

1. félévi beszámoló

Kiss Máté

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

Az élő sejtek létfontosságú feladata a genetikai információ megőrzése, a genom mutációkkal szembeni védelme. A mutációk begyűjtése az ún. szomatikus evolúció olyan hatására a sejtek olyan funkcióbeli változásokon mehetnek keresztül, amik károsak 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].

A megújuló szövetek egy része térben jól meghatározott struktúrákat alkot[5], amelyek szerepet játszhatnak a szomatikus evolúcióval szembeni védelemben. Ezek egy térbeli kényszert jelentenek a bennük található sejtek számára, így befolyásolva a szöveti dinamikát. Egy erre alkotott modell jól leírhatja a növények ágai végén található hajtáscsúcsok, az apikális merisztémák működését is[6].

Egy kutatás kimutatta, hogy egy 234 éves tölgy egymástól távoli ágaiból vett minták között csak 17 SNV-t (egy pontos nukleotid-variáns) találtak, ami a meglepően kevés genetikai különbséget jelent[7], figyelembe véve, hogy a korán elágazott ágak között így több, mint 400 évnyi független evolúció zajlott le. Ez azt jelenti, hogy a fa sejtjei még a sok elágazás ellenére is csak kevés osztódáson mentek keresztül. Ennek magyarázatára az eddigi modellek kiegészítésére van szükség, mivel ezek nem veszik figyelembe a merisztémák elágazásából származó osztódási többletet.

A növényi szövetek vizsgálatánál további kérdés még az ivarvonal szegregációjának időpontja. Még nem dönt el a kérdés, hogy a növények ivarsejtjei a fejlődésük során korán vagy később szegregálódnak[8]. Ennek a kérdésnek komoly következményei lehetnek a növény sejtjei által begyűjtött mutációk számának szempontjából. A késői szegregáció azt jelentené, hogy a ivarsejtek a növény növekedése során begyűjtött mutációkat megöröklik, így növelve a generációk közötti mutációs rátát. Ezzel szemben a korai szegregáció a mutációkkal szembeni védelmet szolgálhatja. Van arra utaló kutatás, hogy a létezik egy nem szegregáló funkcionális ivarvonal amely a testi és ivarsejtek képzéséhez is hozzájárul és a korán szegregáló ivarvonal feladatát láthatja el[9].

Kutatás a félév során

Létrehoztunk egy absztrakt matematikai modellt amely reprezentálja a növényi merisztémák centrális zónájának szövetdinamikáját. A modellben a szövetet sejtek sora alkotja és minden osztódás a sejtek eltolódásához vezet. A sejtek szövetben elfoglalt pozíciója reprezentálja a különböző differenciós állapotban lévő sejtrétegeket. A sejtek osztódási rátáját az egyes időlépések során mérhető osztódási valószínűségekkel reprezentáljuk. Az osztódási valószínűségek kizárólag a szövetben elfoglalt pozíciótól függenek. A modell segítségével az apikális és axilláris növényi merisztémákat és ezek kapcsolatát tanulmányoztuk. Az ágak növekedése során az ágvégi apikális merisztémák folyamatosan sejteket termelnek, melyek nagy része az ágak meghosszabbításához járul hozzá, kisebbik része pedig axilláris merisztémákat alkot. Ezek embrionikus apikális merisztémák, amelyek aktiváció hatására növekedésbe kezdenek és egy új ágat hoznak létre. Az aktiváció bekövetkezhet sérülés hatására, vagy spontán módon. A kutatás során az utóbbit vizsgáltuk, mivel ez a folyamat egy elkerületlen velejárója a növényi növekedésnek.

Minden elágazódás szükségszerűen sejtosztódásokkal jár, amelyek a mutációk következtében szomatikus evolúcióhoz vezetnek. A genetikai stabilitás megőrzése érdekében a szervezetek az így bekövetkező osztódások számának minimalizására törekednek. Ez alapján célként tűztük ki az elágazódásonkénti legalacsonyabb számú osztódással rendelkező paraméterkiosztás megtalálását.

Ennek érdekében létrehoztunk egy kinetikus Monte Carlo szimulációt, amellyel a növény növekedése során a szöveti sejtek sztochasztikus osztódását, valamint az apikális szövegről axillárisra áttérést szimuláltuk sok ággal rendelkező növények esetében. A sejtek osztódásainak számát mérve megállapítottuk az egy ágra jutó osztódási költséget. A szimuláció optimális paramétereit egy numerikus optimalizációs algoritmus segítségével kerestük. Ennek segítségével sikerült olyan osztódási valószínűségeket találni, amelyekkel megközelíthető az elméletileg meghatározható minimális költség, így közelítő képet kaptunk az osztódási paraméterek eloszlásának alakjáról. Az optimális paraméterek pontosabb és gyorsabb meghatározásának érdekében determinisztikus módon meghatároztuk a sejtek átlagos osztódási számát és létrehoztunk egy programot amely az ehhez szükséges számítást elvégzi. Ennek segítségével újabb numerikus optimalizációra került sor. Jelenleg zajlik a paramétertér feltérképezése és az optimumok meghatározása különböző méretű és elágazási valószínűségű szövetek esetében. Az eddigi kutatási eredmények alapján tudományos folyóiratba szánt cikk készül.

A kutatáson kívül oktatási tevékenységben vettem részt az ELTE TTK Fizika Intézet Modern Fizika Laborjában, ahol a félév során a Kvantumradár mérések levezetését és a mérési jegyzőkönyvek javítását végeztem. Ezen kívül elfogadást nyertem a Gordon Research Center februárban tartandó Physical Science of Cancer 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 szöveti hierarchia bevezetésével" (2016) Fizikus BSc szakdolgozat, Eötvös Lóránd 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.