



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Computerised Modelling for Developmental Biology

Bertens, L.M.F.

Citation

Bertens, L. M. F. (2012, September 12). *Computerised Modelling for Developmental Biology*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19772>

Version: Corrected 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/1887/19772>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19772> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bertens, Laura M.F.

Title: Computerised modelling for developmental biology : an exploration with case studies

Date: 2012-09-12

SAMENVATTING

Modelleren is van oudsher een essentieel onderdeel van biologisch onderzoek. Versimpelingen maken de geobserveerde realiteit inzichtelijk en ondersteunen theorievorming. Simulatie en analyse van modellen leiden tot nieuwe inzichten in biologische processen en vormen zo een belangrijke aanvulling op laboratorium-experimenten. Diverse modelleermethoden hebben toepassingsmogelijkheden in de levenswetenschappen en het groeiende belang van computationeel onderzoek, gedurende de afgelopen decennia, heeft ook op dit vakgebied grote invloed gehad.

In dit onderzoek worden verscheidene modelleertechnieken voor het onderzoeksveld van de ontwikkelingsbiologie behandeld, met speciale aandacht voor de integratie van deze methoden. Steeds ligt hierbij de nadruk op het computationele aspect van het modelleren. Hiertoe wordt in het **eerste hoofdstuk** een overzicht geboden van relevante eigenschappen van modelleertechnieken, *e.g.* statisch vs. dynamisch en kwalitatief vs. kwantitatief. Dit wordt gevolgd door een overzicht van modelleermethoden, verdeeld in vier categorieën: verbale en visuele methoden (beide van nature niet-computationeel) en algoritmische en wiskundige methoden (van nature computationeel). Dit hoofdstuk vormt een theoretische basis voor de hierop volgende hoofdstukken, waarin een serie *case studies* aan bod komt.

In het **tweede hoofdstuk** wordt een studie gepresenteerd naar de hartontwikkeling van de schildpad *Emys orbicularis*. Op grond van histologische secties van embryo's in verschillende ontwikkelingsstadia is een serie 3D-reconstructies gemaakt, die de embryonale ontwikkeling van het hart illustreert. Deze modellen passen binnen de categorie van visuele modellen, besproken in het eerste hoofdstuk. Het ventrikel van het schildpadhart bestaat uit drie *cava* die gedeeltelijk van elkaar worden gescheiden door twee septa, het horizontale en het verticale septum. De 3D modellen maken duidelijk hoe het horizontale septum wordt gevormd door een uniek proces van *heart looping*; de proximale component van de *outflow tract* komt ventraal voor het ventrikel te liggen en de wanden van de twee structuren fuseren en vormen zo het septum. De modellen zijn toegankelijk gemaakt op <http://bio-imaging.liacs.nl/galleries/>; hier is een TDR-viewer beschikbaar om de modellen visueel te bestuderen.

Het **derde hoofdstuk** behandelt een vervolgstudie naar het hart van de schildpad, waarin de aanpak uit het tweede hoofdstuk verder wordt uitgewerkt. Hierin wordt de ontwikkeling van de *outflow tract* nader onderzocht, aan de hand van vijf 3D-reconstructies. De reconstructies hebben een hogere resolutie dan de eerder besproken modellen en bieden daarom een gedetailleerder beeld van de ontwikkeling van de *outflow tract*, de endocardiale kussens en het aortopulmonaire septum in de *tract*. De

modellen onderschrijven de eerdere bevinding dat het *cavum pulmonale* in het volwassen hart een functioneel onderdeel vormt van het ventrikel, maar in de embryonale ontwikkeling deel uitmaakt van de *outflow tract*. De posities van de endocardiale kussens bevestigen dit. Dit ontwikkelingsproces heeft twee belangrijke consequenties: 1) het proximale deel van de *outflow tract* raakt niet opgedeeld, zoals in zoogdieren en vogels; 2) de endocardiale kussens in het distale deel van het ventrikel ondergaan geen actieve verschuiving binnen de *outflow tract*, maar komen door de *heart looping* op de overgang tussen *cavum pulmonale* en *outflow tract* te liggen. Dit representeert een nog niet eerder beschreven ontwikkeling van het vertebrate hart. Het gebruik van 3D modellen is cruciaal voor het begrip van dit proces, aangezien foto's en schematische beelden in 2D het complexe karakter hiervan niet goed kunnen weergeven. De studie onderscheidt zich bovendien van de studie in het vorige hoofdstuk door de kleinere schaal van de bestudeerde structuren; het modelleren op hoge resolutie is daarom bij uitstek geschikt voor dit onderzoek.

Na de visuele modellen in de twee voorafgaande hoofdstukken, wordt in het **vierde hoofdstuk** een semantisch model gepresenteerd. Het betreft een nieuwe benadering van het gebruik van ontologieën voor ontwikkelingsbiologie: een generiek ontologiesysteem van kennis over de anatomie, ontwikkeling en taxonomie van het vertebrate hart. Drie losse ontologieën zijn gebruikt voor de verschillende typen informatie, deze zijn onderling verbonden en informatie over specifieke vertebrate soorten is aan het systeem toegevoegd; hierdoor is een generiek en makkelijk uitbreidbaar systeem gecreëerd. Dit kan gebruikt worden voor vergelijkende studies naar vertebrate hartanatomie en -ontwikkeling. De methode is hier toegepast op het hart, maar is op gelijke wijze bruikbaar voor andere organen en anatomische structuren. De functionaliteit van het systeem wordt geïllustreerd aan de hand van vier *case studies*, aangaande soortenvergelijking, ontwikkeling, fysiologie en 3D visualisatie.

Het **vijfde hoofdstuk** is gewijd aan procesmodellering door middel van de algoritmische modelleertechniek van Petri netten. Hiermee wordt een proces beschreven in een diagram, bestaande uit passieve entiteiten (plaatsen) en actieve gebeurtenissen (transities). Afgezien van de visuele inzichtelijkheid van de modellen, is het hiermee ook mogelijk kwantitatieve analyses uit te voeren; dit maakt de methode bijzonder geschikt voor het modelleren van biologische ontwikkelingsprocessen. In dit hoofdstuk wordt een generiek model gepresenteerd van biologische gradiëntvorming, waarin plaatsen de biologische cellen representeren en transities het transport van morphogene moleculen tussen deze cellen. Door het model nauw te baseren op het biologische proces is het model makkelijk schaalbaar, algemeen toepasbaar en zowel in de eindstaat als in de tussenliggende staten in overeenstemming met de biologische situatie.

In een vervolgstudie op het hierboven beschreven onderzoek is het model van gradiëntvorming uitgebreid. Het **zesde hoofdstuk** bespreekt een nieuwe methode voor het modelleren van dit proces, waarbij de categorieën van algoritmische en wiskundige modelsoorten zijn gecombineerd. Gradiënten worden dikwijls met differentiaalvergelijkingen beschreven en door aspecten van deze vergelijkingen in het Petri net op te nemen wordt de kwantitatieve kracht van het model groter, terwijl het tegelijkertijd de intuïtieve overzichtelijkheid van het visuele Petri net-diagram behoudt. Voor de validatie van het model zijn concentratiedata uit literatuur, verkregen aan de hand van differentiaalvergelijkingen, vergeleken met resultaten uit het Petri net-model; het model komt overeen met de bestaande wiskundige modellen en daarmee met de gemodelleerde experimentele observaties.

Elk van de *cases studies* uit de vorige hoofdstukken was gericht op het optimaliseren en innoveren van modelleermethoden voor ontwikkelingsbiologische vraagstukken. Hiernaast is ook aandacht besteed aan het integreren van modelleermethoden, om zo de functionaliteit van de modellen te vergroten. Het **zevende hoofdstuk** geeft een overzicht van elk van de mogelijke combinaties van modelleertypen die in dit onderzoek aan de orde zijn gekomen.

