

# Sumy spójne w biologii

Agnieszka JANIĄK-OSAJCA, Zielona Góra

Pojęciem, które zrobiło ogromną karierę w matematyce w XX wieku jest pojęcie rozmaiłości. Przestrzenie lokalnie wyglądające jak przestrzeń euklidesowa okazały się bardzo przydatne i znalazły przeróżne zastosowania. Dziś bez pojęcia rozmaiłości trudno wyobrazić sobie wiele dziedzin fizyki teoretycznej, w szczególności teorię względności i kosmologię. Rozmaiłościami zaczęli interesować się także ekonomiści i biolodzy.

Nie będziemy tu wprowadzać formalnej definicji rozmaiłości różniczkowej; wystarczy nam intuicja rozmaiłości jako spójnej przestrzeni topologicznej lokalnie homeomorficznej z przestrzenią euklidesową ustalonego wymiaru (intuicja powierzchni).

Podstawowym zadaniem teorii badającej różne obiekty matematyczne jest ich klasyfikacja. Tak też jest w teorii rozmaiłości; klasyfikacja rozmaiłości z dokładnością do homeomorfizmu (lub dyfeomorfizmu, w zależności od nałożonej struktury) jest bardzo ważnym problemem tej teorii. Zadanie zostało rozwiązane w pełni w przypadku rozmaiłości jedno- i dwuwymiarowych.

Jedną z metod klasyfikacji powierzchni polega na wykorzystaniu pomysłu rozkładu każdej powierzchni na prostsze cegiełki. Tak się dobrze składa, że w przypadku dwuwymiarowym wystarczą tylko trzy podstawowe rozmaiłości: sfera, torus i płaszczyzna rzutowa. Podstawową operacją zastosowaną w tym celu, i wykorzystywaną w wielu innych sytuacjach jest operacja sumy spójnej rozmaiłości.

Intuicyjnie wygląda to tak: z jednej powierzchni, oznaczmy ją  $M_1$ , wycinamy koło, z drugiej, powierzchni, konsekwentnie oznaczamy ją  $M_2$ , wycinamy koło i skleamy powierzchnie wzdłuż brzegów wycięć, które są homeomorficzne z okręgami. W ten sposób dostajemy nową powierzchnię, nową rozmaiłość dwuwymiarową. To jest właśnie suma spójna rozmaiłości  $M_1$  i  $M_2$ , którą oznacza się  $M_1 \# M_2$  (C. Kosniowski [9]). Bardziej precyzyjnie. Niech  $M_1$  i  $M_2$  będą powierzchniami a  $K^2$  kołem (dwuwymiarową kulą) jednostkowym. Dalej niech  $\phi_1 : K^2 \rightarrow M_1$  i  $\phi_2 : K^2 \rightarrow M_2$  będą homeomorfizmami przekształcającymi koło na obrazy zawarte w odpowiednich rozmaiłościach. Wycinamy wnętrza zbiorów  $\phi(K_1)$  oraz  $\phi(K_2)$ . Następnie skleamy punkty zbioru  $\partial(M_1 \setminus \phi_1(K^2))$  oraz  $\partial(M_2 \setminus \phi_2(K^2))$  (rysunek 1). Zbiory te są homeomorficzne z okręgami, istnieje zatem wiele sposobów ich utożsamienia (por. M.V. Hirsch [7], K. Jänich [8]).

Dowodzi się że suma spójna nie zależy od wyboru kółek na powierzchniach oraz od sposobu sklejanie powierzchni (por. Munkres [10]).

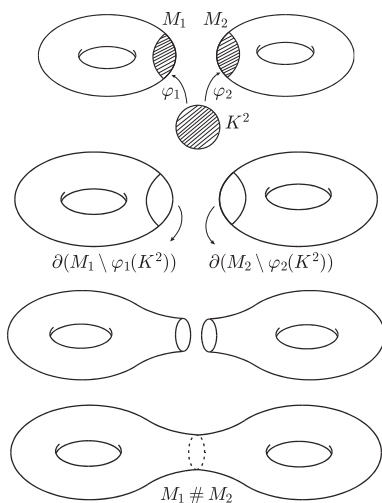
Wykorzystując pojęcie sumy spójnej, twierdzenie klasyfikacyjne dla rozmaiłości dwuwymiarowych możemy sformułować następująco:

**Twierdzenie.** *Każda dwuwymiarowa rozmaiłość zwarta i bez brzegu jest homeomorficzna albo ze sferą, albo z sumą spójną pewnej liczby torusów, albo wreszcie z sumą spójną pewnej liczby płaszczyzn rzutowych.*

Bardzo podobnie operacje sumy spójnej można zdefiniować dla rozmaiłości  $n$  wymiarowych: wycinane koła zastępujemy  $n$  wymiarowymi kulami i skleamy rozmaiłości utożsamiając odpowiednie punkty  $n - 1$  wymiarowych sfer.

Również w wyższych wymiarach wykorzystuje się operację sumy spójnej do klasyfikacji rozmaiłości. Nie ma niestety tak pełnego twierdzenia jak dla powierzchni, lecz pewne częściowe rezultaty można jednak uzyskać.

W przypadku rozmaiłości trójwymiarowych istnieje twierdzenie o rozkładzie rozmaiłości na prostsze składniki. Problem jest jednak właśnie z opisem tych



Rys. 1. Konstrukcja sumy spójnej.

„cegiełek”. Gdyby udało się je lepiej scharakteryzować, nadzieje na klasyfikację tą metodą byłyby większe. A tak, mimo iż jest rozkład i to jednoznaczny (!), to jak na razie nie ma twierdzenia klasyfikacyjnego dla różnorodności trójwymiarowych (por. R. Duda [5], Hempel [6]). Operacja sumy spójnej z powodzeniem może być wykorzystana do geometrycznej interpretacji pewnych zjawisk odległych od matematyki. Teoria powierzchni i techniki w niej stosowane dają szereg interesujących modeli dla biologii, w szczególności biologii komórki.

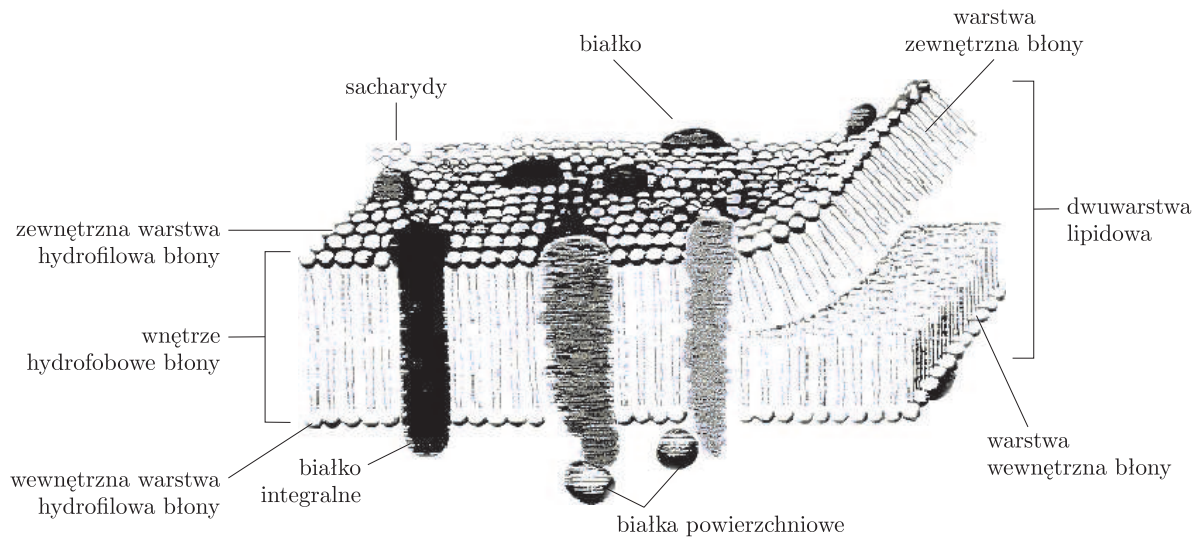
Biologiczna komórka powszechnie uważana jest za jeden z podstawowych, najbardziej elementarnych obiektów, co wcale nie oznacza, że jej budowa jest prosta. Jest to twór o bardzo skomplikowanej strukturze, często samodzielnie żyjący organizm. Fakt, że każdy organizm żywy zbudowany jest z komórek stał się prawem.

Wszystkie istoty żywe – zwierzęta, rośliny, nie wyłączając bakterii – składają się z komórek oraz z produktów ich przemiany materii. Również nowe komórki powstają przez podział z komórek już istniejących, wykazując zasadnicze podobieństwo pod względem składu chemicznego i przemiany materii do komórek macierzystych. Aktywność organizmu jako całości jest więc sumą czynności i wzajemnego współdziałania jego niezależnych jednostek komórkowych. (por. C.A. Vilee [12])

Obecnie w podręcznikach histologicznych można znaleźć informacje dotyczące około 200 wyraźnie zróżnicowanych typów komórek ludzkich. Prawidłowość funkcjonowania komórki zależy z jednej strony od utrzymania stabilności środowiska wewnątrzkomórkowego, z drugiej zaś od ciągłej wymiany substancji z otoczeniem. Spełnienie obu tych warunków możliwe jest właśnie dzięki istnieniu i funkcjonowaniu ograniczającej komórkę błony plazmatycznej nazywanej również błoną komórkową lub ogólniej biologiczną (por. G. M. Fuller [3]).

Błony biologiczne są zorganizowanymi warstwowymi układami makromolekularnymi (wielkocząsteczkowymi), złożonymi głównie z białek i lipidów (inaczej tłuszczy, zróżnicowanej grupy związków naturalnych o stosunkowo mało polarnym charakterze i słabej rozpuszczalności w wodzie) oraz powiązanych z nimi cukrów (sacharydów, węglowodanów). Błony pełnią funkcje niezbędne do utrzymania życia, a wszystko, co odbywa się wewnątrz struktur ograniczonych błonami i w samych błonach, stanowi elementy procesów życiowych. Można zatem powiedzieć, że stanowią bariery niezbędne dla zapewnienia odrębności i ciągłości procesów życiowych. Wcześniej wspomniano już, że ciało człowieka tworzy ponad 200 typów komórek, w związku z tym oczywistym jest istnienie wielu typów strukturalnych błony komórkowej. Jednak, pomimo swej różnorodności, wykazują one wiele cech wspólnych. Na przykład wchodzące w skład błony lipidy są stosunkowo małymi cząsteczkami zawierającymi reszty hydrofobowe (izolujące się od środowiska wodnego – „nie lubiące wody”) i hydrofilowe (ściśle związane ze środowiskiem wodnym – „lubiące wodę”). Ze względu na swoją specyfikę błony tworzą tzw. dwuwarstwy lipidowe stanowiące barierę dla przepływu pewnych cząsteczek. Mają również ogromny wpływ na stworzenie właściwego środowiska dla działania białek wchodzących w skład błony. Te ostatnie pośredniczą w charakterystycznych funkcjach błon jako pompy, kanały, przenośniki, receptory, transformatory energii i enzymy.

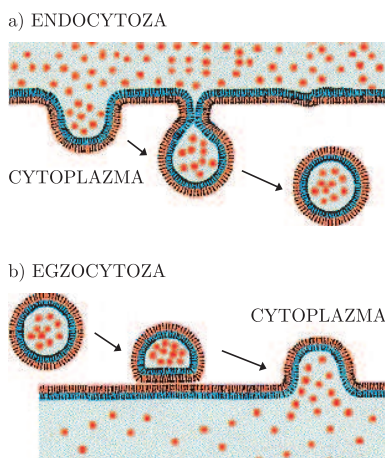
Błony komórkowe są więc wysoce wyspecjalizowanymi pośrednikami pomiędzy wnętrzem komórki a jej otoczeniem. Oddzielają one poszczególne sfery działania, zapobiegając swobodnemu mieszanii się składników różnych organelli. W przeciwnym razie ważne procesy chemiczne nie mogłyby zachodzić. Tak więc stan komórki praktycznie zależy od błony komórkowej, właściwie wypełniającej swoje funkcje pośredniczenia i przepuszczania. Zaburzenie czynności błony, na przykład rozstrojenie ładunku elektrycznego lipidów, hamuje właściwe działanie enzymów odpowiedzialnych za stan energetyczny komórki i jej odżywianie, na receptory błony komórkowej.



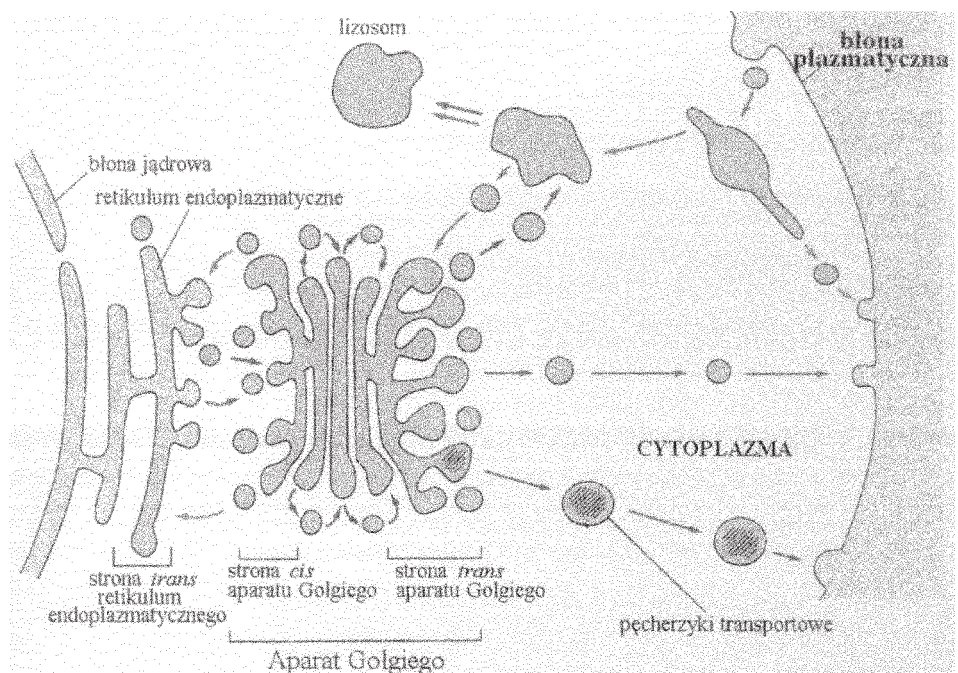
Rys. 2. Budowa błony biologicznej (por. J. Darnell i in [4])

Aby wszystkie funkcje komórki były prawidłowo spełniane, niejednokrotnie musi dochodzić do zjawiska zwanego fuzją błon biologicznych. Uważa się, że jest to zjawisko towarzyszące między innymi egzo- i endocytozie. Egzocytoza to proces polegający na fuzji pęcherzyka transportowego (błoniasty twór, wewnątrz którego znajduje się transportowany materiał) z błoną plazmatyczną, w wyniku czego substancja znajdująca się wewnątrz pęcherzyka wydostaje się na zewnątrz komórki. Endocytoza jest natomiast procesem odwrotnym, w wyniku którego następuje transport do wnętrza komórki cząstek zawieszonych w środowisku zewnętrznym komórki.

Nie są to jedyne procesy, gdzie mamy do czynienia z fuzją błon biologicznych. Wewnątrz samej komórki przepływ różnych składników odbywa się za pośrednictwem pęcherzyków transportowych, które wędrując między różnymi strukturami błoniastymi podlegają procesom fuzji.

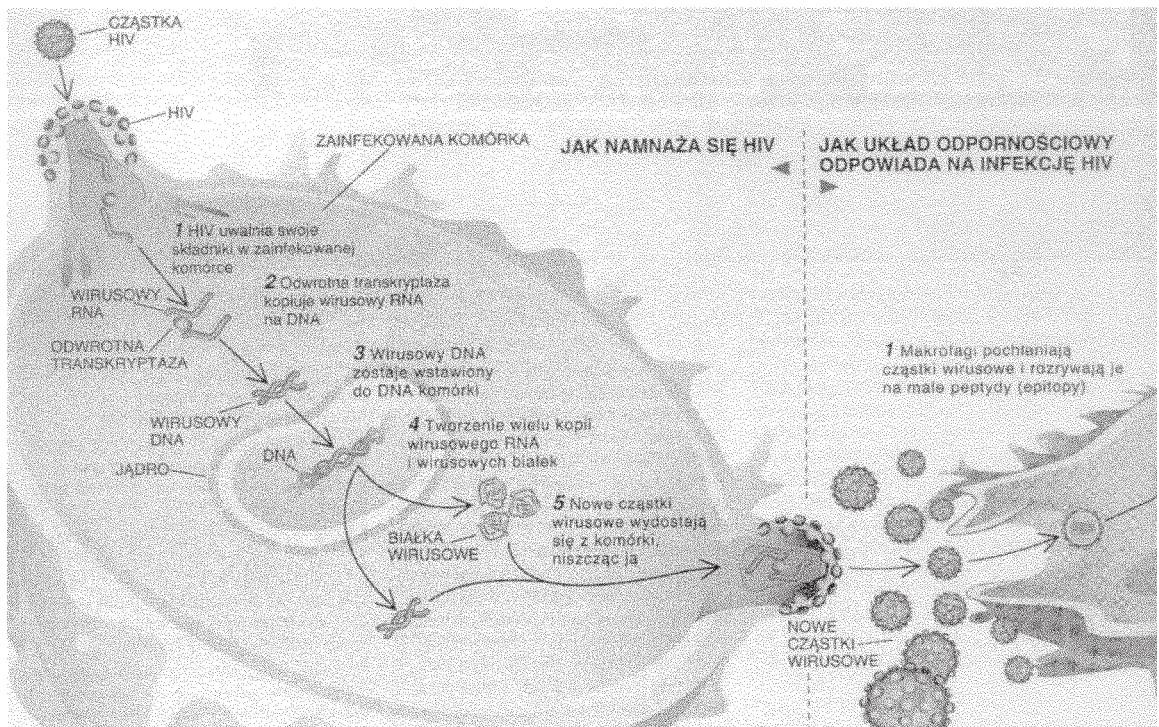


Rys. 3. Procesy a) endo- i b) egzocytozy (por. B. Alberts i in. [1]).

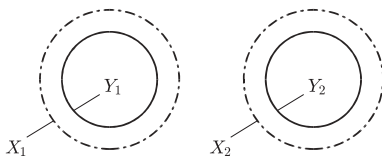


Rys. 4. Procesy transportowe w komórce (por. B. Alberts i in.[1]).

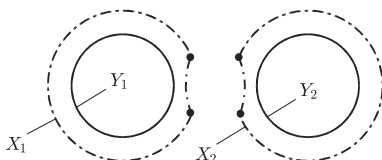
Fuzja błon biologicznych występuje również podczas wnikania wirusa HIV do komórki limfocyty T4.



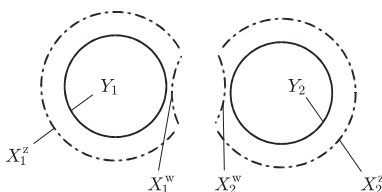
Rys. 5. Proces wnikanie rdzenia wirusa HIV do cytoplazmy limfocyty T4 poprzez fuzję błony pęcherzyka wirusowego z błoną limfocyty oraz wypęszczowywanie nowych pęcherzyków wirusowych z zainfekowanej komórki limfocyty (por. M. A. Nowak [11]).



Rys. 6. Etap pierwszy procesu fuzji:  $X_i$ ,  $i = 1, 2$  – rozmaitości modelujące warstwy zewnętrzne błon pęcherzyków przed procesem fuzji,  $Y_i$ ,  $i = 1, 2$  – odpowiednio rozmaitości modelujące warstwy wewnętrzne błon.



Rys. 7. Etap drugi procesu fuzji: widoczne odkształcenie w warstwach zewnętrznych błon stwierdzone eksperymentalnie. Kropki na rysunku obrazują okręgi, które później będą usunięte.



Rys. 8. Etap trzeci procesu fuzji:  $X_i^w$ ,  $X_i^z$ ,  $i = 1, 2$  – rozmaitości modelujące części wklęsłe i wypukłe warstw zewnętrznych błon obu pęcherzyków.

Topologiczna operacja sumy spójnej pozwala przejrzycie, choć w znacznym uproszczeniu opisać proces fuzji. W przybliżeniu błonę biologiczną można traktować jako powierzchnię względnie układ dwóch lub kilku powierzchni. Nie mamy tu do czynienia ze specjalnie wyszukanyymi powierzchniami. Ze względu jednak na co najmniej dwuwarstwową strukturę błony konieczne jest rozbitcie procesu fuzji na kilka etapów i wielokrotne zastosowanie sumy spójnej.

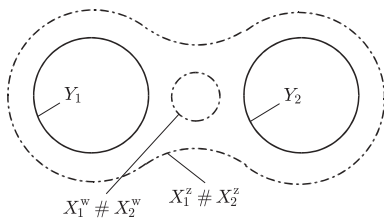
Prześledźmy to na przykładzie.

Jak już wspomnieliśmy, błonę komórkową, czy też inną błonę biologiczną, możemy przedstawić w dużym uproszczeniu jako układ dwóch sfer, zatem komórkę schematycznie opisujemy w postaci dwóch koncentrycznych sfer. Wykorzystując wyniki obserwacji i analizując eksperymenty proces fuzji rozbijamy na kilka podstawowych etapów.

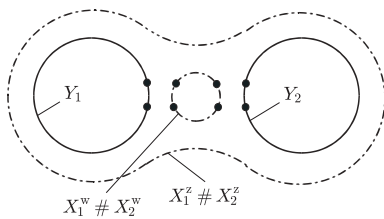
Na rysunku 6 przedstawiony jest etap pierwszy, w którym warstwy błony biologicznej pęcherzyków (tak będziemy określać wszelkie struktury biologiczne mogące ulegać procesowi fuzji) modelujemy właśnie za pomocą sfer współśrodkowych. Sfery  $X_1$  i  $X_2$  przedstawiają warstwy zewnętrzne pęcherzyków przed procesem fuzji (na rysunku zaznaczone liniami przerywanymi dla szczególnego rozróżnienia warstw zewnętrznych i wewnętrznych), natomiast sfery  $Y_1$  i  $Y_2$  odpowiednio warstwy wewnętrzne. Następnie w wyniku wzajemnego oddziaływania błon biologicznych obu pęcherzyków (w procesie tym istotną funkcję pełnią jony wapnia i niektóre fosfolipidy) następuje ich zbliżenie do siebie oraz odkształcenie sfer  $X_1$  i  $X_2$  (rysunek 7). Na tak odkształconych sferach wyróżniamy część wklęsłą (wewnętrzną)  $X_1^w$  i  $X_2^w$  oraz część wypukłą (zewnętrzną)  $X_1^z$  i  $X_2^z$ .

Częściami granicznymi tak wyodrębnionych wklęsłości i wypukłości są okręgi. Na rysunku 7 kropki prezentują okręgi, które zgodnie z definicją sumy spójnej w kolejnym etapie zostaną usunięte. Po usunięciu okręgów zewnętrzne rozmaitości rozpadają się każda na dwie składowe  $X_i^w$ ,  $X_i^z$ , gdzie  $i = 1, 2$  (rysunek 8).

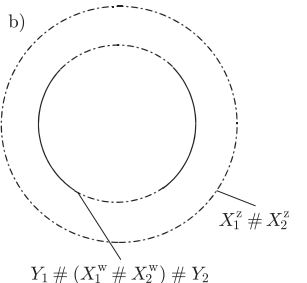
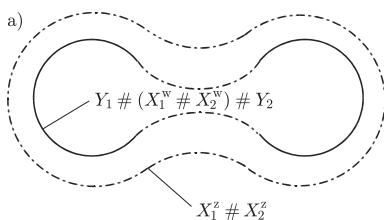
Na tak przygotowanych rozmaitościach (powierzchniach) możemy wykonać operację sumy spójnej. W jej wyniku, co pokazuje rysunek 9, otrzymujemy



Rys. 9. Etap czwarty procesu fuzji:  $X_1^z \# X_2^z$  – rozmaiłość modelująca warstwę zewnętrzną błony pęcherzyka po procesie fuzji,  $X_1^w \# X_2^w$  – rozmaiłość modelująca fazę HII powstającą podczas procesu fuzji.



Rys. 11. Etap piąty procesu fuzji:  $(X_1^z \# X_2^z)$  – rozmaiłość modelująca warstwę zewnętrzną błony pęcherzyka po procesie fuzji, Kropki na rozmaiłościach  $(X_1^w \# X_2^w)$  oraz  $Y_i$ ,  $i = 1, 2$  reprezentują okręgi do usunięcia.

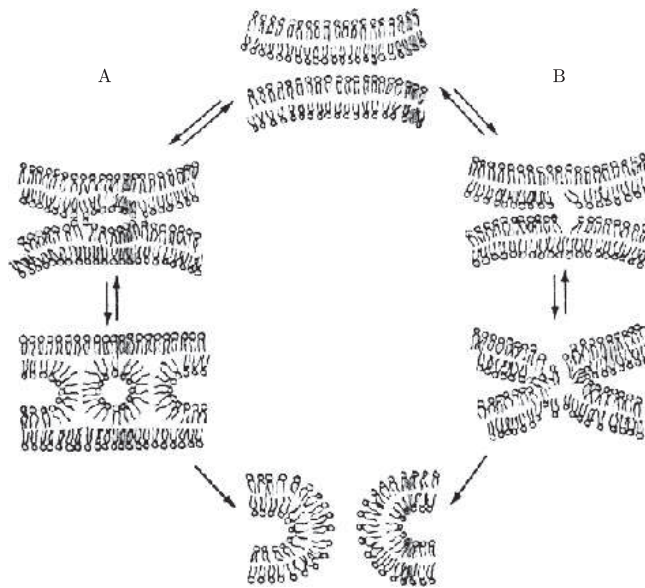


Rys. 12. Etap szósty procesu fuzji:  $(X_1^z \# X_2^z)$  – rozmaiłość modelująca warstwę zewnętrzną błony pęcherzyka po procesie fuzji,  $Y_1 \# (X_1^w \# X_2^w) \# Y_2$  – rozmaiłość modelująca warstwę wewnętrzną błony pęcherzyka po procesie fuzji.

- a) Pęcherzyk po procesie fuzji, stan możliwy do zaobserwowania w mikroskopie elektronowym.  
b) Pęcherzyk po końcowym uformowaniu.

rozmaiłość  $X_1^z \# X_2^z$  modelującą warstwę zewnętrzną pęcherzyka po procesie fuzji oraz pewną strukturę wewnętrzną modelowaną przez rozmaiłość:  $X_1^w \# X_2^w$ .

Pojawiająca się w modelu struktura wewnętrzna ma istotne znaczenie dla zrozumienia zachodzących zjawisk. Pokazuje ona bowiem, że podczas fuzji błon biologicznych tworzy się tak zwana faza heksagonalna odwrócona (oznaczana symbolem HII) – pewien charakterystyczny sposób ułożenia lipidów w wodzie. Tłumaczy to mechanizm fuzji błon biologicznych. Dotychczas bowiem postulowano dwa molekularne modele fuzji błon: pierwszy zakłada tworzenie się właśnie fazy heksagonalnej odwróconej (HII), drugi utworzenie defektu w strukturze błony biologicznej (rysunek 10).



Rys. 10. Molekularne modele fuzji błon biologicznych dwóch komórek. A – utworzenie fazy HII przez cząsteczki lipidu, B – utworzenie defektu w dwuwarstwie lipidowej błony biologicznej (por. R. Blumenthal [2]).

Następnym krokiem w modelu będzie analiza procesu fuzji warstw wewnętrznych  $Y_1, Y_2$ , oraz pęcherzyka  $(X_1^w \# X_2^w)$ . W tym celu również posłużymy się konstrukcją sumy spójnej. Na rysunku 11 widzimy powierzchnie  $Y_1$  i  $Y_2$  oraz  $(X_1^w \# X_2^w)$  z zaznaczonymi na nich punktami (reprezentującymi okręgi), które zgodnie z konstrukcją sumy spójnej musimy usunąć.

W końcowym etapie operacji sumy spójnej podlegają trzy rozmaiłości:  $Y_1$ ,  $(X_1^w \# X_2^w)$  oraz  $Y_2$  dając nam produkt finalny w postaci rozmaiłości  $Y_1 \# (X_1^w \# X_2^w) \# Y_2$  modelującej warstwę wewnętrzną pęcherzyka po procesie fuzji (rysunek 12).

Wniosek, który nasuwa się po przeanalizowaniu wyżej przedstawionego modelu jest następujący:

*W wyniku procesu fuzji dwóch struktur biologicznych część lipidów warstw zewnętrznych błon tych struktur przemieszcza się do warstwy wewnętrznej błony biologicznej struktury powstającej po zejściu fuzji.*

Jest to bardzo ważne spostrzeżenie w zaproponowanym modelu, tłumaczące przemieszczanie cząsteczek w błonie.

Można też rozważać model bardziej skomplikowany, gdzie warstw jest więcej, mechanizm fuzji wygląda wtedy podobnie, tylko liczba etapów odpowiednio wzrośnie.

Fuzja na poziomie komórkowym ma szerokie zastosowanie w genetyce. Eksperymentalnie doprowadza się do fuzji dwóch istotnie różnych komórek (co za tym idzie fuzji ich błon) w wyniku czego powstaje jedna komórka potomna. Proces taki umożliwia łączenie się komórek często bardzo odległych systematycznie, na przykład myszy i człowieka. Przy okazji doświadczeń tego typu ma miejsce również fuzja jąder komórkowych. W takim przypadku możemy mówić o procesie fuzji na poziomie struktur subkomórkowych. Wspomniane procesy mają ogromne zastosowanie w badaniach nad nowotworami. Dokładne

poznanie istoty procesu fuzji zarówno na poziomie komórkowym jak i wewnątrz samej komórki ma więc zasadnicze znaczenie dla zrozumienia procesów życiowych, a także w walce z różnymi patologiami.

#### LITERATURA

1. Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. i Watson, J.D. *Molecular biology of the cell* Garland Publishing Inc., New York 1994
2. Blumenthal, R. *Membrane fusion. Current topics in membranes and transport* (red. R.D.Klausner C.Kempf i J. van Renswoude) Academic Press, 203-254, New York 1987
3. Fuller G.M. i Shields D. *Podstawy molekularne biologii komórki* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000
4. Darnell, J., Lodish, H. i Baltimore, D. *Molecular cell biology* Scientific American Books, New York 1990
5. Duda, R. *Wprowadzenie do topologii* część I. i II. PWN, Warszawa 1986
6. Hempel, J. *3-manifolds* Annals of Math. Studies 86, Princeton University Press 1976
7. Hirsch, M.V. *Differential topology* Springer 1976
8. Jänich, K. *Topologia* PWN, Warszawa 1991
9. Kosniowski C. *Wprowadzenie do topologii algebraicznej* Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 1999
10. Munkres, J.R. *Elementary Differential Topology* Annals of Math. Studies 54, Princeton University Press Princeton 1963
11. Nowak, M.A. i McMichael, A.J. *W jaki sposób wirus HIV pokonuje układ odpornościowy* Świat Nauki 50, 44-52, 1995
12. Vilee C. A. *Biologia* PWRiL, Warszawa 1987