



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Multiscale mathematical biology of cell-extracellular matrix interactions during morphogenesis**

Rens, E.G.

### **Citation**

Rens, E. G. (2018, June 27). *Multiscale mathematical biology of cell-extracellular matrix interactions during morphogenesis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/62863>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/62863>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/62863> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Rens, Lisanne

**Title:** Multiscale mathematical biology of cell-extracellular matrix interactions during morphogenesis

**Date:** 2018-06-27

## Samenvatting

Gedurende de groei van een organisme, van een bevruchte eicel tot aan een volgroeid organisme, zijn cellen aan het delen, differentiëren en migreren ze als collectief om zodanig op de juiste plek en op het juiste tijdstip in het lichaam weefsels te ontwikkelen. Tijdens het leven van een organisme veranderen weefsels door ziektes of passen zich aan op veranderde omgevingsfactoren. Om effectieve behandelingen te ontwikkelen voor geboortefwijkingen en ziektes is het van belang om goed te begrijpen welke mechanismen ten grondslag liggen aan morfogenese, het vormen van weefsels. De extracellulaire matrix, een fibreus en gelachtig netwerk van eiwitten dat cellen in weefsels omringt, speelt een grote rol in morfogenese. Door krachten uit te oefenen op deze matrix kunnen cellen de mechanische eigenschappen van de matrix, zoals de stijfheid van de matrix, aanvoelen. De cellen reageren vervolgens op de stijfheid van de matrix door van vorm te veranderen en hun migratie aan te passen. Daarnaast kunnen cellen de matrix ook lokaal stijfer maken door er aan te trekken en op deze manier met naburige cellen communiceren. Deze mechanismen zorgen ervoor dat de stijfheid van de matrix de organisatie van cellen en weefsel beïnvloedt. Een andere manier waarop cellen met elkaar via de matrix kunnen communiceren is door het vormen van chemische gradiënten. Chemische stoffen beïnvloeden namelijk signaleringsnetwerken binnen de cel en het gedrag van de cellen. Het doel van dit proefschrift is om beter te begrijpen hoe cellen en weefsels zich aanpassen aan de stijfheid van de matrix en spanningen in de matrix. In hoofdstuk 2 tot en met 4 ontwikkel ik multischaal mathematische modellen die beschrijven hoe cellen krachten uitoefenen op de matrix en hier vervolgens op reageren. In hoofdstuk 5 en 6 focus ik me op op cel-celcommunicatie door middel van eiwitgradiënten in de extracellulaire matrix.

In hoofdstuk 2 introduceer ik een uitbreiding van het cellular Potts model, een model dat veelal gebruikt wordt om de vorm en beweging van cellen te simuleren. Dit model koppel ik met een eindig-elementenmodel dat de extracellulaire matrix beschrijft. In dit gekoppelde model gebruik ik de vorm van de cel om de krachten te bepalen die de cel op de matrix uitoefent, waarna ik met het eindig-elementenmodel de resulterende rek in de matrix uitrekenen. Deze rek wordt teruggekoppeld op het cellular Potts model; ik neem aan dat cellen bewegen richting hogere matrix rek. Ik gebruik dit model om experimentele observaties van angiogenese op flexibele gellen te verklaren. Doordat cellen in ons model met elkaar communiceren via rek in de matrix kunnen de cellen bloedvaatachtige netwerken vormen op een matrix als deze niet te stijf en niet te

zacht is. De dynamica van het vormen van dit soort netwerken komt overeen met de experimentele observaties van endotheelcellen op flexibele collageengels. Het model suggereert dat dit mechanisme ook voldoet om cellen te laten spruiten uit een rond aggregaat van cellen, overeenkomstig met spruiten in angiogenese-experimenten. Dit model suggereert dat cellen lokaal met elkaar op één lijn gaan liggen en vervolgens netwerken of spruiten kunnen vormen door te reageren op de rek die naburige cellen in de matrix genereren.

In hoofdstuk 3 breid ik dit model uit om te onderzoeken hoe cellen reageren op statische georiënteerde rek in de matrix. In experimenten in het laboratorium oriënteren en rekken cellen zich uit parallel aan de statische rek. Onze modelresultaten suggereren dat wanneer een cel een kracht uitoefent op de matrix, deze zich beter kan oriënteren langs de rek in vergelijking met cellen die de matrix niet oprekken. Daarnaast vormen gesimuleerde cellen die met elkaar communiceren door de matrix lokaal op te rekken slierten van cellen vormen langs de statische rek. Het vormen van zulke slierten hangt af van de dichtheid van de celpopulatie en de adhesie tussen cellen. Deze modelvoorspelling zou kunnen verklaren waarom fibroblasten wel slierten vormen terwijl in experimenten met endotheel cellen met lagere cel-celadhesie en met een hogere populatiedensiteit geen slierten worden gevormd. Dit model suggereert dat doordat cellen krachten uitoefenen op de matrix, ze lokaal de statische rek kunnen versterken, wat er voor zorgt dat cellen met elkaar op één lijn gaan liggen en daardoor slierten van cellen langs de statische rek kunnen vormen.

In hoofdstuk 4 voeg ik dynamica op een moleculair niveau toe aan ons gekoppelde cellular Potts - eindig-elementenmodel. Op deze manier probeer ik beter te begrijpen hoe individuele cellen reageren op de stijfheid van de matrix. Mijn doel is om de volgende drie celgedragingen te verklaren: (1) het oppervlakte van de cel op de matrix neemt toe met de stijfheid van de matrix, (2) cellen worden langwerpiger op een matrix als deze niet te zacht en niet te stijf is, (3) cellen bewegen zich in de richting van stijvere delen van de matrix (durotaxis). Cellen voelen de matrix door te trekken aan focale adhesies, grote molecuulcomplexen die de cel met de matrix verbinden. Experimentele studies laten zien dat focale adhesies groter en stabiel zijn op stijvere matrixen. Ik modelleer focale adhesies als complexen van cel-matrix integrineverbindingen. Deze integrines gedragen zich als zogenaamde “catch-bonds”: verbindingen die sterker worden naarmate er meer kracht op komt te staan. Ik neem aan dat (1) cellen een kracht uitoefenen op de focale adhesies, (2) dat deze kracht sneller wordt opgebouwd op een stijvere matrix en (3) dat de cel-matrixverbinding via focale adhesies minder waarschijnlijk breekt wanneer de focale adhesie groter is. In dit model bouwen cellen op stijvere matrixen sneller een kracht op, waardoor de focale adhesies groeien en de cel-matrixverbinding vergroot wat er voor zorgt dat de cel zich kan uitspreiden over de matrix. We weten van bepaalde anderen moleculen in focale adhesies dat wanneer deze uitgerekt worden, er bepaalde bindingsplekken blootgelegd worden waar nieuwe moleculen zich aan kunnen binden die vervolgens de cel-matrixbinding weer versterken. Om dit proces te modelleren neem ik aan dat de rek in de matrix de

cel-matrixbinding via focale adhesies nog meer versterkt. Dit extra mechanisme zorgt er voor dat cellen in ons model langwerpiger worden als de matrix niet te zacht of niet te stijf is. Naast dat dit model de vorm van de cel als functie van matrix-stijfheid goed beschrijft, kan het ook durotaxie reproduceren. Dit meer gedetailleerde model kan dus drie algemene celgedragingen als reactie op matrix stijfheid verklaren op basis van dynamica van adhesiemoleculen.

In hoofdstuk 5 verleg ik mijn onze focus naar de formatie van eiwitgradiënten in de extracellulaire matrix. In dit hoofdstuk bestudeer ik de formatie van de gradiënt van het eiwit Spaw die de differentiëring tussen links en rechts in zebrafish embryo's reguleert. Een zebrafish mutant die een tekort aan het eiwit FurinA heeft vertoont hier afwijkingen in. Gebaseerd op experimentele observaties ontwikkel ik een ééndimensionaal model dat de dynamica van Spaw in een set van differentiaalvergelijkingen beschrijft. Dit model gebruik ik om beter te begrijpen hoe FurinA de formatie van de gradiënt van Spaw reguleert. Ik modelleer dat Spaw in de extracellulaire ruimte de productie van Spaw binnen de cellen aanzet. Daarnaast bevordert FurinA het klieven van Spaw naar zijn gematureerde vorm. Deze gematureerde vorm kan vervolgens door de cel afgegeven worden aan de extracellulaire ruimte. Dit model reproduceert de experimentele observatie waarin hogere concentraties van FurinA de snelheid en reikwijdte van de Spaw-gradiënt vergroot. Hiermee wordt de hypothese dat FurinA, door het klieven van Spaw, de gradiënt van Spaw in de extracellulaire ruimte kan reguleren gevalideerd.

In hoofdstuk 6 bestudeer ik hoe een chemisch signaleringsmolecuul het vertakken van weefsels kan aansturen. Ik breid een cellular Potts model uit met een differentiaalvergelijking dat het afgeven van een signaleringsmolecuul van de cellen naar de extracellulaire ruimte beschrijft. Vervolgens diffundeert en breekt dat eiwit af in de extracellulaire ruimte. Ik neem aan dat dit signaleringsmolecuul de beweging van cellen onderdrukt. Deze aanname is gebaseerd op experimentele observaties van een bepaald signaleringsmolecuul in de borstklier. Op basis van modelresultaten stel ik voor dat dit mechanisme er voor zorgt dat een weefsel zich kan vertakken door het volgende curvature effect: De concentratie van het signaleringsmolecuul is hoger op plekken waar de buitenkant van het weefsel een concave vorm heeft. Dit zorgt ervoor dat cellen vaker bewegingen maken op convexe locaties. Dit zet een positieve feedback in gang waar celbewegingen de convexe plekken nog meer convex maken, waardoor er daar nog meer celbewegingen gemaakt worden en het weefsel zich verder kan gaan vertakken. Deze resultaten suggereren dat het onderdrukken van celbeweging door een signaleringsmolecuul dat afgegeven wordt door de cellen voldoet om een vertakkend weefsel te genereren.

In dit proefschrift tracht ik te begrijpen hoe interacties tussen cellen en de extracellulaire matrix morfogenese kan aansturen. Ik bestudeer hoe cellen en weefsel zich vormen naar de stijfheid van de matrix en spanning in de matrix. Ik ondervind dat wanneer cellen communiceren via rek in de matrix, ze lokaal met elkaar op één lijn gaan liggen en dusdanig patronen kunnen vormen zoals netwerken en slierten. Met een model dat de cel-matrixinteracties op een moleculair niveau beschrijft kan ik voorspel-

len hoe individuele cellen reageren op matrix stijfheid. Daarnaast onderzoek ik hoe cel-celcommunicatie via eiwitgradiënten in de extracellulaire matrix weefsel patronen kunnen beïnvloeden. Als conclusie, in dit proefschrift maak ik gebruik van multischaal mathematische modelleertechnieken om beter te begrijpen hoe cellen en weefsel zich aanpassen aan mechanische en chemische signalen in de extracellulaire matrix.