation accumulation are independent of vegetative life span in *Arabidopsis*
- [11] Hanlon, Vincent C. T. and Otto, Sarah P. and Aitken, Sally N. *Evolution Letters* 2019. Somatic mutations substantially increase the per-generation mutation rate in the conifer *Picea sitchensis*
- [12] Wang, Long and Ji, Yilun and Hu, Yingwen and Hu, Huaying and Jia, Xianqin and Jiang, Mengmeng and Zhang, Xiaohui and Zhao, Lina and Zhang, Yanchun and Jia, Yanxiao and et al. *PLOS Biology* 2019. The architecture of intra-organism mutation rate variation in plants