

2. félévi beszámoló

Kiss Máté

kissmateforum@gmail.com

ELTE TTK

Statisztikus Fizika, Biológiai Fizika és Kvantumrendszerek Fizikája Program

Minimizing the number of cell divisions in spatially constrained tissues

Témavezető: Szöllösi Gergely János

Társ-témavezető: Derényi Imre

Bevezető

Kutatócsoportunk egyik fő témája az, hogy az élő sejtek hogyan képesek a genetikai információ megőrzésére, a genom mutációkkal szembeni védelmére. A szomatikus evolúció, azaz a mutációk felhalmozódása a testi sejtekben 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 félévben 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.

Kutatás a félév során

A félév során a feltérképeztem az előző félévben felvázolt modell és az ez alapján készült szimulációk paramétertereit. Ennek során különböző értékekre állítva a paramétereket meghatároztam az osztódási költséget (c), amely az új ágak létrehozásához szükséges sejtosztódások számát jelenti. A két legfontosabb vizsgált a paraméter a merisztéma mérete, azaz a

benne található sejtek száma (n), valamint az egy elágazásra jutó axilláris merisztémák száma (N_b). N_b -t és n -t változtatva kíváncsiak voltunk a többi paraméter, azaz az egyes szintekre vonatkozó osztódási valószínűségek optimális eloszlására. Ehhez egy általam implementált kombinált numerikus optimalizációs módszert alkalmaztam, amely ismételt Nelder-Mead szimplex metódusokon és az optimalizálandó paraméterek véletlenszerű variálásán alapszik. Ennek segítségével sikerült nagy pontossággal meghatározni az n -c, N_b -c görbéket és ezek függvényanalitikai paramétereit. Egy közelítő függvény segítségével fel tudtuk írni az optimális osztódási valószínűségek eloszlását az optimum közelében, majd ezt kiterjesztve meg tudtuk határozni a közel-optimális paramétereloszlást tetszőleges merisztémákra nézve.

A továbbiakban irodalomkutatást végeztünk, amely során a modellünk és a szimulációnk által prediktált viselkedést akartuk igazolni. A méréseink több jóslatot adnak, amelyek megegyeznek korábban bemutatott vizsgálatok eredményeivel. Ezekre néhány példa: A lineáris hierarchiát alkotó szövetek képesek a mutációk számának alacsonyan tartására, kihasználva a kimosódási effektust[10]. A sejtosztódások nagy része az apikális merisztéma végső szintjein zajlik, ahonnan a sejtek elvándorolva új axilláris merisztémákat képesek létrehozni[12]. A növények molekuláris evolúciós rátája fordítottan arányos a növények méretével[11], illetve elágazási rendjével[13]. Az eddigi kutatási eredmények összegzése és ezek korábbi kutatásokkal való összevetése alapján tudományos folyóiratba szánt cikk készül.

Tanulmányi tevékenység:

Részt vettem a következő ELTE által meghirdetett kurzusokon:

- Össejtbiológia I. (BIO/06/10E)
- Evolúciós Játékelmélet (FIZ/3/059E)

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 2019-es Országos Tudományos Diákköri Konferencia Fizika, Fizika, Földtudományok és Matematika szekcióján, ahol az Orvosi- és Biofizika kategóriában második helyezést értem el.
- Részt vettem a Gordon Research Center februárban megtartott Physical Science of Cancer konferenciáján, ahol poszterrel vettem részt.
- Elfogadást nyertem az International Society for Evolution, Ecology and Cancer júliusban tartandó konferenciájára, ahol rövid szóbeli előadással veszek részt.
- Elfogadást nyertem az Society for Molecular Biology and Evolution júliusban tartandó konferenciájára, ahol poszterrel veszek 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] M. A. Nowak, F. Michor, and Y. Iwasa. The linear process of somatic evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(25):14966-14969, 2003.
- [11] Robert Lanfear, Simon Y. W. Ho, T. Jonathan Davies, Angela T. Moles, Lonnie Aarssen, Nathan G. Swenson, Laura Warman, Amy E. Zanne, and Andrew P. Allen. Taller plants have lower rates of molecular evolution. *Nature Communications*, 4(1), 2013.
- [12] Agata Burian, Pierre Barbier De Reuille, and Cris Kuhlemeier. Patterns of stem cell divisions contribute to plant longevity. *Current Biology*, 26(11):1385-1394, 2016.
- [13] Edwin P. Groot and Thomas Laux. Ageing: How do long-lived plants escape mutational meltdown? *Current Biology*, 26(13), 2016.