

## 细胞是有组织的

(重庆大学 刘如川、陈果、刘雳宇 编译自 Matthew R Francis. *Physics World*, 2017, (9): 34)

设想下，当你匆忙间抓起最新一期 *Physics World* 时，划伤了手。这并不严重，但如果免疫系统正常，你的身体将会在微观组织上做出惊人壮举：评估感染造成的损害和威胁，将防卫细胞发送到现场，以清理侵入性细菌并密封伤口。几天后，皮肤和血管自己修复了。

当然这一过程并不涉及思维和大脑。相反，大尺度上的图案源于小尺度上细胞与其邻居相互作用。这正是“自组织”的关键，在人类免疫系统、蝗虫群、雪花中的水分子或磁性材料中的电子，这些不同系统中都会出现。

因而，这主要依赖于物理学：直接研究细胞层面的物理相互作用，或者使用物理理论模型来了解生物系统中出现的行为。同时也需跨学科，如物理学家、计算机科学家、生物学家、数学家和医生等共同协作。

美国德克萨斯州莱斯大学生物工程教授赫伯特·莱文 (Herbert Levine) 说：“物理学定义了事物如何相互作用；生物学则定义了哪些进化所选择的相互作用有真正实现所需功能的能力。”了解细胞自组织是掌握机体功能的关键，包括免疫系统反应、癌症、自身免疫性疾病及与功能缺失相关的其他疾病。

虽然好奇心已使生物自组织的研究魅力无限，但其在医学应用上的重要性更使之极为迫切。正如苏格兰数学家亚历山大·安德森 (Alexander Anderson) 所说，他们重点专

注于用数学计算模型和物理定律来定义和理解癌症如何演化和发展及应对治疗。解决这些问题需要一系列专业知识，所以安德森在美国佛罗里达州的莫菲特癌症中心运行的部门，包括了计算机科学家、物理学家和数学家。

莱斯大学生物工程教授阿米纳·库布 (Amina Qutub) 则更多关注图论和机器学习，以了解细胞如何自我组织。图论可以描述固体或其他事物中原子的可能网络，无需直接涉及相关的力。类似地，机器学习使计算机能够学习和预测，而不用对蛋白质间各相互作用建模。库布说：“我们正在试图找出的是使细胞癌化或保持健康的重要特性。”

### 组织层次

生物学中的物理和数学模型都在不同程度上将对象抽象化。由水分子到雪花无需智能，而是依赖于普通的分子间力、温度和压力。细胞比水分子更复杂，但它们并不更聪明——区别仅在于它们彼此及与环境相互作用的方式。

无论研究磁力还是癌症，都可以将重点放在细胞或电子层面上的个体相互作用上，或者可以观察这些相互作用产生的较大规模行为。而目标是找到一个数学模型——尽可能简单地再现这些行为，并去除无关细节。例如，研究原子间成键和气体热力学是不同的。后者源于前者，但无需知道原子间力的每个细节，就可描述温度、密度和压力

之间的关系。

科研人员，包括莱文，试图找出控制细胞及分子的物理相互作用。这类似于凝聚态物理中的“第一性原理”计算——使用量子力学方程来推导材料的性质。安德森则使用另一种称为“代理人基系统”的方法，类似统计力学——像对待系综中的粒子一样处理细胞。他说：“规则驱使小代理人的行为，然后出现整体上的现象。”足够抽象或普适的模型可以应用于极其不同的系统。例如，最初提出用于描述铁磁性的统计力学理论，波特模型，现在正广泛用于物理、化学和生物学中的相变——包括从随机配置到细胞结构性生长的过渡。

然而，几乎还未有用物理学方程直接尝试对生物系统进行建模。相反，研究人员使用机器学习和数

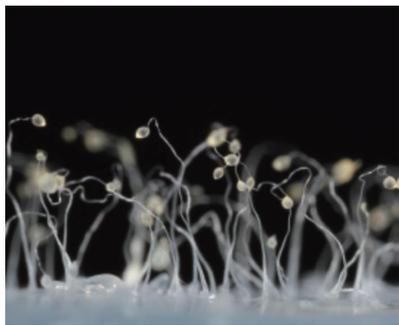


图1 简单粘液。盘基网柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 是一种单细胞的变形虫，与其近邻共同组成一个能够移动的群体。它们有时被混淆地称为“粘液模具”，即使它们与模具不相关。赫伯特·莱文和其他物理学家研究它们是因为它们是微观组织的一个比较简单的例子

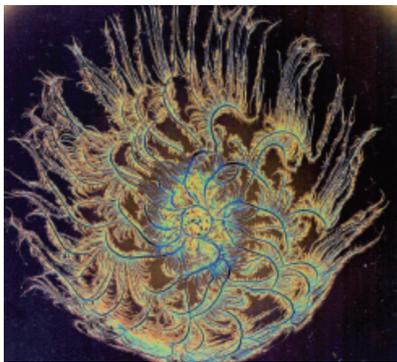


图2 集体思维。以色列物理学家 Eshel Ben-Jacob 研究了生物系统如何自我组织以应对刺激。他的想法目前正在应用于开发新的癌症治疗方法。图中是自组织细菌菌落的例子，它们能应对有限的营养和不适宜的表面

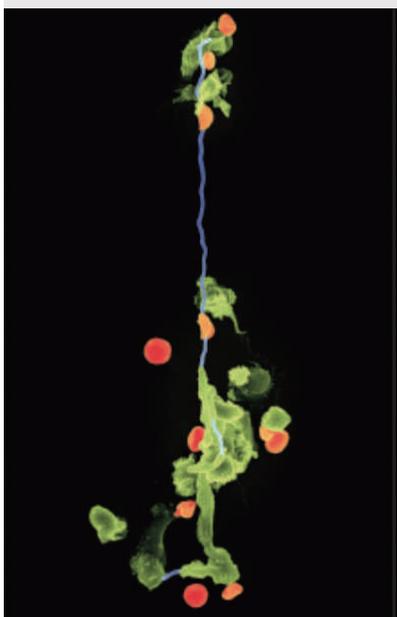


图3 类变形虫。中性粒细胞(绿色), 红细胞(红色)和炭疽细菌(蓝色)的彩色扫描电子显微镜照片。嗜中性粒细胞是一起工作的白细胞, 来吞食入侵细菌并试图摧毁它们

学, 包括图论, 描述了自组织的细胞网络。

### 细胞信号

在细胞的尺度上, 分子间的力量非常强大, 除非运动中的细胞给

力, 否则它们往往会停滞不前。而环境也会影响通信。一个细胞弹出一波分子, 随机地反弹, 最终扩散到周围的介质中。莱文说: “如果你想通过走在街上闻出一个好餐馆, 这正如同微生物所为。这个信号正像厨房发出的分子云一样传播, 你所要做的就是找到源头。”

但其波动特征与声光波在宏观尺度上是不同的。这些分子扩散波并非线性地组合——非相互交叉或长途旅行, 而是相互停止, 形成边界, 从而减少串扰和多余的信息。剩下少量的分子, 更容易辨识来源方向。

莱文说: “这样物理问题归结于了解集体分泌所有这些化学物质如何产生图案。细胞群是这样做的: 每个细胞只是响应局部信号和结构, 但净效果是创建化学路线图。”在人(或其他动物)身体内, 这些路线图非常复杂。因此, 莱文和其他研究者观测相对简单的单细胞生物——盘基网柄菌。这些自由生活的交际变形虫, 有时通过使用特定化学信号彼此定位, 以相互协调, 从而形成单个鼻涕虫的样子。然后, 这个群体可以爬到一个新的位置, 在那里重新分解成独立的变形虫。其他类型的细胞则采取不同的群策略。例如, 免疫系统细胞(嗜中性粒细胞)在检测细菌入侵时发出增援信号。

### 当自组织出问题

自组织行为包括知道何时停止。人体不断地替换大多数组织中的细胞, 让现有的细胞分裂——但次数有限。若细胞不死亡并继续繁殖, 结果就是癌症——这种过度简化是自组织出现的一种错误。癌症

自组织行为还包括, 劫持正常组织为癌细胞生长。“它们有自己的血液和营养供应,” 库布说, “除了伤口愈合以外, 健康细胞在大多数情况下似乎没有这种能力。”

癌症并非单一疾病, 而有许多不同成因, 但都具有共同特征。“如果有一个癌症的基本理论或至少癌症生物学, 那会是什么?” 安德森问道。“在某种意义上, 它归结为进化。”如果将癌症视为一个复杂的演化系统, 则选择方程或模型方法时, 观测的尺度就真很重要了。如细胞水平——个体癌细胞间及与周围的健康组织如何相互作用; 或者群体水平, 如, 可以观察系统中多少细胞死亡或以其他方式响应治疗, 来对癌细胞如何应对治疗建模。显然, 这中间物理少不了。

### 从电脑到化疗

无论是由好奇心驱动, 还是挽救生命, 细胞自组织中的物理研究领域, 虽古老却正蓬勃发展。计算机和算法的突飞猛进使许多早期的简化变为多余: 新模型可以更接近真实地描述生物系统。当不能对生物体直接实验时, 这就绝对必要了。“什么控制着单一细胞和团体多个细胞的命运呢?” 库布问。“这些是计算建模可以帮助解决的问题。”

对于安德森来说, 生物物理学的大方向是挽救生命, 改善医疗。他相信这只能由学科交叉来实现。因此, 他甚至将团队从苏格兰东海岸的数学系搬到了佛罗里达州的一个癌症中心。“我真的相信,” 安德森说, “多学科的团队设计是癌症研究的未来, 也是如何治疗癌症的未来。”