

Life force

Amber Dance

Nature, Vol 589, 14 January 2021 Nature, Vol 589, 14 January 2021

مطالعات روی رویان‌ها (embryos)، مانند این گورخرماهی، نقش نیرو در زیست‌شناسی را روشن کرده است.

نیروی حیات

دانشمندان درک خود را از نقش نیروهای مکانیکی در بدن، از رویان (embryo) تا فرد بالغ پیش می‌برند (امبر دنس).

ربابه لطیف*

سمنان، دانشگاه سمنان، پردیس فرزنانگان

چکیده

در ابتدا، جنین جلو یا عقب، سر و دم ندارد. یک گوی ساده از سلول‌ها است که بزودی شروع به تغییراتی می‌کند. مجموعه‌های سلولی به شکل صفحات سلولی به سبک اوریگامی تا می‌شوند و اندام‌های اولیه را می‌سازند. هیچ یک از اینها نمی‌تواند بدون نیروهایی که حیوان در حال رشد را تحت فشار قرار می‌دهند نمی‌توانند شکل یابند. حتی در حال بلوغ سلول‌های یک ارگانیسم به فشار و کشیدن - توسط یکدیگر و از طرف محیط - ادامه می‌دهند. نحوه شکل‌گیری بدن و بافت‌ها «یکی از مهم‌ترین و هنوز ناشناخته‌ترین سؤالات زمان ما» برای زیست‌شناسان است. برای دهه‌ها، زیست‌شناسان با تمرکز بر مطالعه ژن‌ها و سایر مولکول‌های زیستی بدن به کمک ابزار تجزیه و تحلیل در دسترس برای مطالعه این سیگنال‌ها، به نیروهای مکانیکی دخیل بسیار کمتر توجه کرده‌اند.

کلیدواژگان: رشد جنین، نیروهای مکانیکی، حرکات سلولی، شکل‌زایی

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: r.latif@semnan.ac.ir

در حال مطالعه جانوران کامل هستند و گاهی اوقات آنها از آنچه در بافت‌های مجزا ظاهر می‌شود، اصولی متفاوت می‌یابند. رابرت مایر^۴ زیست‌شناس تکوینی در کالج دانشگاهی لندن، می‌گوید: این مطالعات درزیوه (*in vivo*) با چالش‌های زیادی - مانند اندازه‌گیری نیروهای بسیار کوچک در بافت‌های پیچیده - روبروست، اما آنها برای درک نقش نیرو در شکل‌گیری حیات مهم هستند.

تعداد اندکی از دانشمندان مصمم شروع به پرداختن به این چالش‌ها کرده‌اند، آنها نیروهای مهمی را مشاهده کرده‌اند که از اولین مراحل رویانی تا بیماریهایی که در اواخر زندگی ایجاد می‌شوند، زیست‌شناسی را شکل می‌دهند. در نهایت، این اطلاعات ممکن است به دانشمندان کمک کند تا به راه‌های بهتری برای مشکلاتی مانند ناباروری یا سرطان دست پیدا کنند.

توماس لکوئیت^۵، زیست‌شناس تکوینی در موسسه زیست‌شناسی تکوینی ماری در فرانسه می‌گوید: «نیروها در هر جایی که شکلی باید تشکیل شود، عمل خواهند کرد».

از ابتدا قوی

قبل از اینکه رویان بتواند شکل بگیرد، باید تقارن توده تویی سلولی را بشکند. دانشمندان با درک کنترل‌های ژنتیکی و شیمیایی این فرآیند، اکنون بینش بیشتری درباره مکانیک این فرآیند به دست آورده‌اند. زیست‌شناس Jean-Léon Maître در موسسه کوری^۶ در پاریس می‌گوید: «کم کم تصویر کلی از نقش نیروهای مکانیکی در تکوین در حال ظاهر شدن است». به عنوان مثال، در هنگام ایجاد بخش‌های جلو، عقب، سر و دم در رویان پستانداران، خصوصیات فیزیکی مانند فشار مایعات و تراکم سلولی مهم است.

گروه Maître بررسی کرد که چگونه توده تویی سلولی اولیه در مراحل بسیار ابتدایی تکوین موش، یک حفره بزرگ و پر از مایع به نام حفره داخلی (*lumen*) ایجاد می‌کند. با پر شدن این حفره، سلول‌هایی که به جنین تبدیل خواهند شد در یک طرف به سمت یکدیگر فشرده می‌شوند. این اولین رویداد شکننده تقارن، تضمین می‌کند که رویان به درستی

در ابتدای تکوین، رویان فاقد بخش جلو و عقب و سر و دم است. یک کره سلولی ساده است. اما خیلی زود، توده صاف شروع به تغییر می‌کند. مایعات در وسط کره یک استخر ایجاد می‌کنند. سلول‌ها به شکل سیال روان می‌شوند تا موقعیت خود را در پیکر آینده به دست آورند. صفحات سلولی به سبک اریگامی دچار چین‌خوردگی می‌شوند و قلب، روده و مغز را می‌سازند.

هیچ‌یک از این فرایندها بدون نیروهایی که جانور در حال رشد را تحت فشار قرار داده، خم می‌کنند و شکل می‌دهند، اتفاق نمی‌افتد. حتی وقتی فرد به بلوغ برسد، سلولهای آن همچنان به فشار و کشیده شدن توسط یکدیگر و از سوی محیط پاسخ می‌دهند. امی شایر^۱، زیست‌شناس تکوینی، که در مورد ریخت‌زایی در دانشگاه راکفلر^۲ در شهر نیویورک مطالعه می‌کند، می‌گوید: هنوز هم در عصر کنونی، نحوه شکل‌گیری بدن و بافت‌ها «یکی از مهمترین مسائلی است که هنوز به درستی درک نشده است». برای دهه‌ها، زیست‌شناسان روی روش‌هایی که زن‌ها و سایر مولکول‌های زیستی بدن را شکل می‌دهند متمرکز شده‌اند، به طور عمده به این دلیل که ابزارهای مطالعه این سیگنال‌ها به راحتی در دسترس بوده و به طور پیوسته در حال بهبود است. نیروهای مکانیکی بسیار کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. خاویر تریپات^۳، زیست‌شناس مکانیکی در موسسه مهندسی زیستی کاتالونیا در بارسلونا، اسپانیا، می‌گوید: در نظر گرفتن زن‌ها و مولکول‌های زیستی به تنهایی «مانند این است که شما سعی کنید کتابی را فقط با نیمی از حروف الفبا بنویسید».

در طی ۲۰ سال گذشته، دانشمندان بیشتری به اهمیت مکانیک در مراحل مختلف تکوین اندام‌ها و موجودات زنده توجه داشته‌اند. پژوهشگران شروع به شناسایی سازوکارهایی کرده‌اند که سلولها از طریق آنها نیروها را حس می‌کنند، واکنش نشان می‌دهند و نیرو ایجاد می‌کنند. آنها این کار را با اختراع ابزارها و ترفندهای مخصوص، ترکیب لیزر و میکروبیوت، ذرات مغناطیسی و میکروسکوپ‌های خاص انجام داده‌اند. بیشتر پژوهشگران در حال کاوش سیگنال‌های مکانیکی با استفاده از سلولها یا بافت‌های کشت شده در یک ظرف هستند. اما گروه‌هایی

⁴ Roberto Mayor

⁵ Thomas Lecuit

⁶ Curie

¹ Amy Shyer

² Rockefeller

³ Xavier Trepate

در مراحل بعدی تکوین، رویان‌ها تقارن خود را به شکل دیگری بازسازی می‌کنند و سر از دم متمایز می‌شود. Otger, Campàs, زیست‌فیزیکدانان از دانشگاه کالیفرنیا، سانتا باربارا، روند رشد دم در جنین‌های گورخرماهی (*Danio rerio*) (۳) را بررسی کرد. گروه وی نیروهای درگیر در این فرآیند را با تزریق قطرات روغن حاوی نانوذرات مغناطیسی در فضاهای بین سلولی اندازه‌گیری کرد. سپس پژوهشگران از یک میدان مغناطیسی برای تغییر شکل قطرات استفاده کردند و توانستند چگونگی واکنش بافت‌ها به فشار را اندازه‌گیری کنند.

آنها دریافتند که نوک دم در حال رشد در حالتی است که فیزیکدانان آن را «مایع» می‌نامند - سلولها آزادانه حرکت می‌کنند و اگر فشار داده شوند بافت به راحتی تغییر شکل می‌دهد.

دانشمندان دریافتند با افزایش فاصله از انتهای دم، سفتی بافت بیشتر می‌شود. Campàs می‌گوید: «ما فهمیدیم که بافت سفت می‌شود، اما سازوکار آن را نفهمیدیم».

هیچ چیزی در بین سلول‌ها وجود نداشت که باعث سفتی شود - هیچ مولکولی یک ماتریکس ساختاری ایجاد نمی‌کرد - اما هنگامی که پژوهشگران فضای بین سلول‌ها را اندازه‌گیری کردند، فهمیدند که فاصله بین سلول‌ها در نوک نرم دم زیاد بوده، اما به سمت سر فاصله بین آنها کمتر است (۴). با تراکم و نزدیک شدن سلول‌ها به هم، بافت سفت می‌شود. Campàs مرحله تغییر را با دانه‌های قهوه‌ای که بسته بندی شده مقایسه می‌کند: دانه‌ها آزادانه به درون کیسه سرازیر می‌شوند، اما چنان محکم بسته‌بندی می‌شوند که کیسه پر شده مانند آجر به نظر می‌رسد.

وی قصد دارد بررسی کند که آیا این سازوکار در تشکیل سایر ساختارهای رویانی مانند جوانه‌های اندام‌های حرکتی نیز نقش دارد.

ساختن قلب و ذهن

هنگامی که طرح کلی ساختار رویان در حال تکوین مشخص شود اندام‌ها شروع به تشکیل شدن می‌کنند.

در دیواره رحم جای گیرد و همچنین کنترل می‌کند که کدام طرف رویان پشت و کدام طرف شکم باشد. آنچه مشخص نبود چگونگی ایجاد و تعیین موقعیت حفره داخلی رویان بود («فشار برای تکوین» را ببینید).

وقتی آنها از روند تکوین با جزئیات تصویربرداری کردند، تیم Maître به نکات غیر منتظره دست پیدا کرد. Maître می‌گوید: «ما این حباب‌های کوچک را دیدیم، این حباب‌های کوچک پر از آب در بین سلول‌ها تشکیل می‌شوند. آنها موقتی هستند - اگر به اندازه کافی سریع عکس نگیرید نمی‌توانید آنها را ببینید». مایع موجود در داخل این حباب‌ها از مایع اطراف رویان ناشی می‌شود (۱) که در اثر غلظت بالاتر مولکول‌های آب در خارج، مجبور به ورود می‌شود. سپس، تیم Maître مشاهده کرد که آب هر حباب، احتمالاً از فاصله بین سلول‌ها، به عقیده Maître، به داخل یک حفره داخلی بزرگ می‌ریزد.

پژوهشگران با مشاهده پروتئین‌های متصل‌کننده سلول‌ها به هم در فضای بین سلولی، چگونگی این اتفاق را تأیید کردند (۲). با ظاهر شدن حباب‌ها، به نظر می‌رسد این پروتئین‌های متصل‌کننده از هم جدا می‌شوند به طوری که سلول‌ها از هم فاصله می‌گیرند. سلول‌هایی که پروتئین متصل‌کننده کمتری دارند، آسانتر از هم جدا می‌شوند.

Maître می‌گوید، این اولین مشاهده‌ای است که نشان می‌دهد مایع تحت فشار می‌تواند با قطع پیوندهای بین سلولی، رویان را شکل دهد. چرا رویان برای ساختن خود سلول‌ها را از هم جدا می‌کند؟ وی می‌گوید: «قطعاً این فرآیند ناکارآمد و پرخطر به نظر می‌رسد». بهترین حدس او این است که این سازوکار به این دلیل تکامل نیافته است که بهترین راه حل برای حل مشکل است، بلکه به دلیل اینکه «به اندازه کافی مطلوب» است تکامل یافته است. او امیدوار است که درک بیشتر از مکانیک رویان، که توسط تیم وی روی سلول‌های انسانی در حال پژوهش است، بتواند به کلینیک‌های لقاح آزمایشگاهی کمک کند تا مشخص کند کدام رویان‌ها برای بارداری موفقیت آمیز کاشته شوند.

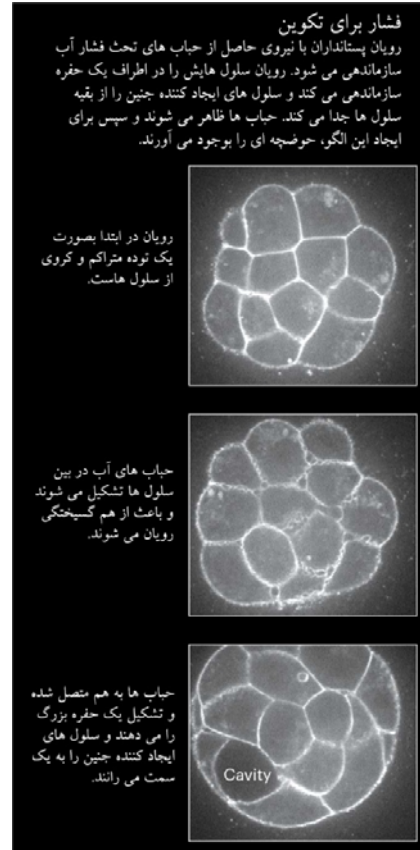
«مثل این است که شما بخواهید با نیمی از حروف الفبا کتاب بنویسید.»

سلولهای عضلانی، شناسایی شد که در طی فرایند اتصال از وسط هر سلول به حاشیه آن جابجا می‌شود. شائو ژانگ^۲ دانشجوی تحصیلات تکمیلی - که اکنون در حال آماده شدن برای پسادکتری در دانشگاه کالیفرنیا، سانفرانسیسکو است - این سوال را مطرح کرد که آیا میوزین ممکن است نیرویی ایجاد کند که سلولهای جفت شده را بکشد و اتصالات اشتباه را قطع کند.

ژانگ برای آزمایش نظریه خود، سلولهای متصل شده را با لیزر جدا کرد. سلولها از هم دور می‌شدند، مانند یک باند لاستیکی محکم که با قیچی بریده می‌شود. ساندرز می‌گوید: «ما توانستیم پس زدن زیبایی را ببینیم». اما هنگامی که گروه پژوهشی سلولهای فاقد میوزین II را جدا کرد، «هیچ اتفاقی نیفتاد». میوزین، مانند انگشتانی که یک نوار لاستیکی را می‌کشد، نیرویی را ایجاد می‌کند که باعث پارگی اتصالات سلولی می‌شود (۵). سلولهای به اشتباه متصل شده به هم، اتصالاتشان شکسته می‌شود، فرصت دیگری برای یافتن شریک مناسب خواهند داشت.

همان طور که پژوهشگران دانشگاه کمبریج، انگلیس، در رویانهای قورباغه چنگال دار *Xenopus* کشف کردند، تکثیر سلولی ساده می‌تواند سلولها را برای سازمان‌یابی مناسب نیز هدایت کند. گروه پژوهشی زیست فیزیکی دانی به نام کریستیان فرانزا^۳ از قبل می‌دانست هنگامی که چشم و مغز به هم متصل می‌شوند، نورونهای چشم آکسونهای - زائده‌های دراز نورونی برای تماس نورونها با یکدیگر - خود را در امتداد مسیری ارسال می‌کنند که توسط سفتی بافت مغز مشخص می‌شود. آکسونهای چشم بافت‌های نرمتر را به سمت هدف در مغز در حال تکوین دنبال می‌کنند (۶).

برای تعیین زمان و چگونگی شکل‌گیری این مسیر، گروه پژوهشی، میکروسکوپی مخصوص ساخت که با آن می‌توانستند فرآیند در حال انجام را در داخل بدن مشاهده کنند و همزمان سفتی بافت را با یک کاوشگر کوچک اندازه‌گیری کنند (۷). فرانزا که سرپرستی موسسه فیزیک پزشکی و مهندسی ریز بافت‌ها در دانشگاه Erlangen-Nuremberg در آلمان را نیز به عهده دارد،



تیموتی ساندرز^۱، زیست‌شناس تکوینی در دانشگاه ملی سنگاپور می‌گوید: «اساساً، ما اطلاعات ناچیزی درباره اندام‌های داخلی داریم» (او متذکر شد که دستگاه گوارش، یک مورد استثناء است).

این شروع یک تغییر است. به عنوان مثال، گروه ساندرز، تشکیل قلب در رویان‌های مگس سرکه را بررسی کرد. وقتی دو تکه بافت کنار هم قرار می‌گیرند و یک لوله را تشکیل می‌دهند که در نهایت به قلب تبدیل می‌شود، فرآیند مهمی اتفاق می‌افتد. هر قطعه شامل دو نوع سلول عضلانی قلب است. برای تکوین قلب سالم، قطعه‌ها باید درست به هم وصل شوند، سلول‌های مشابه باید به هم متصل شوند. ساندرز می‌گوید: «ما اغلب شاهد عدم انطباق بودیم که بعداً اصلاح می‌شد». «چه چیزی باعث اصلاح می‌شود؟»

معلوم شد نیرویی از درون سلولهای قلب است. پروتئینی به نام میوزین II، پروتئینی مشابه با پروتئین انقباضی

² Shaobo Zhang
³ Kristian Franze

¹ Timothy Saunders

اما سلول‌های پوست چگونه به این فشار پاسخ می‌دهند و تکثیر می‌شوند؟ زیست‌شناس سلول‌های بنیادی، Mariaceleste Aragona، که به عنوان پژوهشگر پسا دکتری در دانشگاه Libre de Bruxelles در بلژیک همراه با Cédric Blanpain کار می‌کند، به این سوال پاسخ داد. وی گلوله‌ای از هیدروژل با ویژگی انبساط خودبخودی را در زیر پوست موش قرار داد (۸). همزمان با جذب مایعات توسط هیدروژل، تا حجم نهایی ۴ میلی لیتر، پوست در اطراف آن کشیده شد. در روز اول کاشت هیدروژل، Aragona مشاهده کرد که سلول‌های بنیادی در زیر لایه خارجی پوست شروع به تکثیر می‌کنند و سلول‌هایی را تولید می‌کنند که می‌تواند به پوست جدید متمایز شود.

اما همه سلول‌های بنیادی در پاسخ به این کشش تکثیر پیدا نکردند. فقط گروهی از سلول‌های بنیادی، که قبلاً شناسایی نشده بود، شروع به تولید سلول‌های بنیادی جدید کرد. Aragona می‌گوید: «ما هنوز نمی‌دانیم چرا»؛ او اکنون در دانشگاه کپنهاگ است. Blanpain اضافه کرد که شناسایی این سیستم می‌تواند منجر به ایجاد روش‌هایی برای رشد پوست به منظور جراحی ترمیمی یا ترمیم زخم شود.

می‌گوید آنها دیدند که شیب سفتی حدود ۱۵ دقیقه قبل از رسیدن آکسون‌ها برای دنبال کردن آن ظاهر می‌شود.

چگونه شیب ایجاد می‌شود؟ مانند دم در حال تکوین گورخرماهی‌ها، بافت سفت مغز قورباغه دارای تراکم بیشتری از سلول‌ها است. هنگامی که گروه پژوهشی تقسیم سلولی را در رویان‌های در حال تکوین متوقف کرد، شیب سفتی هرگز ظاهر نشد - و آکسون‌ها نمی‌توانستند راه خود را پیدا کنند. به نظر می‌رسد بسته شدن فضا با سلول‌ها راهی سریع و موثر برای هدایت مسیرهای ارتباطی در سیستم عصبی باشد.

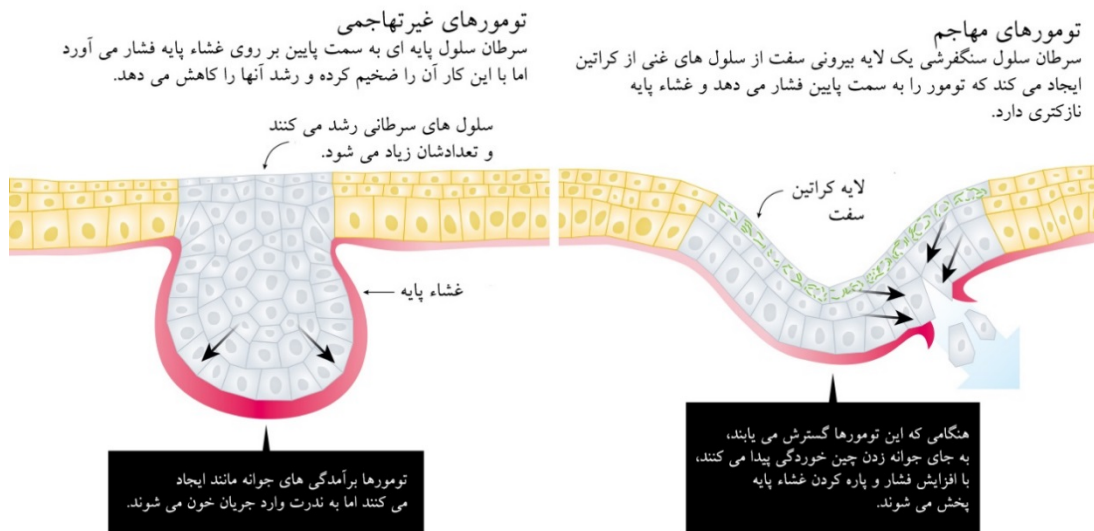
فشار مداوم

جانوران کاملاً تکوین یافته نیز در هنگام رشد و یا برای مبارزه با بیماری‌ها باید با نیروها درگیر باشند. به عنوان مثال، هنگامی که حجم بدن افزایش می‌یابد، پوست برای پوشاندن آن رشد می‌کند. جراحان برای ترمیم پستان، هنگامی که پوست بیشتری برای پوشاندن کاشت طراحی شده مورد نیاز است، از این مزیت استفاده می‌کنند. ابتدا، آنها یک «بالون» را وارد کرده و آن را به تدریج در طی چند ماه با محلول نمکی پر می‌کنند تا پوست کشیده شود، تا زمانی که پوست جدید به اندازه کافی رشد کند تا در جراحی دوم استفاده شود.

مکانیک سرطان پوست

بر اساس کار یک گروه پژوهشی در ایالات متحده، نیروهای فیزیکی می‌توانند دلیل خوش خیم بودن برخی از تومورها و گسترش پیدا کردن برخی دیگر را توضیح دهند.

نیرو →



Elaine Fuchs و Vincent Fiore زیست‌شناسان سلول‌های بنیادی با مطالعه روی پوست موش دریافتند که سرطان خوش‌خیم غشای پایه را ضخیم‌تر و نرم‌تر کرده است و در حالی که به سمت پایین فشرده می‌شود سلول‌های تومور را مانند یک دستکش در خود جای داده است. اما تومور تهاجمی غشای پایه را نازک‌تر می‌کند.

نیروی ایجاد شده از بالا به آزاد شدن تومورهای مهاجم کمک می‌کند. سرطان سلول سنگفرشی یک لایه سفت از سلول‌های پوستی تمایز یافته به نام مروارید کراتینه (keratin pearl) ایجاد می‌کند. با فشار دادن از بالا، مروارید کمک می‌کند تا تومور با پاره کردن غشای پایه‌ای نازک، مانند خروج مشت از شیشه، از آن عبور کند (۹).

Fuchs می‌گوید: قبل از این کار، پژوهشگران تصور می‌کردند که سلول‌های تمایز یافته پوست، آنهایی که دارای هویت ثابت هستند، نمی‌توانند نیروی مکانیکی تولید کنند. او می‌گوید: «به نظر من این یافته، شگفت‌انگیز است». در مرحله بعدی، Fuchs و Fiore قصد دارند چگونگی درک سلول‌ها از این نیروهای مکانیکی را مطالعه کنند و بررسی کنند که چگونه آنها نیرو را به برنامه‌ای برای بیان ژن تبدیل می‌کنند که ممکن است غشای پایه را ضخیم‌تر کند یا باعث ایجاد تمایز شود. Alan Rodrigues، زیست‌شناس تکوینی در دانشگاه راکفلر، می‌گوید این سوال که چگونه نیروها و ژن‌ها به هم پیوند خورده‌اند مهم است. این موضوع فقط به سرطان پوست مربوط نیست. او می‌گوید: «سوال مهم در مکانیک، فکر کردن به چگونگی ارتباط آن با مولکول‌ها است».

دیگران نیز در حال بررسی این ارتباط هستند. Lecuit می‌گوید: «فقط این نیست، شما می‌دانید، ژن‌ها همه کارها را انجام می‌دهند یا مکانیک همه کاره است. بحث درباره این دو موضوع در آینده جالب خواهد بود».

خصوصیات مکانیکی بافت‌ها در رشد غیر طبیعی سلول مانند سرطان نیز نقش دارند. تریپات می‌گوید: «تومورهای توپیر از بافت‌های طبیعی سفت‌ترند». به گفته وی، دلیل آن وجود شبکه تارهای رشته‌ای به نام ماتریکس خارج سلولی اضافی در اطراف سلول‌ها و همچنین سلول‌های سرطانی در حال تکثیر است.

تریپات می‌افزاید: «سفتی باعث بدخیمی سلول‌های سرطانی می‌شود» و همچنین می‌گوید که اگر دانشمندان بتوانند دلیل آن را بفهمند، ممکن است بتوانند درمان‌هایی را طراحی کنند که این خصوصیات فیزیکی را تغییر داده و خطر سرطان را کم کنند.

«ما این حباب‌های کوچک را دیدیم، این حباب‌های کوچک آب در بین سلول‌ها تشکیل می‌شوند».

در یک مطالعه مرتبط، پژوهشگران دانشگاه راکفلر نیروهای مکانیکی را شناسایی کرده‌اند که دلیل خوش‌خیم بودن برخی از سرطان‌های پوست و بدخیم بودن برخی دیگر را توضیح می‌دهد.

سلول‌های بنیادی پوست باعث ایجاد دو نوع مختلف از سرطان می‌شوند: سرطان سلول پایه‌ای، که به طرف پوست گسترش نمی‌یابد و سرطان سلول سنگفرشی مهاجم. این سلول‌های سرطانی فشاری به سمت پایین به غشاء پایه زیرین، لایه‌ای از پروتئین‌های ساختاری که لایه‌های خارجی پوست را از بافت زیرین جدا می‌کند، وارد می‌کنند.

تومور خوش‌خیم سلول پایه به ندرت غشای پایه را پاره می‌کند، اما نوع تهاجمی‌تر سرطان پوست اغلب غشاء پایه را پاره می‌کند تا به رگ‌های خونی برسد و وارد قسمت‌های دیگر بدن می‌شود («مکانیک سرطان پوست» را ببینید).

منابع

- Schliffka, M. F. et al. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.291997> (2020).
- Dumortier, J. G. et al. *Science* 365, 465–468 (2019).
- Serwane, F. et al. *Nature Methods* 14, 181–186 (2017).
- Mongera, A. et al. *Nature* 561, 401–405 (2018).
- Zhang, S., Teng, X., Toyama, Y. & Saunders, T. E. *Curr. Biol.* 30, 3364–3377 (2020).
- Koser D. E. et al. *Nature Neurosci.* 19, 1592–1598 (2016).
- Thompson, A. J. et al. *eLife* 8, e39356 (2019).
- Aragona, M. et al. *Nature* 584, 268–273 (2020).
- Fiore, V. F. et al. *Nature* 585, 433–439 (2020).