

# KONTINUUMSKI MODEL AKTIVNE DINAMIKE TKIV

URŠKA ANDRENŠEK

Fakulteta za matematiko in fiziko  
Univerza v Ljubljani

V članku je predstavljen matematični model dinamike tkiva z aktivnimi procesi. V prvih dveh poglavjih so opisani osnovni celični procesi, ki aktivno deformirajo tkivo. Sledi vpeljava matematičnega modela, ki te procese opisuje. Nato sta prikazana še dva preprosta primera pasivnega in aktivnega tkiva ter rezultati, ki jih da ta model.

## CONTINUUM MODEL OF ACTIVE TISSUE DYNAMICS

The article presents a mathematical model of dynamics of tissue with active processes. During first two sections some fundamental cellular processes which contribute to active deformation of tissue are described. Further on a mathematical model to describe those processes is introduced. Finally two simple examples of passive and active tissue using the constructed model are presented.

### 1. Uvod

Celica je osnovna delovna enota vseh živih bitij. Najpreprostejša so sestavljena iz ene same, medtem ko smo večcelični organizmi zapleten sistem, ki temelji tako na delni avtonomnosti posameznih celic kot na njihovem izjemnem sodelovanju in soodvisnosti. Raziskavam in razmišljanjem o njihovem delovanju je posvečenih mnogo desetletij in knjižnih polic. Kljub temu še nimamo odgovorov na nekaj osnovnih vprašanj o celičnem notranjem transportu, komuniciranju med jedrom in organeli ter njenem življenjskem ciklu [1]. Ne glede na zapletenost in le delno razumevanje delovanja ene same celice, pa je v človeški naravi, da razmislek nadaljujemo v smeri celičnega sodelovanja - kako deluje tkivo, kako raste, se deformira in obnavlja nekaj tisoč med seboj fizično in funkcionalno povezanih osnovnih enot?

Kot v podobnih primerih, ko imamo opravka z mnogo delci, katerih osnovno fizikalno obnašanje poznamo (četudi ne vzrokov zanj), je tudi pri problemu celic dobro razvita teorija, ki tkivo obravnava kot kontinuum. Kot molekule v tekočini s površinsko napetostjo se številne istovrstne celice preuredijo v obliko s čim manjšo površino, celice različnih tkiv pa se, ko jih med seboj pomešamo, ponovno preuredijo v dve ločeni tkivi, kot dve plasti tekočin, ki se med seboj ne mešata [2]. Takšne podobnosti so glavni vzgib, da tkivo obravnavamo kot kontinuum s hitrostnim poljem in napetostnim tenzorjem, ki sta posledica gostot zunanjih in aktivnih sil. Slednje tkivo deformirajo tudi ob odsotnosti zunanjih sil, saj izvirajo iz delovanja oziroma deformacije posameznih celic. Osnovni primer aktivnega procesa je razteg posameznih celic vzdolž iste osi — njegova posledica bo razteg celotnega tkiva v isto smer.

Poleg deformacij celic bodo imele pri preoblikovanju tkiva pomembno vlogo tudi topološke preureditve posameznih celic [3]. Ko spoznamo nekaj osnovnih vzorcev in vzroke zanje, bomo lahko opisali deformacije tkiva kot kontinuum, pri čemer bodo fizikalni parametri, ki bodo nastopali v enačbah, še vedno imeli vzroke na nivoju delovanja posamezne celice. Kot takšni bodo eksperimentalno merljivi na velikostnem nivoju tkiva, preko njihove vzročne povezanosti s celičnimi procesi in lastnostmi pa bomo lahko nekaj izvedeli tudi o posameznih celicah.

### 2. Celica

#### Površinska napetost

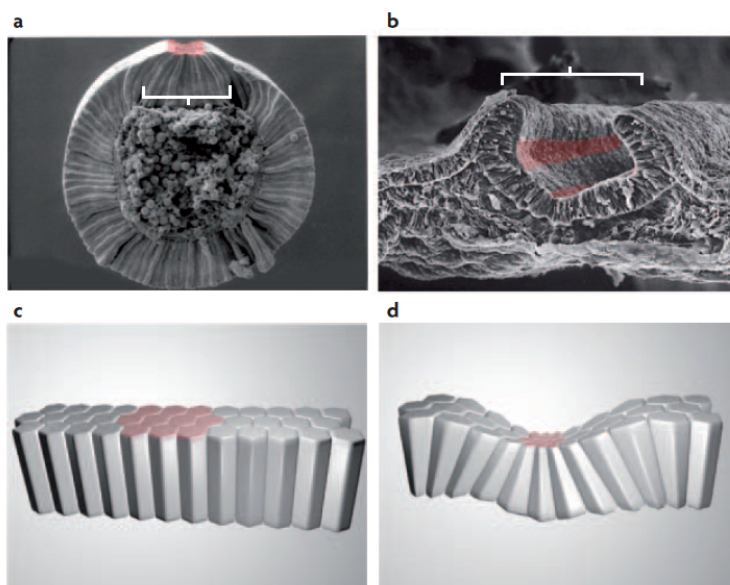
Na zunanji površini celične membrane se nahajajo adhezijske molekule, za katere je energijsko ugodno, da se povežejo s sebi enakimi molekulami z membrane sosednje celice. Te so odgovorne

za pojav površinske napetosti na površini celic in s tem tudi tkiv ter imajo pomembno vlogo pri deformaciji, orientaciji in premiku celice znotraj tkiva [4].

Vredno je opozoriti na pomembno razliko med tkivom in tekočino — koeficient površinske napetosti  $\sigma = dE/dS$ , to je sprememba energije tekočine ob spremembi velikosti stične površine z okolico, je pri tekočinah običajno enak po vsej površini. Pri celični membrani pa se lahko adhezijske molekule na različnih delih površine izražajo z različno gostoto, kar bo povzročilo krajevno odvisen koeficient površinske napetosti. Tako lahko celica nadzoruje, s katero sosedo poveča stično površino in s katero jo zmanjša. Ta aktivni proces ima pomembno vlogo pri uvihanju tkiva med morfogenezo. Na sliki 1 je prikazano epitelno tkivo, v katerem so celice v vertikalnem preseku oblikovane kot pravokotniki. Ko nekaj celic sočasno zmanjša zgornjo robno površino in poveča spodnjo, se tkivo upogne navzdol.

### Elastični prispevek k energiji membrane

Ob stiku dveh celic se bo njuna oblika zaradi površinske napetosti spremenila. Stična površina se bo povečala, a se bo njena rast, drugače kot pri dveh kapljicah, ustavila, preden bi celici dosegli najmanjšo skupno površino. Razlog za to je elastični prispevek k energiji membrane, ki nasprotuje površinskemu. Pod celično membrano se namreč nahaja beljakovinska mreža aktina in miozina, čigar energija se ob deformaciji poveča. Najpomembnejši prispevek bomo dobili na robu stične ploskve dveh celic, saj bo tam upogib membrane (sorazmeren drugemu odvodu ploskve membrane po prostorskih koordinatah) največji. Ko prispevka površinske napetosti in napetosti na robovih (oziroma stičiščih v primeru stika več celic) dosežeta ravnovesje, se rast stične površine ustavi [5].



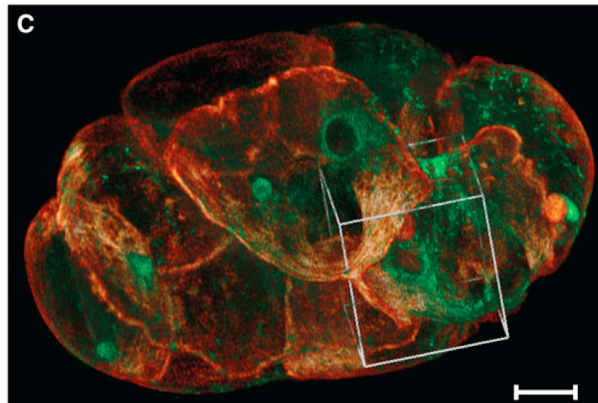
**Slika 1.** a| Uvihanje mezoderma pri zarodku vinske mušice (*Drosophila melanogaster*) vključuje brazdanje tkiva (bela oznaka) in skrčitev apikalne (zgornje) membrane celic na mestu uvihanja (obarvano roza). b| Pri vretenčarjih se nevralna cev, ki je predhodnik centralnega živčnega sistema, razvije z ukrivljanjem in uvihanjem epitelnega tkiva zarodka na določenih mestih (roza). c| Shematični prikaz skrčitve apikalne strani (roza) epitelnega tkiva. d| Shematični prikaz uvihanja tkiva zaradi skrčitve apikalne membrane celic [1].

### Polarizacija celice

Drugače kot kapljice tekočine je celica sposobna izvesti tudi več aktivnih samostojnih sprememb. Njeni membrana in notranjost nista homogeni in podvrženi zgolj vplivom zunanjih sil, temveč

se aktivno spreminjata, da dosežeta obliko in položaj v tkivu, ki sta v nekem trenutku razvoja organizma potrebna.

Posamezna celica lahko s prerazporeditvijo električno nabitih proteinov ustvari električno polarizacijo znotraj celice ali na membrani. Podobno lahko nadzoruje gostoto adhezijskih molekul na membrani in akto-miozinske mreže pod njo (slika 2). Tako doseže elongacijo celice v smeri polarizacije ali pa usmerjeno ureditev znotraj tkiva glede na polarizacijo sosednjih celic. Primeri dobro preučevanih tkiv, v katerih se celice uredijo s pomočjo polarizacije, so celice v lasnih mešičkih sesalcev, krilih vinske mušice in očesne celice insektov [6].



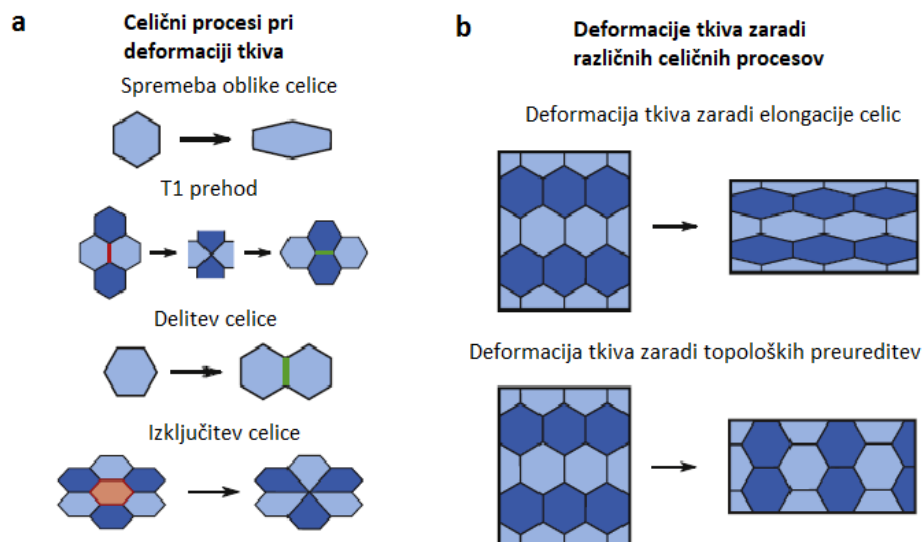
**Slika 2.** Zarodek gliste *Caenorhabditis elegans* v fazi z osmimi celicami. Zelena barva označuje molekule miozina, oranžna pa membranski indikator [12]. Lepo je vidno, da miozin ni razporejen enakomerno po membrani, temveč je močno krajevno odvisen. Posnetek je narejen z mikroskopom s strukturirano osvetlitvijo (ang. Bessel beam super-resolution structured plane illumination microscopy) in fluorescentnimi indikatorji.

### 3. Deformacije tkiva

Po kratkem pregledu osnovnih mehanizmov, ki jih je celica sposobna samostojno upravljati, si lahko zamislimo, kako se ti odražajo v razsežnem tkivu. Z nadzorom gostote adhezijskih molekul na membrani lahko celica spreminja velikosti stičnih ploskev s sosedami. Če to počne dosledno in usmerjeno, se lahko natančno premika po tkivu med ostalimi celicami. S spremembo notranjega beljakovinskega prepleta lahko spreminja togost svoje membrane in s tem odpornost različnih delov svoje površine na deformacije. Z lastno deformacijo lahko celice v kosu tkiva s pritrjenimi robovi ustvarijo napetost, ki se ne sprosti z inverzno deformacijo celic, temveč z njihovo preureditvijo [5].

Pri preučevanju migracij in deformacij celic, eksperimentalno predvsem med morfogenezo vinske mušice (*Drosophila melanogaster*), lahko opazimo nekaj vzorcev [3, 5].

**T1 prehod** Za začetek si predstavljajmo dvodimenzionalno tkivo, v katerem so celice oblikovane v šestkotnike (slika 3). Dve sosednji celici se začneta oddaljevati druga od druge. Stična ploskev med njima se manjša, dokler iz nje ne nastane oglišče, v katerem se stikajo štiri celice. Ko se proces nadaljuje, se oblikuje nova stična ploskev med celicama, ki pred tem nista bili v stiku. Rezultat takšne preureditve je razteg tkiva vzdolž zveznice med prvotno sosednjima celicama [3].



**Slika 3.** Tipične preureditve celic znotraj tkiva. a | Po vrsti so prikazani deformacija celice, T1 prehod, delitev celice in izključitev celice. b | Tkivo se lahko deformira zaradi deformacije celic ali zaradi njihove preureditve [3].

**Interkalacija** Preureditev, ki je ključna pri morfogenezi mnogih tkiv, je sestavljena iz več T1 prehodov, ki se zgodijo v isti liniji (slika 3). Preoblikovanje spominja na preureditev avtomobilov z dveh voznih pasov na enega po sistemu zadrge, končni rezultat pa je razteg tkiva v določeno smer brez raztega celic. To je eden od primerov konvergentnega raztega — zožitev tkiva vzdolž ene osi in razširitve vzdolž pravokotne [5]. Interkalacija je ključna pri elongaciji kličnih listov zarodka, poleg nje pa k raztegu tkiva prispevajo tudi deformacije posameznih celic [7, 8].

**Uvihanje** Eden ključnih procesov med morfogenezo večine živali je uvihanje membrane zarodka. Tako iz enoplastne sfere nastanejo tri, ki se kasneje razvijejo v različna tkiva (slika 1).

**Delitev in izločitev celice** Po delitvi celice si materinska in hčerinska celica začasno delita le stično površino s sosedami, ki je pripadala materinski celici. Presežek energije se sprost s preureditvijo, ki stično površino poveča. Izguba celice v tkivu je lahko posledica njene smrti ali izločitve iz tkiva. V obeh primerih se med njenimi sosedami začasno ustvari oglišče z visoko valenco, ki nato razpade s preureditvijo celic (slika 3) [1].

#### 4. Spremenljivke kontinuumskega modela tkiva

V dvodimenzionalnem epitelnem tkivu, ki ga obravnavamo kot kontinuum, se zaradi aktivnih in zunanjih sil pojavi napetost. Elastična energija, ki se v tkivu ob tem poveča, se lahko sprost s deformacijo celic ali pa z njihovo preureditvijo. To bo v razsežnem tkivu predstavljalo hitrostni tok celic, ki bo posledica napetosti [3]. Zanima nas natančnejša povezava med njima — časovni zamik, različni robni pogoji (vpeto ali prosto tkivo) in stacionarno stanje.

##### 4.1 Napetostni tenzor

V razsežnem kosu tkiva, ki ga obravnavamo kot kontinuum, definiramo napetostni tenzor  $\sigma_{ij}$ , tako da velja

$$\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} + f_i^{ext} = 0, \quad (1)$$

pri čemer  $f_i^{ext}$  predstavlja  $i$ -to komponento gostote zunanjih sil. V dvodimenzionalnem problemu indeksa  $i$  in  $j$  tečeta od 1 do 2. Napetostni tenzor lahko razstavimo na vsoto dveh komponent, ki predstavljata tlačno in strižno napetost

$$\sigma_{ij} = -P\delta_{ij} + \tilde{\sigma}_{ij}. \quad (2)$$

Celice bodo lahko s spreminjanjem svojih vezavnih lastnosti membrane in polarizacije vplivale na strižni del napetosti [3].

## 4.2 Hitrostno polje

Poglejmo si razsežen kos tkiva, ki ima površinsko številsko gostoto celic  $n$ . Zaradi topoloških preureditev in deformacij v njem podobno kot v tekočini definiramo celični hitrostni tok  $\mathbf{v}$ , ki lahko spreminja gostoto celic  $n$ . Poleg preureditve celic v tkivu prihaja tudi do celičnih delitev in izključitev, ki predstavljajo izvor in ponor celic. Definiramo lahko hitrost celičnih delitev in izključitev na celico,  $k_d$  oziroma  $k_i$ , ter zapišemo kontinuitetno enačbo, pri čemer upoštevamo Einsteinovo notacijo

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial(nv_k)}{\partial x_k} = n(k_d - k_i). \quad (3)$$

Homogeno hitrostno polje ne bo povzročilo spremembe gostote celic. Deformacije so tako posledica krajevnega spreminjanja hitrosti, ki ga opiše gradient hitrostnega polja

$$v_{ij} = \frac{\partial v_i}{\partial x_j}. \quad (4)$$

Gradient lahko enolično razstavimo na tri komponente, ki imajo vsaka svoj fizikalni pomen [3]. Zapišemo ga kot vsoto izotropnega, simetričnega brezslednega in antisimetričnega tenzorja

$$v_{ij} = \frac{1}{d}v_{kk}\delta_{ij} + \tilde{v}_{ij} + \omega_{ij}, \quad (5)$$

pri čemer  $d$  predstavlja število dimenzij, ki je v primeru epitelnega tkiva 2.

Izotropni del predstavlja spremembo površine tkiva. Poglejmo za primer homogeno tkivo s konstantno velikostjo celic  $a$ . Sled izotropnega dela gradienta hitrosti takrat nastopa v kontinuitetni enačbi (3) in spreminja gostoto celic  $n$ . Brez spremembe  $a$  to pomeni spremembo površine tkiva.

Simetrični brezsledni del  $\tilde{v}_{ij} = (v_{ij} + v_{ji})/2 - \delta_{ij}v_{kk}/d$  bo povzročil strižne deformacije brez spremembe površine, saj njegovi členi v kontinuitetni enačbi (3) ne nastopajo. Ker je simetričen, je iz njega izločena tudi rotacija. Informacijo o lokalnih rotacijah v tkivu tako nosi antisimetrični del tenzorja  $\omega_{ij} = (v_{ij} - v_{ji})/2$ .

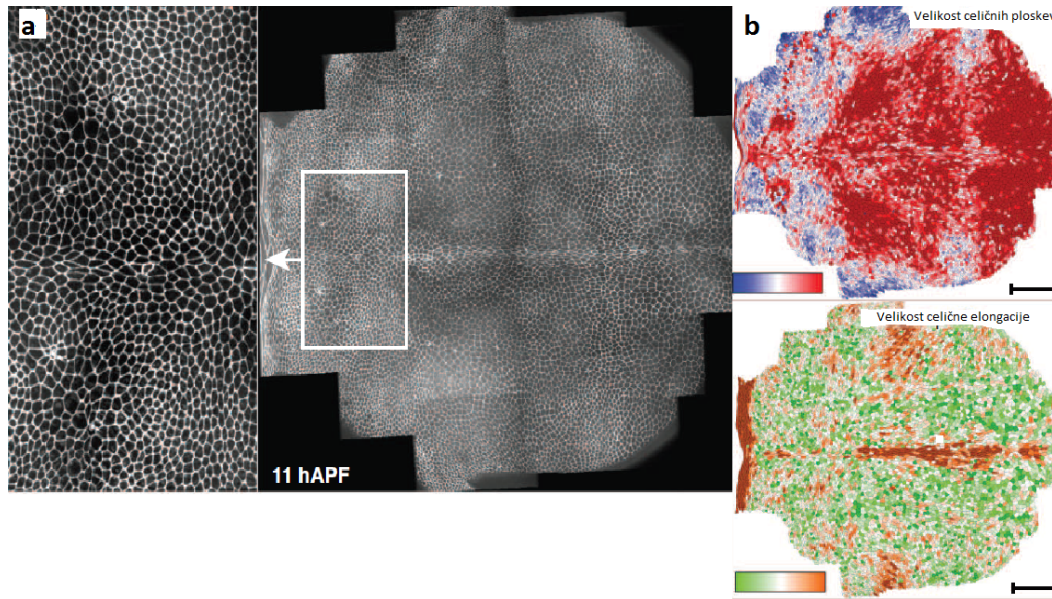
## 4.3 Lastnosti celic

Povezava med hitrostnim poljem in napetostjo leži v njuni odvisnosti od celičnih lastnosti. Ko smo definirali matematični opis hitrosti in napetosti v tkivu, ki je uporaben pri kontinuumskih problemih, lahko začnemo graditi model dinamike, v katerem bodo zajete biološke lastnosti tkiva. Aktivni celični procesi, opisani v poglavju 2, potrebujejo še fizikalni zapis.

### Izotropna deformacija celice

Adhezijske in elastične lastnosti membrane celici omogočajo spreminjanje stične površine z njenimi sosedami. Te spremembe se lahko odražajo kot sprememba celične površine ali kot strižna napetost v tkivu. Lastnosti oblike membrane zato opišemo z velikostjo površine celice  $a$  in nematskim

elongacijskim tenzorjem  $Q_{ij}$ . Definiramo ju tako, da bo  $a$  vseboval zapis o spremembi površine (izotropna deformacija),  $Q_{ij}$  pa o strižnih deformacijah brez spremembe površine tkiva (anizotropna deformacija) [3]. Slika 4 prikazuje eksperimentalno meritev  $Q_{ij}$  in  $a$  na oprsju vinske mušice.



**Slika 4.** a | Fotografija oprsja ličinke vinske mušice (desno) in približen del, označen z belim pravokotnikom (levo), izraža močno elongacijo in neenakomerno velikost celične površine. b | Zgornja shema prikazuje velikosti zgornjih celičnih ploskev z oznakami od modre ( $10 \text{ mm}^2$ ) do rdeče ( $60 \text{ mm}^2$ ). Spodnja shema prikazuje celične elongacije (definirane kot relativni razteg  $Q_{xx} = \delta x/x$  in  $Q_{yy} = \delta y/y$ ) z oznakami od zelene (0.1) do rjave (0.6) [12]. Celice so močno deformirane ob hrbtni struni, vzdolž katere ličinka raste, in na robu oprsja.

Raziščimo najprej povezavo med gradientom hitrosti  $v_{ij}$  in  $a$ . V tkivu s številsko gostoto celic  $n$  velja

$$a = \frac{1}{n}. \quad (6)$$

Kontinuitetno enačbo (3) lahko z enačbo (6) preoblikujemo v

$$-\frac{1}{a^2} \frac{\partial a}{\partial t} - \frac{1}{a^2} \frac{\partial a}{\partial x_k} v_k + \frac{1}{a} v_{kk} = \frac{1}{a} (k_d - k_i) \quad (7)$$

in nadalje v

$$v_{kk} = \frac{1}{a} \frac{da}{dt} + k_d - k_i, \quad (8)$$

pri čemer  $d/dt$  označuje smerni odvod. Vidimo, da lahko izotropni del hitrostnega gradienta opišemo s časovno spremembo  $a$  ter hitrostjo spreminjanja števila celic v tkivu.

### Anizotropna deformacija celice

Izotropna epitelna celica bi imela obliko pravilnega večkotnika, vse anizotropne lastnosti njene oblike, ki bodo povzročile strižno napetost in strižni tok, pa bo opisal tenzor  $Q_{ij}$ . Deformirana celica bo povzročila lokalno napetost v tkivu, zato  $Q_{ij}$  definiramo tako, da bodo njegove komponente sorazmerne s strižno napetostjo  $\tilde{\sigma}_{ij}$ . A ker imajo epitelna tkiva visoko efektivno viskoznost in vztrajnost, lahko med elongacijo in napetostjo pride do časovnega zamika [3].  $Q_{ij}$  tako raje definirajmo preko njegove časovne spremembe, ki se bo v tkivu odražala kot strižni tok

$$\frac{DQ_{ij}}{Dt} = \tilde{v}_{ij}, \quad (9)$$

pri čemer  $D/Dt$  predstavlja korotacijski konvektivni odvod. Ta je definiran kot

$$\frac{DU_i}{Dt} = \frac{\partial U_i}{\partial t} + v_k \frac{\partial U_i}{\partial x_k} + \omega_{ij} U_j, \quad (10)$$

pri čemer faktor  $\omega_{ij}$  predstavlja antisimetrični del strižne hitrosti iz enačbe (5).

V enačbi (10) prepoznamo za mehaniko kontinuuma značilen smerni odvod z dodatkom, ki iz časovne spremembe deformacije izloči rotacijo. Če tkivo z določeno elongacijo zasučemo okoli izbrane točke, se bodo namreč komponente  $Q_{ij}$  spremenile le zaradi zasuka koordinatnega sistema in ne zaradi dejanske deformacije celic [9].

### Polarizacija celice

Deformacija celice lahko nastane pasivno kot posledica zunanjih sil ali aktivno kot posledica anizotropnih lastnosti celice. Anizotropija zajema vse od neenakomerne razporeditve adhezijskih molekul na membrani do vzpostavitve električne polarizacije z razporeditvijo nabitih proteinov. S temi aktivnimi procesi lahko celica ustvari lokalno napetost v tkivu tudi brez elongacije.

Naj vektor  $\mathbf{p}$  označuje polarizacijo celice v dveh dimenzijah. Tedaj definiramo polarizacijski tenzor kot

$$q_{ij} = p_i p_j - \frac{1}{2} p_k p_k \delta_{ij}. \quad (11)$$

### 4.4 Topološke preureditve celic

Z anizotropno deformacijo tkiva bodo močno povezane tudi topološke preureditve, ki so kompleksen proces. Poleg spremembe elongacije  $Q_{ij}$  bodo namreč tudi preureditve povzročile celični tok. K spremembi površine tkiva ne bodo prispevale, zato si bomo podrobneje pogledali tiste, ki povzročajo strižne deformacije. Enačbo (9) prepisemo kot

$$\tilde{v}_{ij} = \frac{DQ_{ij}}{Dt} + R_{ij}, \quad (12)$$

pri čemer  $R_{ij}$  predstavlja strižno hitrost zaradi topoloških preureditev [3].

## 5. Dinamika kontinuumskega modela tkiva

V poglavju 4 so definirani napetostni tenzor  $\sigma_{ij}$ , hitrostni gradient  $v_{ij}$  in strižna hitrost zaradi topoloških preureditev  $R_{ij}$ , ki so posledica celične elongacije  $Q_{ij}$ , velikosti celice  $a$  in polarizacije celice  $q_{ij}$ . V nadaljevanju nas bodo zanimali predvsem pojavi, ki prispevajo k strižnim komponentam spremenljivk.

Po vpeljavi fizikalnih zvez med spremenljivkami si bomo pogledali uporabo kontinuumskega modela dinamike tkiva na dveh preprostih tkivih, pasivnem in prostem aktivnem. Motiviranemu bralcu za nadaljnje zglede in uporabo toplo priporočamo branje virov [3, 10], katerih izpeljave so za ta seminar na žalost preobsežne.

### 5.1 Konstitutivni relaciji

Za nadaljnje reševanje potrebujemo model odvisnosti napetosti  $\tilde{\sigma}_{ij}$  in strižne hitrosti  $R_{ij}$  od celičnih lastnosti. Predpostavimo linearni odziv napetosti na elongacijo  $Q_{ij}$  in polarizacijo  $q_{ij}$ , ki predstavlja aktivne procese v tkivu, in zapišimo zvezo med njimi kot

$$\tilde{\sigma}_{ij} = \int_{-\infty}^t \Phi_K(t-t') Q_{ij}(t') dt' + \int_{-\infty}^t \Phi_\zeta(t-t') q_{ij}(t') dt'. \quad (13)$$

Spominski jedri  $\Phi_K$  in  $\Phi_\zeta$  opisujeta časovno odvisnost odziva tkiva na elongacijo in polarizacijo. Epitelna tkiva imajo namreč visoko efektivno viskoznost in vztrajnost [3], kar povzroči zakasnelo naraščanje in sproščanje napetosti pri trenutni spremembi parametrov v materialu. Obnašajo se kot materiali s spominom, spominsko jedro pa nosi informacijo o amplitudi vpliva nekega preteklega stanja materiala na trenutno napetost, odvisno od časa, ki je od vzpostavitve preteklega stanja že preteklo. V splošnem spominsko jedro ni izotropno, v našem primeru pa predpostavimo, da so vse anizotropije tkiva zajete v parametrih  $Q_{ij}$  in  $q_{ij}$ .

Podobno kot za napetost tudi za topološke preureditve predpostavimo linearni odziv. Strižno hitrost lahko povzročita celični elongacija in polarizacija

$$R_{ij} = \int_{-\infty}^t \Phi_\tau(t-t')Q_{ij}(t')dt' + \int_{-\infty}^t \Phi_\lambda(t-t')q_{ij}(t')dt', \quad (14)$$

pri čemer smo ponovno upoštevali odziv tkiva, ki ga opisujeta spominski jedri  $\Phi_\tau$  in  $\Phi_\lambda$ .

Oblike spominskih jeder za dani material običajno ne poznamo [11]. V našem problemu so odvisna od lastnosti tkiva, približke zanje pa je mogoče oceniti iz eksperimentov.  $\Phi_\tau$  opisuje odziv preureditev v izotropnem tkivu, ko nanj delujemo s strižno napetostjo, analogija zanj so lahko mehurčki v peni.  $\Phi_\lambda$  lahko ocenimo iz določenih procesov med morfogenezo, pri katerih aktivni procesi, ki jih celice vzpostavijo s polarizacijo, povzročijo preureditve [3, 7].

## 5.2 Pasivna dinamika tkiva

Za začetek pogledjmo primer topoloških preureditev znotraj homogenega pasivnega tkiva. V njem deformacije povzročajo le zunanje sile brez aktivnih anizotropnih procesov  $q_{ij} = 0$ . Za spominska jedra predpostavimo eksponentno pojemanje z enim dominantnim relaksacijskim časom  $\tau_d$ , tako da so ostali členi jedra v primerjavi z njim zanemarljivi. Strižna hitrost zaradi topoloških preureditev iz enačbe (14) ima tako obliko

$$R_{ij} = \frac{1}{\tau} \int_{-\infty}^t \frac{1}{\tau_d} \exp\left(-\frac{t-t'}{\tau_d}\right) Q_{ij}(t')dt'. \quad (15)$$

Integral s parametrom (15) lahko odvajamo po času  $t$  in ga zapišemo v obliki diferencialne enačbe

$$\left(1 + \tau_d \frac{\partial}{\partial t}\right) R_{ij} = \frac{1}{\tau} Q_{ij}. \quad (16)$$

Enačba (16) skupaj z enačbo (12) opisuje medsebojno sklopljeno odvisnost elongacije celic in topoloških preureditev. Časovni konstanti  $\tau$  in  $\tau_d$  v enačbi (16) opisujeta odziv preureditve celic tkiva na celično elongacijo, ki je posledica delovanja zunanjih sil.  $\tau_d$  predstavlja zakasnitev preureditev glede na elongacijo (izhaja iz spominskega jedra) in tako pove nekaj o hitrosti odziva tkiva na motnje,  $\tau$  pa čas, v katerem nato tkivo relaksira napetost s preureditvami, in tako opisuje viskozne in vztrajnostne lastnosti tkiva. Časovna parametra  $\tau$  in  $\tau_d$  sta za tkiva med morfogenezo vinske mušice velikostnega reda od nekaj minut do nekaj ur [3].

Preureditve in elongacija celic sta sklopljena procesa. Kadar se tkivo hitro odzove na motnjo in so preureditve počasnejši proces ( $\tau \gg \tau_d$ ), je rezultat zares eksponentna relaksacija. Če pa preureditve potekajo hitreje od odziva na motnjo ( $\tau \ll \tau_d$ ), v tkivu prihaja do nihanja z eksponentno pojemačo amplitudo. Natančen izračun da za mejo med stanjema rezultat  $\tau_d = \tau/4$  [3].

## 5.3 Aktivna dinamika tkiva

Med morfogenezo nas zanimajo tudi aktivni procesi v tkivu, ki so posledica celične polarizacije  $q_{ij}$ . Pogledjmo primer, pri katerem so topološke preureditve posledica celičnih elongacije in polarizacije,



obe spominski jedri pa imata enak dominanten relaksacijski čas  $\tau_d$ . Enačbi (16) dodamo člen, ki predstavlja aktivne procese v tkivu

$$\left(1 + \tau_d \frac{\partial}{\partial t}\right) R_{ij} = \frac{1}{\tau} Q_{ij} + \lambda q_{ij}. \quad (17)$$

Koeficient  $\lambda$  opisuje magnitudo strižne hitrosti zaradi polarizacije celičnih struktur in je odvisen od posameznega tkiva ter eksperimentalno merljiv. Za naš problem predpostavimo tudi takojšen odziv napetosti v tkivu na elongacijo in polarizacijo, torej sta spominski jedri  $\Phi_K$  in  $\Phi_\zeta$  delta funkciji. Enačba (13) se tako poenostavi v

$$\tilde{\sigma}_{ij} = 2KQ_{ij} + \zeta q_{ij}, \quad (18)$$

pri čemer zadnji člen predstavlja napetost, ki se v tkivu vzpostavi zaradi aktivnih procesov, koeficient  $K$  pa ima vlogo anizotropnega prožnostnega modula. Deformacija tkiva zaradi aktivnih procesov je tako opisana z dvema koeficientoma,  $\lambda$ , ki opisuje topološke preureditve, in  $\zeta$ , ki opisuje aktivni nastanek napetosti v tkivu [3].

Ko rešimo enačbo (12) upoštevajoč enačbi (17) in (18) za stacionarno stanje, dobimo stacionarno strižno hitrost v tkivu

$$\tilde{v}_{ij} = \left(-\frac{\zeta}{2K\tau} + \lambda\right) q_{ij}, \quad (19)$$

ki je različna od 0 za  $(-\zeta/2K\tau + \lambda) \neq 0$ . Takrat pri opazovanju aktivnega tkiva brez vpliva zunanjih sil v stacionarnem stanju opazimo strižni tok.

Samo meritve strižnega toka pa niso dovolj, da bi lahko določili, kateri prispevek polarizacije je pomembnejši za njegov nastanek; prispevek k celičnim preureditvam ali k elongaciji celic kot posledici aktivne napetosti. Za to potrebujemo še meritve celične elongacije, ki jo za stacionarno stanje prostega tkiva izrazimo iz enačbe (18) kot

$$Q_{ij} = -\frac{\zeta}{2K} q_{ij}. \quad (20)$$

Primerjava elongacije in strižne hitrosti nam tako omogoči oceno razmerja koeficientov  $\lambda$  in  $\zeta$  za posamezno tkivo [3, 5]. Tako lahko za različna tkiva med morfogenezo določimo, ali so glavni vzrok za deformacijo topološke preureditve ali deformacije celic.

## 6. Zaključek

Morfogeneza in kasnejši razvoj tkiv sta kompleksna procesa, pri katerih je obravnava posameznih celic pretežavna. Topološke preureditve, celične delitve in smrti tkivo na videz 'utekočinijo', zato je zanj uporaben kontinuumski opis.

Pri oblikovanju modela lahko upoštevamo zunanje sile, ki delujejo na tkivo, ter različne aktivne procese celic. Z upoštevanjem različnih robnih pogojev in lastnosti tkiv nam takšni modeli pokažejo obliko celičnih tokov med morfogenezo, ki se dobro ujema z eksperimentalnimi meritvami [3].

Razumevanje aktivnih celičnih procesov, ki so vzrok deformacijam in razvoju tkiva, je ključno za razumevanje nastanka živega bitja. Z modeli dinamike tkiva lahko tako na velikostnem nivoju tkiva opravimo različne meritve, ki nam odstrejo nekaj skrivnosti izjemnega in zapletenega delovanja ene same celice.

## LITERATURA

- [1] Lecuit T., Lenne P. F. (2007). Cell surface mechanics and the control of cell shape, tissue patterns and morphogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **8**: 633-644.
- [2] Beysens D. A., Forgacs G., Glazier J. A. (2000). Cell Sorting Is Analogous to Phase Ordering in Fluids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **97**: 9467-9471.

- [3] Popović M., Nandi A., Merkel M., Etournay R., Eaton S., Julicher F., Salbreux G. (2017). Active dynamics of tissue shear flow. *New J. Phys.* **19**: 033006.
- [4] Humphrey J. D. (2003). Continuum biomechanics of soft biological tissues. *Proc. R. Soc. Lond. A.* **459**: 3-46.
- [5] Guirao B., Bellaiche Y. (2017). Biomechanics of cell rearrangements in *Drosophila*. *Curr. Opin. Cell Biol.* **48**: 113-124.
- [6] Goodrich L. V., Strutt D. (2011). Principles of planar polarity in animal development. *Development.* **138**: 1877-1892.
- [7] Blanchard G. B., Kabla A. J., Schultz N. L., Butler L. C., Sanson B., Gorfinkiel N. et al. (2009). Tissue tectonics: morphogenetic strain rates, cell shape change and intercalation. *Nat. Methods.* **6**: 458-464.
- [8] Butler L. C., Blanchard G. B., Kabla A. J., Lawrence N. J., Welchman D. P., Mahadevan L. (2009). Cell shape changes indicate a role for extrinsic tensile forces in *Drosophila* germ-band extension. *Nat. Cell Biol.* **11**: 859-864.
- [9] <https://www.continuummechanics.org/corotationalderivative.html> (dostop: 10. 2. 2020)
- [10] Jülicher F., Grill S. W., Salbreux G. (2018). Hydrodynamic theory of active matter. *Rep. Prog. Phys.* **81**: 076601.
- [11] Janno J., and Von Wolfersdorf L. (1997). Inverse Problems for Identification of Memory Kernels in Viscoelasticity. *Math. Method Appl. Sci.* **20**: 291-314.
- [12] Keller P. J. (2013). Imaging Morphogenesis: Technological Advances and Biological Insights. *Science.* **340**: 1234168.