



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Mathematical models for mechanically induced morphogenetic pattern formation

Nesenberend, D.N.

Citation

Nesenberend, D. N. (2026, March 11). *Mathematical models for mechanically induced morphogenetic pattern formation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4297199>

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/1887/4297199>

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

Samenvatting

Tijdens de ontwikkeling van het (menselijk) lichaam vanuit één bevruchte eicel moeten zich organen en structuren vormen. Denk bijvoorbeeld aan de darmen, deze hebben een hele specifieke vorm, namelijk een buis met heel veel uitstulpsels, zodat het eten er doorheen kan gaan en de voedingsstoffen goed opgenomen kunnen worden in het bloed. Het ontstaan en groeien van biologische vormen, zoals de darmen, wordt ook wel morfogenese genoemd. Het is belangrijk om deze processen beter te begrijpen, omdat we dan ook beter kunnen ingrijpen als ze misgaan in ziektes zoals groeistoornissen of kanker.

In morfogenese werken cellen met elkaar samen door te communiceren via signaalmoleculen en mechanische signalen. Rond de cellen bevindt zich de extracellulaire matrix; een vezelrijke substantie die het weefsel sterkte geeft en gebruikt kan worden door de cellen om (mechanische) signalen door te geven. Een voorbeeld van een mechanisch signaal is de vervorming van het weefsel door het uitrekken of krommen ervan.

Het vraagstuk hoe een bepaalde biologische structuur precies ontstaat is moeilijk te beantwoorden. Er zijn vaak talloze cellen die allemaal naar de juiste plek moeten bewegen en het correcte celtipe moeten worden zodat een biologische structuur optimaal kan functioneren. Om dit proces beter te gaan begrijpen, gebruiken we wiskundige modellen. Een voorbeeld van zo'n model is het Cellular Potts-model, waarbij cellen worden gesimuleerd met bepaalde regels per individuele cel. Door het model te laten evalueren over tijd, kunnen we kijken hoe de cellen zich collectief gedragen, gegeven de individuele regels. Een andere manier van het modelleren van een morfogenetisch proces is door evolutie vergelijkingen (partiële differentiaalvergelijkingen) te gebruiken. In deze techniek wordt een weefsel (of celmembraan) gemodelleerd als een continue structuur waarbij we natuurkundige regels gebruiken om te beschrijven hoe het weefsel zou moeten veranderen. Door middel van analyse en simulatie van het model kunnen we achterhalen hoe deze regels over tijd leiden tot een bepaalde vorm (van het weefsel). In deze PhD thesis worden verschillende modelleertechnieken gebruikt om morfogenetische processen beter te begrijpen.

In Hoofdstuk 2 bestuderen we een algemeen model waar evolutievergelijkingen worden gebruikt om te onderzoeken of een interactie tussen een activerend signaalmolecuul en de kromming van een weefsel genoeg is om ruimtelijke structuren te creëren. Dit model beschrijft een kromme die verandert over tijd en een weefsel

Samenvatting

representeert. Over de kromme verspreidt zich een signaalmolecuul dat lokaal de kromming beïnvloedt. Verder zorgt lokale kromming ook voor meer productie van het signaalmolecuul. Daar staat weer tegenover dat de totale lengte van de kromme niet kan veranderen, een belangrijke aanname die ertoe leidt dat de kromme niet oneindig groot of klein wordt. Onder de aanname dat de veranderingen in de mechanica heel veel sneller zijn dan de veranderingen in de signaalmolecuulconcentratie, analyseren we wat de mogelijke structuren zijn die de kromme kan aannemen. Deze analyse laat zien dat er twee types ruimtelijke structuren kunnen ontstaan. Als de interactie tussen de kromming en het signaalmolecuul niet zo groot is, zien we dat de kromme voor een deel naar buiten en voor een deel naar binnen kromt, waarbij het signaalmolecuul alleen aanwezig is bij dat eerste. Als de interactie tussen de kromming en het signaalmolecuul wel groot is, zien we periodieke, geconcentreerde ophopingen van het signaalmolecuul die voor snelle veranderingen in de kromming zorgen.

Hoofdstuk 3 beschrijft een project waarin we samenwerken met scheikundigen die interessant collectief gedrag hebben waargenomen in een van hun lab experimenten. Vanuit elementaire deeltjes kunnen zij een synthetische hydrogel maken die in vele opzichten lijkt op de extracellulaire matrix in het lichaam. Door deze gelijkenis kunnen menselijke cellen in gel blijven leven en er zelfs mee interacteren. In deze experimenten werd geobserveerd dat de cellen bij de rand langer werden en zich gingen oriënteren naar het midden. Om dit celgedrag te kunnen begrijpen koppelen we het Cellular Potts-model aan een model dat de krachten in de hydrogel voorspelt. Dit hybride model laat zien dat voor dit celgedrag de hydrogel een belangrijke mechanische eigenschap moest hebben, namelijk als we de gel proberen uit te rekken kost het steeds meer kracht naarmate de gel verder vervormd. Verder wordt dit celgedrag in de simulaties alleen maar waargenomen als de hydrogel al een beetje uitgerekt is en er genoeg cellen zijn, wat aanduidt dat dit een collectief celgedrag is.

In Hoofdstuk 4 onderzoeken we de interactie van een eiwit genaamd septin met het celmembraan, de buitenkant van de cel. Experimenten hebben laten zien dat deze eiwitten de kromming van het celmembraan kunnen voelen en zelfs veranderen. Als septins worden samengebracht met een membraan van een gefixeerde golfvormige geometrie blijkt de oriëntatie van septin te veranderen afhankelijk van de lokale kromming. De septins oriënteren zich in de richting van positieve kromming en zoveel mogelijk weg van negatieve kromming. Om dit mechanisme te modelleren beschrijven we de oriëntatie van de septins en laten we die evolueren afhankelijk van de lokale geometrie van het membraanoppervlak. De evolutie van de septinoriëntatie wordt bepaald door de reactie op lokale kromming in de richting van de septinoriëntatie en het effect dat de septins graag in dezelfde richting oriënteren als de buren. De simulatie van het model met een golfvorming oppervlak levert resultaten die kwalitatief hetzelfde zijn als de experimentele resultaten. De nanobiologen met wie we samenwerken in dit project voeren ook experimenten uit op membranen die wel van vorm kunnen veranderen. Deze experimenten laten zien dat septins voor golf- en bultgeometrieën kunnen zorgen. Onze simulaties geven een indicatie dat bultgeometrieën gunstigere zijn en voornamelijk bulten die naar binnen uitstulpen.