



Universiteit
Leiden
The Netherlands

This is life: some thoughts on self-organized structure formation in active liquids and biological systems

Hoffmann, L.A.

Citation

Hoffmann, L. A. (2023, June 29). *This is life: some thoughts on self-organized structure formation in active liquids and biological systems*. *Casimir PhD Series*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3628032>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3628032>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Als je buiten rondloopt en naar verschillende biologische systemen kijkt, vallen drie dingen meteen op: Ten eerste zijn biologische systemen ondoorgrondelijk ingewikkeld. Het lijkt onmogelijk in detail te begrijpen hoe een boom groeit of een hert loopt. Ten tweede is er een enorme diversiteit, en verschillende biologische systemen zien er extreem verschillend uit. Het uiterlijk en de beweging van een vogel en een vis hebben op het eerste gezicht niet veel overeenkomsten. Ten derde verschillen biologische organismen sterk in lengte (en tijd). Een olifant is veel groter dan een muis. Het lijkt dan bijna ondenkbaar om algemene wetten te vinden die de evolutie en dynamiek van biologische systemen in het algemeen beheersen. Toch zijn er, ondanks de enorme diversiteit, enkele overeenkomsten die enige hoop geven. Verschillende organismen bestaan bijvoorbeeld allemaal uit cellen. Meer fundamenteel zijn alle organismen onderworpen aan, en beperkt door de wetten van de fysica. Een mens moet veel meer energie besteden om te vliegen dan een vlinder. En hoewel een olifant veel groter is dan een muis, zijn ze bij vergelijking met de lengteschaal van atomen of het heelal bijna even groot.

De laatste jaren is gebleken dat deze en andere overeenkomsten voldoende zijn om alleen met een paar algemene wetten en regels een groot aantal biologische systemen te beschrijven, en dat het mogelijk is veel van de microscopische details te negeren. Dit is in de geest van een natuurkundige school die ernaar streeft een minimaal aantal wetten te identificeren die zoveel mogelijk verschillende verschijnselen beschrijven. Het doel is dan het vinden van een kleine reeks vergelijkingen waarmee de dynamiek van verschillende biologische systemen kan worden beschreven en verklaard: Hoe navigeren bacteriën door hun omgeving, hoe bewegen cellen, hoe ontwikkelen embryo's zich, hoe zwemmen vissen, hoe vliegen vogels, ...?

Om dit in de juiste context te plaatsen, kunnen we een stap terug doen en kijken naar de veel-deeltjesfysica in het algemeen. Inherent daaraan heeft men te maken met systemen waarin vele microscopische bestanddelen met elkaar interageren. Door hun interactie op microscopisch niveau kan een collectieve dynamiek op macroscopisch niveau ontstaan. Eén manier om met deze grote aantal vrijheidsgraden op microscopisch niveau om te gaan, is het gebruik van computersimulaties om elk microscopisch deeltje en zijn interacties met andere deeltjes expliciet te modelleren. Analytisch is dit echter bijna altijd onmogelijk vanwege de grote aantal vrijheidsgraden. Men zou te veel vergelijkingen tegelijk moeten oplossen. Gelukkig is het mogelijk, als we geïnteresseerd zijn in de dynamiek op macroscopisch niveau, veel aspecten op microscopisch niveau te negeren. Door middeling (coarse-graining) over vele deeltjes is het mogelijk effectieve bewegingsvergelijkingen te vinden die

het systeem op macroscopisch niveau beschrijven. Tijdens de colleges in de natuurkunde opleiding komt men deze strategie vaak tegen bij het leren over statistische natuurkunde en thermodynamica. In deze proefschrift, waarin we geïnteresseerd zijn in hoe deeltjes in de ruimte bewegen, zijn de effectieve macroscopische bewegingsvergelijkingen die we gebruiken hydrodynamische vergelijkingen zoals de beruchte (Navier-)Stokes-vergelijking. Deze vergelijking wordt gebruikt om de dynamica van vloeistoffen te beschrijven, bijvoorbeeld hoe water in een rivier stroomt of hoe lucht rond een rijdende auto stroomt. Het gaat hier echter niet om de gewone Stokes-vergelijking. Wij zijn geïnteresseerd in “levende” systemen in die zin dat elk van de microscopische deeltjes niet slechts passief reageert op externe krachten, maar in plaats daarvan zelf krachten uitoefent op zijn omgeving. De systemen die wij beschouwen evolueren dus niet “gewoon” naar hun evenwichtstoestand, maar de microscopische deeltjes zetten voortdurend energie om in krachten of beweging. Dergelijke systemen worden actief genoemd. De klassieke hydrodynamische vergelijkingen worden dan uitgebreid met deze extra buiten-evenwichtskrachten. Het algemene idee blijft hetzelfde. Met een paar (denk twee of drie) vergelijkingen kan de dynamiek van het systeem op macroscopisch niveau worden beschreven.

Op het gebied van actieve vloeistoffen zijn er twee vergelijkingen die opvallen, de Toner-Tu-vergelijkingen en de vergelijkingen van de actieve nematodynamica. Dit zijn respectievelijk twee en drie vergelijkingen (zie de Inleiding voor meer details). Belangrijk is dat de centrale vergelijking in beide gevallen een aangepaste Navier-Stokes-vergelijking is die extra termen bevat om de actieve krachten in rekening te brengen. Het verschil tussen de twee vergelijkingen is in wezen dat de Toner-Tu-vergelijkingen worden gebruikt voor systemen waarin de deeltjes niet op “relevante wijze” in een andere vloeistof zijn ingebed, terwijl de actieve nematodynamische vergelijkingen worden gebruikt als dat wel het geval is. Hier betekent “relevant” dat de vloeistof interacties bemiddelt, d.w.z. de dynamiek van de vloeistof is belangrijk, en een deeltje kan door de aanwezigheid van de vloeistof interageren met een ander deeltje op grote afstand. Zo wordt bijvoorbeeld een zwerm vogels beschreven met de Toner-Tu-vergelijkingen, omdat de vogels weliswaar vliegen (ingebed) in de lucht, maar niet met elkaar interageren door de lucht te verstoren. Een vliegende vogel verstoort de lucht nabij hem met zijn vleugels, maar een andere vogel op afstand merkt dit niet. Aan de andere kant zijn cellen ingebed in een vloeistof en wanneer zij bewegen verplaatsen zij deze vloeistof, wat andere cellen op grotere afstand wel opmerken. Nogmaals, zie de Inleiding voor een preciezere bespreking hiervan. Men kiest dus de ene of de andere vergelijking, afhankelijk van de eigenschappen van het systeem dat men wil bestuderen. Deze vergelijkingen hebben een zeer rijke dynamiek. Veel onderzoek omvat het bestuderen van dezelfde vergelijkingen (eventueel met kleine wijzigingen zoals een extra term) in verschillende omstandigheden (andere geometrie, andere randvoorwaarden, ander parameterbereik, ...), en het onderzoeken van de resulterende dynamiek. Zodra de vergelijkingen zijn opgelost en geanalyseerd voor een bepaald scenario, is er nog een laatste stap die men moet zetten om het verband te leggen tussen de abstracte vergelijkingen en het biologische systeem dat men uiteindelijk wil beschrijven. Dit is mogelijk de moeilijkste en meest controversiële stap. Namelijk het identificeren van bepaalde parameters en

grootheden in de vergelijkingen met biologische grootheden, die experimenteel kunnen worden waargenomen. Idealiter levert het oplossen van de (relatief eenvoudige) hydrodynamische vergelijkingen via dit proces inzicht op in de dynamica van veel verschillende biologische systemen, alsmede experimenteel te toetsen voorspellingen.

We beginnen in **Hoofdstuk 2** met een terugkeer naar de basis. Het is bekend dat de Toner-Tu vergelijkingen gebruikt kunnen worden om de collectieve beweging van bijvoorbeeld vogels of vissen te beschrijven. Zij kunnen worden gebruikt om aan te tonen dat een aanvankelijk ongeordend systeem van beweeglijke deeltjes zich kan organiseren tot een macroscopisch geordende toestand waarin alle deeltjes in dezelfde richting bewegen. Maar hoe gaat het systeem precies van een ongeordende toestand naar een geordende toestand, wat is de dynamiek van de tussentoestand, en is het mogelijk om precies vast te stellen wat de overgang naar orde aanstuurt? Hoofdstuk 2 gaat over deze vragen en we beantwoorden ze door een analytische en numerieke analyse van de Toner-Tu vergelijkingen te combineren met een experimenteel colloïdaal systeem. Dit experimentele systeem wordt goed beschreven door de Toner-Tu vergelijkingen en kan worden gebruikt als een handelbaar modelsysteem. Wij vinden dat bepaalde structuren, zogenaamde topologische defecten (zie de Inleiding) de overgang naar orde aansturen.

Vervolgens wordt de dynamiek van cellen en weefsels onderzocht met behulp van de actieve nematodynamische vergelijkingen. Het basisidee is dat elke cel wordt voorgesteld als een krachtdipool die krachten uitoefent op zijn omgeving. Door vele cellen te combineren, zoals in een weefsel, ontstaat een collectief gedrag dat men wil beschrijven. In **Hoofdstuk 3** wijzigen we de traditioneel gebruikte actieve nematodynamische vergelijkingen door een term toe te voegen om rekening te houden met chiraliteit. Wat als de cellen niet links-rechts symmetrisch zijn maar eigenlijk chiraal, dat wil zeggen dat de krachten die ze op hun omgeving uitoefenen niet spiegelsymmetrisch zijn. Wij onderzoeken hoe het opnemen van dit effect een aantal bekende verschijnselen van de klassieke actieve nematodynamica verandert, namelijk de beweging van half-integer defecten en de spontane stroomovergang.

Er zijn namelijk steeds meer aanwijzingen dat sommige soorten cellen chiraal zijn (dat wil zeggen dat in de natuur alleen cellen van een bepaalde chiraliteit voorkomen), en dat deze chiraliteit cruciaal is, bijvoorbeeld tijdens de ontwikkeling van drosophila-embryo's om de juiste uiteindelijke vorm te bereiken. Ervan uitgaande dat cellen chiraal zijn, zouden deze processen kunnen worden verklaard door modellen te ontwikkelen zoals die welke zijn afgeleid in Hoofdstuk 3. Een ander probleem is echter de vraag hoe chiraliteit in cellen zich überhaupt heeft ontwikkeld. Dat wil zeggen, wat is het mechanisme dat evolutionair de ene chiraliteit boven de andere bevoordeelde. Is het puur toeval of heeft de ene chiraliteit voordelen boven de andere? **Hoofdstuk 4** bevat een eenvoudig model dat wij hebben ontwikkeld om te verklaren hoe chiraliteit in bepaalde cellen of bacteriën kan zijn geëvolueerd. Het idee is dat vanuit een begintoestand waarin zowel links- als rechts-chirale deeltjes aanwezig waren, na verloop van tijd een van de twee uitstierf. Na verloop van tijd bevat het hele systeem dus nog maar deeltjes van één chiraliteit.

Na deze korte omweg keren we terug naar het onderzoek van de dynamiek van cellen en weefsels. De resterende hoofdstukken gaan over het begrijpen van morfo-

genese, dat wil zeggen het proces van vormvorming tijdens de groei van weefsels en organismen. Bijvoorbeeld, hoe krijgt een aanvankelijk bolvormig menselijk embryo benen en armen? In plaats van de details voor een enkel organisme te begrijpen, zijn wij geïnteresseerd in het blootleggen van algemene wetten en principes die een uitgangspunt kunnen zijn voor het beantwoorden van deze vraag. Opnieuw gebruiken we actieve nematodynamica als de vergelijkingen om de weefseldynamiek te modelleren. Maar terwijl we in de vorige hoofdstukken vergelijkingen oplosten in de vlakke, tweedimensionale ruimte, onderzoeken we deze vergelijkingen nu bovenop een tweedimensionaal elastisch oppervlak. Dit oppervlak mag zodanig vervormen dat de actieve krachten in principe het oppervlak zouden kunnen vervormen en zelf vormen zouden kunnen creëren. Dit kan gebruikt worden als een eerste eenvoudig model om sommige morfogenetische processen te verklaren. In **Hoofdstuk 5** ontwikkelen wij het model voor een actief vloeibaar kristal gekoppeld aan een elastisch oppervlak. Vervolgens onderzoeken we hoe een aanvankelijk vlakke schijf onstabiel kan worden door de aanwezigheid van actieve krachten. Als deze krachten voldoende sterk zijn, kunnen ze de schijf vervormen tot een uitsteeksel. Wij analyseren deze instabiliteit zowel analytisch als met simulaties, en leggen een verband met enkele recente experimentele waarnemingen. In het verlengde van dit onderzoek beschouwen wij een oppervlak dat aanvankelijk bolvormig is, niet vlak. Dit staat dicht bij de bolvormige embryo's die vaak in de natuur worden waargenomen. De resultaten van dit onderzoek worden gepresenteerd in **Hoofdstuk 6**. Wij vinden een aantal verschillende dynamische regimes, afhankelijk van de symmetrie van de beschouwde microscopische deeltjes en het teken en de grootte van de actieve kracht. In sommige gevallen vinden we opnieuw de vorming van uitsteeksel, terwijl we in andere gevallen het tegenovergestelde vinden, namelijk de afplatting van de bol. Tenslotte wordt in **Hoofdstuk 7** een gedetailleerde afleiding gegeven van de vergelijkingen die in de twee voorgaande hoofdstukken zijn gebruikt. Vanwege de lengte van de afleiding presenteren wij deze als een apart hoofdstuk, en niet slechts als een aanhangsel van een van de voorgaande hoofdstukken. Verder presenteren we enkele voorlopige resultaten die de resultaten van Hoofdstuk 5 uitbreiden en veralgemenen. In de Hoofdstukken 5-7 ontwikkelen we dus zowel een analytisch als een computationeel model dat kan worden gebruikt als uitgangspunt om enkele aspecten van vormontwikkeling in organismen te begrijpen en dat enkele aspecten van morfogenese belicht.