

Spontan biologisk mønsterdannelse på basis af reaktions-diffusions mekanismer: Turing strukturer

Axel Hunding

Spontan dannelse af komplekse strukturer i biologien kan synes at stride mod sund fornuft (og 2. hovedsætning), og fænomener af denne art er ofte anvendt til at argumentere for en eller anden form for overordnet, udefra kommende, styring af levende systemer, fremfor en forklaring baseret på kemi, fysik og evolution. (Kreationisme kontra spontan skabelse). I 1952 viste matematikeren A. Turing imidlertid, at kemiske reaktions-diffusions systemer langt fra kemisk ligevægt er i stand til at opbygge stabile koncentrationsmønstre uden styring udefra.

Turings oprindelige arbejde var udført på en af verdens første hjemmelavede datamater, og der gik lang tid, før andre tog emnet op efter hans død. I slutningen af tresserne viste I. Prigogine og medarbejdere imidlertid, at Turings mekanisme er fuldt forenelig med 2. hovedsætning, og senere, i 1974, viste de tillige analytisk, at de numerisk fundne løsninger faktisk eksisterede og ikke blot var datamat artefakter. I. Prigogine fik Nobelprisen i kemi i 1977, bl. a. for sin indsats for at udbrede kendskabet til dissipative strukturer, som Turing strukturer er en del af. Turingstrukturer blev imidlertid først påvist eksperimentelt i 1989.

Hvis stabile inhomogene mønstre dannes i en celle eller en embryo, kan den opståede inhomogene koncentration af en komponent påvirke lokalt DNA (aktivering eller inhibering), således at forskellige regioner udvikler sig på hver sin måde: Høj koncentration kan tænkes at aktivere dannelse af f. eks. ben, medens lav koncentration i mellemområderne kan tænkes at hømme udvækst af lemmer. Når cellerne herved begynder at differentieres, kan de påvirke de kemiske reaktions-diffusions ligninger, hvorved et nyt mønster dannes, osv. Herved har vi et fysisk kemisk grundlag for en selvstyrende kemisk automat, der er i stand til at udvikle avancerede rumlige former på en *reproducerbar* måde. Mekanismen er tillige fuldt forenelig med genetisk mutation, og dermed evolution. Læseren vil måske derfor forstå noget af den jubel, der præger de første bøger om emnet fra Prigogines gruppe, fra starten af 1970'erne.

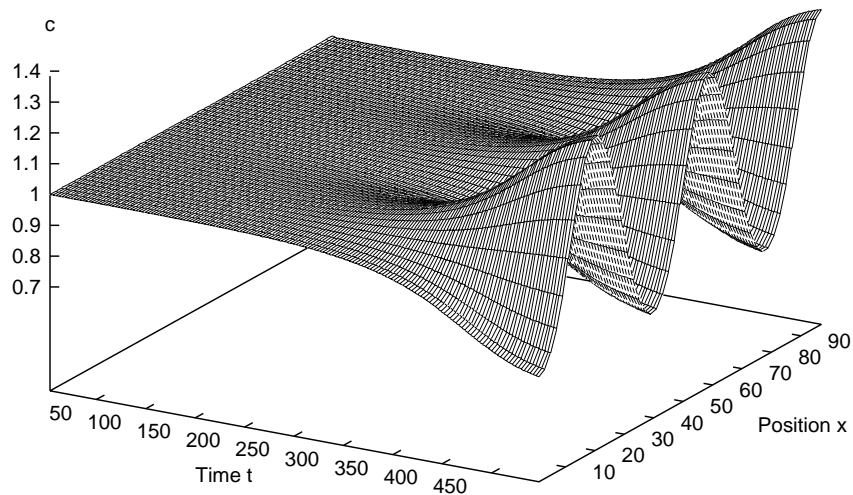


Figure 1: Spontan dannelse af stabilt koncentrationsmønster. Den normale, homogene koncentrationsafhængighed af rumkoordinaten x (flad c afhængighed af x) erstattes af et periodisk c -mønster, der har form som $\cos(x)$.

Turing strukturer dannes i autokatalytiske kemiske systemer. Biokemiske reaktioner er rige på koblede reaktioner, der giver eksponentiel (eller hurtigere) vækst. Da de kemiske reaktanter også spredes ved diffusion, får vi følgende generelle ligning til beskrivelse af et reaktions-diffusions system:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = F(\alpha, c) + D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (1)$$

Ligningen udsiger, at koncentrationen c ændrer sig i tiden, dels ved kemisk reaktion, givet ved $F(\alpha, c)$, dels ved diffusion, hvor det sidste led stammer fra Ficks 2. lov og D er diffusionskoefficienten. Det kan vises, at en enkelt kemisk komponent ikke er nok til at give Turing strukturer, men kobler man flere sammen, kan spontan mønsterdannelse finde sted, ganske simpelt ved at en enzymaktivitet ('hastighedskonstant') α vokser over en kritisk grænse: Herved bliver det oprindelige homogene system ustabil, og

en ny løsning til (1) dannes, hvor koncentrationen c varierer gennem rummet. Denne løsning kan vises at være helt stabil, den destrueres ikke af diffusion, snarere bidrager diffusionen til at opretholde dette inhomogene mønster.

En lidt forenklet forklaring på at dette er muligt kan ses af (1). Hvis F beskriver autokatalyse, kan vi betragte en enkelt sødvanlig 1. ordens reaktion, der imidlertid her giver en *voksende* eksponentialfunktion:

$$\frac{dc}{dt} = +kc \quad (2)$$

med løsningen

$$c = c_0 e^{+kt} \quad (3)$$

Her har vi udeladt diffusionsleddet i (1), som det er sødvanen i kemisk kinetik, da c alligevel normalt er uafhængig af stedet x , således at $\partial^2 c / \partial x^2$ er nul. Hvis vi imidlertid erindrer, at

$$\frac{d^2}{dx^2} \cos \lambda x = -\lambda^2 \cos \lambda x \quad (4)$$

kan vi se, at en sted-afhængighed af c af formen $c = \cos(\lambda x)$ indsat i (1) kan føre til en stationær løsning:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} &= +kc - \lambda^2 Dc \\ &= 0 \end{aligned} \quad (5)$$

for

$$k = \lambda^2 D \quad (6)$$

Den lokale eksponentielle vækst af c ophører altså ved udbalance fra diffusionsleddet, såfremt c er stedafhængig med den specielle form $\cos(\lambda x)$. I det almindelige 3 dimensionale tilfælde får man i stedet funktioner ϕ , der opfylder

$$\Delta \phi = -\lambda^2 \phi \quad (7)$$

hvor Δ er Laplaceoperatoren, dvs (7) er ekvivalent med

$$\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} = -\lambda^2 \phi \quad (8)$$

I praksis anvendes et koordinatsystem, der er velegnet for det område, der studeres, for eksempel sphæriske koordinater i et kugleformet område. Funktioner ϕ , der opfylder (7), kaldes egenfunktioner til Laplaceoperatoren. De er meget almindelige i

matematisk fysik, og der findes algoritmer til beregning af en række af de oftest forekommende. De egenfunktioner, der optræder i en kugleformet celle, er geometrisk meget beslægtede med funktioner, som læseren kender fra kvantemekanik, dvs de sædvanlige s,p,d-orbitaler.

Et problem med betingelsen (6) er, at hastighedskonstanten k skal have en speciel størrelse, for at (5) er opfyldt. Hvis man udvider diskussionen til at betragte to eller flere kemiske komponenter, kan det vises, at (6) erstattes af et *interval* for k , og det er naturligvis langt mere realistisk. I praksis betyder det, at k -værdier, der er mindre end en bestemt kritisk værdi, ikke giver anledning til dannelse af Turing strukturer, medens k -værdier, der overskrider grænsen til det tilladte interval, starter spontan mønsterdannelse i systemet.

Hvis læseren føler sig generet af ideen om spontan mønsterdannelse i kemiske systemer, kan man henvise til, at biologiske systemer bestemt ikke er isolerede systemer i termodynamisk forstand: de er tværtimod åbne kemiske systemer, langt fra ligevægt, idet de optager kemiske komponenter fra omgivelserne, og hele tiden producerer spildprodukter, der afgives. Tillige kan man erindre om, at spontan dannelse af visse former for lokal orden optræder i dagligdags situationer. Et eksempel er overgangen fra laminar til turbulent strømning, når gennemløbshastigheden fra vandhanen overskrider en bestemt kritisk værdi. Faktisk er dette fænomen matematisk meget beslægtet med dannelsen af Turing strukturer, og begge behandles med en teknik, der hedder *bifurcation theory*, hvilket vel kan oversættes til forgreningsteori.

Andre mulige forekomster af Turing strukturer i biologiske systemer er fundet i forbindelse med celledeling (mitose og cytokinese). Tidligere var det en del af konventionel visdom, at celledelingen (cytokinesen) var styret af de såkaldte centrioler, der bevæger sig til to modsatte poler i cellen, og som ser ud til at styre spindeldannelse og kromosomtransport (mitosen). Imidlertid er denne teori forladt, da det er eksperimentelt vist, at centriolerne kan undværes under processen. Centriolerne kan for eksempel destrueres med en laser, men mitose og cytokinese fortsætter uanføgt. Planteceller indeholder iøvrigt ikke centrioler. Celledelingens styring er dermed en uløst gåde.

Det er blevet foreslået, at Turing strukturer kan spille en rolle under processen. Det er således fornylig vist eksperimentelt, at der i prokaryoter er spontant opståede proteinbølger (MinD,E), der løber frem og tilbage i den stavformede celle. Proteinerne befinder sig for det meste ved polerne, og derved frigøres midten af cellen til, at andre proteiner (FtsZ) kan definere delingsplanet. De spontant opståede MinE-bølger dannes imidlertid ved hjælp af Turings mekanisme. Den mulighed foreligger, at prokaryoter og eukaryoter engang anvendte varianter af en fælles mekanisme, og det er derfor naturligt at søge efter mulige Turing systemer også i eukaryoter.

En anden mulig anvendelse af mønsterdannelse i ikke-lineære kontrolsystemer er segmentdannelsen i tidlige embryoer. En lang række organismer danner segmenter i forbindelse med aksial vækst. Måske er en sådan opdeling af den tidlige embryo en egenskab, der blev udviklet meget tidligt, måske allerede i forbindelse med den kambriske eksplosion for henved 545-495 millioner år siden. En simpel mekanisme er påvist i kyllingeembryoer. Det er vist, at kyllinge-segmentering foregår i forbindelse med en kemisk oscillator i vækstzonen. Hvis oscillationen i den enkelte celle langsomt går i stå, vil cellerne efterhånden danne et periodisk, rumligt mønster, der kan anvendes til yderligere genaktivering

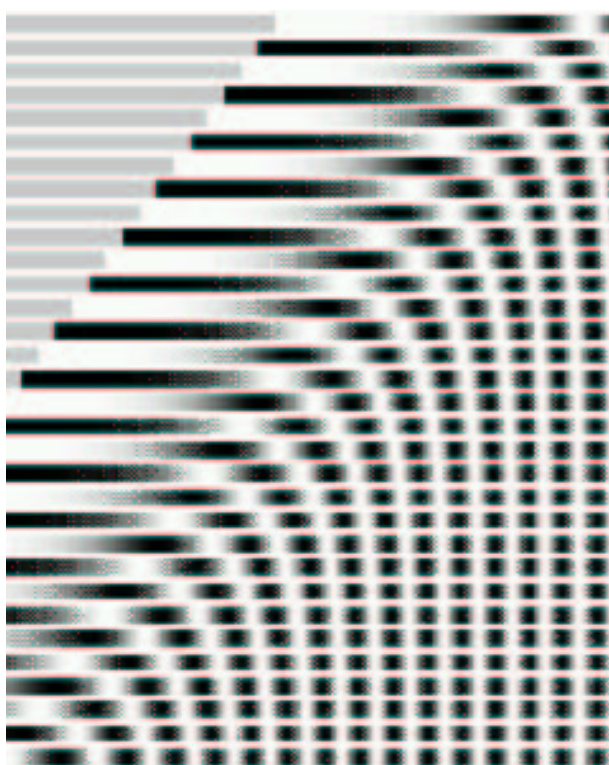


Figure 2: Segmentering under aksial vækst. Embryoen ligger vandret, tiden forøges nedad. Vækstzonen forskyder sig mod venstre (grå zone i øverste venstre hjørne). I begyndelsen oscillerer den enkelte, stationære, celle i tiden, men efterhånden går processen istå. Da cellerne pga væksten er dannet med forskellig oscillationsfase, går de også istå i forskellige faser, og det globale resultat er en rumligt periodisk opdelt embryo (nederste vandrette række af segmenter).

Som det vel fremgår er dette forskningsområde interdisciplinært, idet det sammenknytter fysisk kemi og (numerisk) matematik til forståelse af biokemiske kontrolsystemer (biokybernetik). Iøvrigt er de metoder, der anvendes til numerisk løsning af kemiske reaktion-diffusions systemer også anvendelige til studiet af andre systemer end Turing strukturer.

Der henvises iøvrigt til faget

KemiV-DB
Dynamik i biologiske kontrolsystemer

<http://theochem.ki.ku.dk/~axhun/KemiV-DB.html>

hvor der på hjemmesiden er links til rum- og tidssimuleringer af en række biokemiske, selvorganiserende systemer.

Axel Hunding
Kemisk Laboratorium III
HCØ Bygning C, rum C116
email: axhun@osc.kiku.dk
Tlf: 35 32 02 23