



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Insights from modeling metabolism and amoeboid cell motility in the immune system

Steijn, L. van

Citation

Steijn, L. van. (2021, July 15). *Insights from modeling metabolism and amoeboid cell motility in the immune system*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3195085>

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/1887/3195085>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3195085> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Steijn, L. van

Title: Insights from modeling metabolism and amoeboid cell motility in the immune system

Issue Date: 2021-07-15

Samenvatting

Om infecties te bestrijden, gaat het lichaam hard aan het werk: het maakt ontstekingsstoffen aan, verhoogt de lichaamstemperatuur, en de immuuncellen sporen de infectie op. In dit proefschrift onderzoeken we metabolisme tijdens een infectie, en de beweging en navigatie van immuuncellen. Hiervoor ontwikkelen we wiskundige en computationele modellen.

In hoofdstuk 2 bestuderen we het metabolisme van zebravissen die geïnfecteerd zijn met *Mycobacterium marinum*, verwant aan de tuberculosebacterie. Hiervoor verbeteren we een gepubliceerde netwerkreconstructie op genoomschaal van zebravismetabolisme, genaamd ZebraGEM. Naast verbeteringen in de pathways in het netwerk is een belangrijke verbetering in ZebraGEM 2.0 de toevoeging van Gen-Proteïne-Reactie-associaties (GPRs). Deze GPRs koppelen de enzymatische reacties in het netwerk met de genen die coderen voor dat enzym. Dit maakt het mogelijk te voorspellen hoe de metabole routes veranderen onder invloed van gen-knockouts. In 9% van de gen-knockouts voorspelt het model een afwijkende groei. Van deze knock-outs heeft 15% ook een afwijkend fenotype in experimentele studies. Bovendien hebben alle suboptimaal groeiende genknockouts een menselijke homolog gelinkt aan een metabole ziekte. De GPRs stellen ons ook in staat om kwantitatieve genexpressiedata in het model te integreren door reacties met lage expressie van enzymgenen te begrenzen. Hiermee voorspellen we wat het zebravismetabolisme doet onder controle-omstandigheden en bij infectie met *Mycobacterium marinum*. Het model voorspelt dat geïnfecteerde larven langzamer groeien. Daarnaast wordt voor geïnfecteerde larven van vier dagen oud ook nog een verlaagd histidinemetabolisme voorspeld, wat in overeenstemt met experimentele observaties in zebravis.

Het uiteindelijke opruimen van een infectie gebeurt door immuuncellen. De volgende hoofdstukken gaan over de bewegingen en navigatie van immuuncellen. In hoofdstuk 3 onderzoeken we hoe de extracellulaire matrix, het netwerk van structurele eiwitten die veel van onze cellen omringen, de beweging van de immuuncellen beïnvloedt. Hiervoor breiden we een bestaande model voor persistente celbeweging uit met hechting van de cellen aan de matrix. Het model kan meerdere soorten beweging vertonen, grofweg in te delen in een toevalsbeweging met korte of lange persistentietijden (hoelang een cel dezelfde richting aanhoudt), of een beweging van vastgeplakte cellen die om hun aanhechtingsplek pivoteren en uiteindelijk maar een klein gebiedje verkennen. Op korte tijdschalen zien we ook nog spurts waar de cellen voldoende grip op de ondergrond hebben afgewisseld met het verlies van grip en snelheid. Al met al wijst het model

erop dat de dynamiek van adhesie tussen de cellen en de omgeving de snelheid en persistentie van de celbeweging reguleert.

In hoofdstuk 4 onderzoeken we het fenomeen topotaxis, waar de vorm van de omgeving de cellen stuurt. Een zo'n sturende omgevingvorm is de dichtheid van obstakels, zoals andere cellen of extracellulaire matrix. Een modelomgeving hiervoor is een pilarenrooster waartussen cellen bewegen. Om het effect van obstakeldichtheid op celbeweging te bestuderen, laten we de dichtheid van de pilaren afnemen van links naar rechts. Als model voor immuuncellen gebruiken we *Dictyostelium discoideum* cellen, een amoëbe die op vergelijkbare wijze beweegt als immuuncellen, maar eenvoudiger is om te kweken. Eerdere studies naar *D. discoideum*-cellen in zo'n rooster wezen uit dat de cellen gemiddeld gezien naar het minder dichte deel van het rooster bewegen, oftewel, de cellen vertonen topotaxis. *D. discoideum*-cellen bewegen persistent: ze blijven een tijd lang in dezelfde richting bewegen. Een eerder model van persistent bewegende deeltjes wees uit dat het verlies van persistentie bij een botsing een deel van de topotaxis kan verklaren. Echter, deze deeltjes hadden wel zwakkere topotaxis dan de cellen. Het Cellular Potts model (CPM) is een realistischer model voor *D. discoideum*-cellen dan het deeltjesmodel omdat het rekening houdt met de vervormbaarheid van de cellen. We verkrijgen op twee verschillende wijzen persistente cellen: de een op dezelfde wijze als het model van persistent bewegende deeltjes, de ander een variant van het CPM die de amoëboïde beweging van immuuncellen en *Dictyostelium* cellen goed blijkt te benaderen. Eerst fitten we de modelparameters om celbeweging met dezelfde snelheid en persistentie als gemeten in *D. discoideum*-cellen te kunnen simuleren. Beide persistentiemodellen vertonen topotaxis, het eerste model 1-2% van de celbeweging. Het tweede model vertoont efficiëntere topotaxis met 3-6% van de celbeweging en benadert de experimenteel data van *D. discoideum*-cellen van 2,5-4% beter. Uit verdere analyse blijkt die efficiëntere topotaxis te komen doordat gesimuleerde cellen met het tweede model bij een botsing een groter verlies van persistentie kennen en zich sneller heroriënteren.

Na infectie of verwonding worden macrofagen en neutrofielen aange trokken door de geïnfecteerde of verwonde plek via signaalmoleculen. In hoofdstuk 5 bestuderen we de paden van macrofagen en neutrofielen in zebrawislarven na het amputeren van een deel van de staartvin. We kijken hierbij naar twee mutanten in de TLR2-signaleringspathway die een rol speelt in de herkenning van lichaamsvreemde stoffen: *tlr2* en *myd88*. De neutrofielen van wildtypelarven en mutanten verschillen niet in hun bewegingssnelheid of afgelegde afstand, maar de neutrofielen van mutanten bewegen minder gericht naar de wond toe. Voor macrofagen is er ook een

afname in snelheid en daarbovenop ook nog een verminderde gerichtheid naar de wond voor de macrofagen van mutanten ten opzichte van wildtype. De TLR2-signaleringspathway speelt dus een rol in de gerichte beweging in het wildtype tijdens het rekruteren van immuuncellen tijdens wondheling.

Het proefschrift eindigt met een samenvattende discussie en suggesties voor toekomstig werk. Hier bespreken we onder andere hoe cellen omgaan met meerdere omgevingssignalen, zoals chemische en topografische signalen, het verdere samenspel tussen celbeweging en de celomgeving, de verschillen en gelijkenissen tussen motiliteitsparameters van cellen in *in vitro* experimenten en cellen in levende organismen en het combineren van metabolismemodellen met het CPM.

