



Universiteit
Leiden
The Netherlands

More is alive: emergent multi-scale order & collective flows in tissues

Krommydas, D.

Citation

Krommydas, D. (2024, September 6). *More is alive: emergent multi-scale order & collective flows in tissues*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4082504>

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/1887/4082504>

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

Samenvatting

Biologische systemen zijn wonderbaarlijk complex. Dat komt omdat overleving van hen vereist dat ze in staat zijn om meerdere functies op alle lengteschalen uit te voeren, vaak tegelijkertijd en met hetzelfde tempo. Neem bijvoorbeeld *epitheelcellen*, ons favoriete voorbeeld en het hoofdsysteem in deze thesis. Epitheelcellen zijn een type cel dat de oppervlakken van het lichaam bekleedt, zowel van binnen als van buiten (huid, lever, darm, enz.), waar ze een verscheidenheid aan essentiële functies uitvoeren: bescherming, absorptie, filtratie, enz. Deze functies worden op hun beurt sterk gereguleerd door andere complexe biochemische processen. Zeker geen ideale situatie vanuit het perspectief van een natuurkundige¹⁰. Gelukkig is er echter een hoek van het gedrag van epitheelcellen die vertrouwd aanvoelt; *collectieve celmigratie*. Ongeacht de onderliggende complexiteit zijn (mechanische) krachten en beweging het dagelijks werk van natuurkundigen. Bovendien, omdat het een collectief fenomeen is, is er een goede kans dat het ook emergent is¹¹. Natuurkundigen hebben krachtige tools ontwikkeld om emergente fenomenen te bestuderen. En gelukkig zijn collectieve emergente eigenschappen vaak *onafhankelijk* van de eigenschappen van de individuele componenten, dus wellicht staat de natuur opnieuw toe dat we veel, anders cruciale, ongelooflijk complexe microscopische details negeren.

Confluëntie is het eerder genoemde vermogen van cellen om een uniforme, continue, intacte laag zonder gaten te vormen, d.w.z. weefsels¹². Deze eigenschap is essentieel voor de barrièrefunctie van weefsels, die essentieel is voor het leven. Om een paar voorbeelden te noemen, het voorkomt dat gevaarlijke pathogenen en toxines ons lichaam en onze organen binnendringen, het reguleert de selectieve uitwisseling van stoffen zoals voedingsstoffen, gassen en afvalproducten tussen de externe omgeving en de onderliggende weefsels, en het voorkomt ongecontroleerde celgroei. Onze theorie vangt deze eigenschap door een *continue*, hydrodynamische theorie te zijn.

In **hoofdstukken 2 & 4** bestuderen we de orde in weefsels. In **hoofdstuk 2** voltooiën we de studie van een hydrodynamische theorie die in staat is elke vorm van oriënterende orde die weefsels kunnen hebben te beschrijven. In deze, hoewel puur natuurkundige, oefening leggen we de basis voor het identificeren van centrale kenmerken van de oriënterende orde van cellen en hoe de door hen gegenereerde strooming hun dynamiek kan beïnvloeden. Deze kenmerken worden *topologische*

¹⁰Omdat we als natuurkundigen, en vooral als theoretici, gewend zijn om bolvormige kippen in het vacuüm te bestuderen.

¹¹In tegenstelling tot andere systemen, die zich collectief organiseren onder leiding van een leider.

¹²Technisch gezien is de staat van epitheelcellen wanneer ze zijn geprolifereerd en gemigreerd om het beschikbare oppervlak volledig te bedekken, zonder gaten tussen de cellen. Wanneer een cultuur "bij confluëntie" is, betekent dit dat de cellen zijn gegroeid om elkaar te raken en een monolaag te vormen, of in sommige gevallen, meerdere lagen.

defecten genoemd en ze zijn vrijwel overal in de natuur te vinden, van onze vingerafdrukken tot de grootschalige structuur van het universum, en van de macroscopische patronen die zich ontwikkelen in bacteriekolonies tot het kwantumstandaardmodel van deeltjesfysica. Topologische defecten hebben ladingen zoals elektronen en protonen, en ze nucleëren (worden gecreëerd) in paren van tegengestelde lading¹³. In een bredere context, en hoe verrassend dit ook mag lijken, zijn de mechanismen die de creatie en dynamiek van defecten beheersen opmerkelijk ook terug te leiden naar de ideeën van de vroege natuurfilosofen¹⁴. Anaximander stelde dat de materiële wereld was samengesteld uit een oneindige, grenzeloze *apeiron* waaruit paren van tegenstellingen ontstonden (warm/koud, nat/droog, enz.). Heraclitus ging nog verder door dynamiek op te nemen: "Alle dingen ontstaan door conflict van tegenstellingen, en de som van de dingen ("het geheel") *stroomt* als een stroom". Net zoals de stromen die worden gegenereerd tijdens de vernietiging en creatie van topologische defectparen in **hoofdstuk 2**. Misschien, hoewel de wetenschappelijke methode ongetwijfeld met sprongen vooruit is gegaan, met de uitvinding van experimenten als onbetwistbaar kroonjuweel, hebben onze filosofische ideeën over de natuur niet hetzelfde tempo gevolgd.

Ons volgende ingrediënt en, misschien wel, een eigenschap die levende systemen in wezen definieert, is *activiteit*. Zoals we aan het begin van deze samenvatting vermeldde, is een van de belangrijkste redenen die een fysische theorie van weefsels noodzakelijk maken, dat beweging uiteindelijk afhangt van mechanische krachten. Activiteit is het vermogen van levende systemen om hun interne motoren te gebruiken om energie om te zetten in mechanische krachten. In **hoofdstuk 3** voeren we, bovenop onze analytische en numerieke resultaten, een experimenteel onderzoek uit om een kwantitatief begrip te krijgen van de wisselwerking tussen activiteit en (oriënterende) *orde*. Orde is het laatste cruciale ingrediënt voor de ontwikkeling van onze theorie van celmigratie, die we daarom grondig bestuderen in het geval van confluerende epitheliale monolagen in **hoofdstuk 4**. Onze studie onthult dat epitheliale weefsels een uniek type emergente orde hebben, genaamd *multischalige orde*. Simpel gezegd, als we een momentopname van ons experimentele monster nemen, zien we dat twee verschillende soorten oriënterende orde (nematisch en hexatisch) kunnen worden gezien, afhankelijk van de grootte van de delen van het systeem die we bekijken. Voor de doeleinden van deze thesis richten we ons op hexagonale (hexatische) oriënterende orde die verschijnt wanneer we celclusters van een paar cellen bestuderen (in onze specifieke celmonolagen betekenden een paar cellen clusters van 1 tot ongeveer 16 cellen).

Ten slotte, nadat we alle benodigde ingrediënten hebben ontwikkeld, presenteren we in **hoofdstuk 5** onze theorie van collectieve epitheliale celmigratie. In weefsels, op het niveau van een paar cellen, vindt beweging plaats via een mechanisme genaamd *celintercalatie*. We laten zien dat celintercalatie de vorming en ontbinding van topologische defecten is die, in weefsels, verschijnen als vijfhoekige en zevenhoekige cellen. We sluiten af in **hoofdstuk 6** door te speculeren over de

¹³Tenminste in het eenvoudige geval van vlakke vlakken zonder perforaties of gaten en met triviale randvoorwaarden

¹⁴En in feite alle fundamentele deeltjes.