



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Cell-based models

Tamulonis, C.V.T.

**Publication date**  
2013

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**  
Tamulonis, C. V. T. (2013). *Cell-based models*.

#### **General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### **Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

# Samenvatting

Agent-gebaseerde of cel-gebaseerde modellen toegepast op biologische systemen omvatten een klasse van computermodellen waarin biologische cellen expliciet de afzonderlijke eenheden representeren. Wanneer resolutie op het cellulaire niveau vereist is om het gedrag van het systeem als geheel of het gedrag van de individuele cellen te onderzoeken of te beschrijven, zijn dit soort modellen bij uitstek geschikt. Deze aanpak maakt het mogelijk om de complexe geometrie van cellen en hun complexe gedrag te beschrijven. Ook is het mogelijk de onderlinge interacties tussen cellen en de interacties met de omgeving te modelleren. Op deze wijze kan het gedrag van het systeem als geheel worden onderzocht maar kan ook het gedrag van individuele cellen binnen het systeem worden onderzocht. Cel-gebaseerde modellen zijn vooral interessant omdat ze twee aspecten van biologische cellen combineren. Ten eerste, de vorm en interactie van cellen, die in grote mate bepaald wordt door het celmembraan en het cytoskelet. Deze mechanische componenten maken het mogelijk dat cellen kunnen bewegen, groeien, van vorm veranderen en krachten kunnen uitoefenen. Ten tweede, cellen zijn uitgerust met een extreem geavanceerde informatieverwerking, controle- en regelmechanismen. Deze aspecten bepalen in hoge mate hoe cellen reageren op hun omgeving. Hoewel het laatste aspect van groot belang is voor het gedrag van het systeem en zijn eenheden, legt dit proefschrift vooral de nadruk op de mechanische aspecten van cellen, waarbij gebruik wordt gemaakt van eenvoudige regels voor beweging en interacties. Cel-gebaseerde modellen kunnen worden onderverdeeld in twee hoofdcategorieën, namelijk rooster gebaseerde en rooster-vrije modellen. In rooster-gebaseerde modellen, is de ruimte verdeeld in een regelmatig rooster op zodanige wijze dat de ruimtelijke coördinaten als discrete getallen worden weergegeven, vergelijk-

baar met een schaakbord. Een virtuele cel in het model kan dan worden gerepresenteerd als een enkele positie in het rooster, of als een verzameling van aangrenzende roosterposities. Beweging in deze ruimte wordt dan beschreven als discrete stapjes van het ene naar het andere roosterpunt. Rooster-gebaseerde modellen worden vaak geformuleerd in de vorm van cellulaire automaten, waarbij elke roosterpositie een aantal verschillende discrete toestanden kan aannemen, zoals "bezet" of "vrij". Op basis van een aantal voorgeschreven regels, kan bij elke tijdstap de toestand op een specifieke roosterpositie overgaan naar een nieuwe toestand. De overgang wordt niet perse alleen bepaald door de interne toestand van het roosterpunt maar kan ook door de toestand van de burens worden beïnvloed. Het systeem evolueert in de tijd door de regels bij elke tijdstap weer opnieuw toe te passen. Op deze manier wordt een reeks van opeenvolgende momentopnamen verkregen van het systeem waarbij elke nieuwe afbeelding gegenereerd wordt op basis van de voorgeschreven regels en de voorgaande afbeelding. De toegepaste regels worden zodanig gekozen dat deze het gedrag van het echte systeem op het niveau van de individuele eenheden en hun interacties in redelijkheid benaderen. Een meer complexe klasse van rooster-gebaseerde modellen is het zogenaamde "Cellular Potts model" (CPM). In dit geval ontwikkelt het systeem zich zodanig dat de potentiële energie over een langere reeks van tijdstappen wordt geminimaliseerd. Interacties van cellen met hun omgeving en de geometrie van de cel wordt bij deze klasse van rooster-modellen beschreven in termen van energie. Bij elke verandering tijdens een tijdstap wordt gekeken of het systeem energetisch gezien in een meer optimale toestand komt of niet. Is de verandering energetisch gezien lager, dan wordt deze geaccepteerd. Deze aanpak is zeer effectief gebleken voor systemen waarbij cel-cel interacties een bepalende rol spelen bij het gedrag van de cellen het systeem. In roostervrije modellen wordt de ruimte niet beschreven met discrete eenheden maar als continue variable, de dynamica van de model-elementen die de cel beschrijven bezitten een echte snelheid en versnelling. Er bestaan vele soorten rooster-vrije modellen, waarbij de verschillen vooral liggen in de geometrische representatie van de cellen. In de eenvoudigste modellen worden cellen als bollen of ellipsoïden beschreven en zijn geschikt voor systemen van prolifererende en actief bewegende cellen. Compact weefsel met eptiheelcellen kunnen effectief worden beschreven met eenvoudige polygoonmodellen, waarbij elke cel in combinatie met zijn burens als een convexe veelhoek (of veelvlak) wordt

gerepresenteerd. Wanneer nog meer detail of vormcomplexiteit nodig is, kunnen complexe polygonen worden gebruikt, echter deze aanpak is computationeel gezien kostbaarder. Bij deze modellen worden positie- en vormveranderingen van cellen voortgedreven door krachten en spanningen, die zowel intern als extern kunnen optreden. Voorbeelden zijn: celdeling, botsingen, celprotrusies, vervormingen en andere mechanische effecten. Hierbij spelen ook de materiaaleigenschappen van de cel, zoals de elasticiteit, viscositeit en oppervlaktespanning een belangrijke rol. Deze eigenschappen kunnen zowel tot vloeibaar als vaste-stof gedrag leiden. Dit proefschrift beschrijft de resultaten van diverse studies waarbij cel-gebaseerde modellen gebruikt zijn voor de beschrijving van gastrulatie tijdens embryogenese van de zeeanemoon *Nematostella vectensis* en patroonvorming in populaties van filamenteuze cyanobacteriën (blauwalgen). Ondanks het feit dat deze organismen biologisch gezien in veel opzichten verschillend zijn, blijkt dat beide systemen effectief gemodelleerd kunnen worden met vergelijkbare cel-gebaseerde technieken. Voor de zeeanemoon, is een tweedimensionale complexe polygoon gebruikt als model voor de cel. Elke virtuele cel bestaat in dit geval uit een veelhoek, bestaande uit 84 knooppunten, hiermee kan het celmodel een scala aan kenmerkende celvormen die zijn waargenomen tijdens embryogenese modelleren. Een voorbeeld hiervan zijn de kenmerkende de flesvormige cellen die tijdens gastrulatie worden gevormd. Een deel van de cellen in de blastula, een ring van aangesloten cellen, is door genetische regulatie gedifferentieerd in deel van celpopulatie die later het endoderm (het binnenste kiemblad) vormen. Deze cellen vertonen een reeks van mechanische gedragingen zoals, het vormen van filopodia (naaldvormige uitstulpingen), constrictie (samensnoering) en gedeeltelijk verlies van cel-cel adhesie. De combinatie van deze mechanische regels maakt het mogelijk het gastrulatieproces te simuleren. Voor het modelleren van individuele cellen in een populatie van filamenteuze cyanobacteriën is ook gebruik gemaakt van tweedimensionale complexe polygonen. Filamenteuze cyanobacteriën kunnen zeer lange flexibele filamenten (draden) vormen die bestaan uit meerdere aan elkaar gekoppelde bacteriën. De filamenten bezitten voortstuwingsmechanismen waardoor ze langs de lengteas in beide richtingen langs elkaar heen kunnen glijden. Om optimale lichtcondities te vinden maken filamenteuze cyanobacteriën gebruik van een mechanisme dat gebaseerd is op fotofobie. Met behulp van dit model was het mogelijk de klassieke "cyanograph" experimenten van D.P. Häder te simuleren. Bij deze experimenten vormen de

bewegende cyanobacteriën op basis van een fotografisch lichtprojectie het patroon van de foto in een Petrischaal. Voorts, was het mogelijk met dit model aan te tonen dat een grotere filamentlengte en relatief hoge snelheden voordelig waren voor het vinden van optimale lichtcondities. Als laatste, is de vorming van driedimensionale netwerken in populaties van de filamenteuze cyanobacterei *Anabaena variabilis* met cel-gebaseerde modellen bestudeerd. Deze soort wordt in verband gebracht met zeer oude versteende patronen die dateren uit de vroegste periodes van het leven op aarde. In dit geval is gebruikt gemaakt van een driedimensionale versie van het hierboven beschreven model voor het simuleren van patronen onder verschillende condities zoals filamentdichtheid en onderlinge interactie. Deze studie laat zien dat door het willekeurig voor- en achteruit glijden van de filamenten, deze zichzelf kunnen organiseren in stabiele bundelvormige patronen bij relatief zwakke interacties en voldoende hoge filamentdichtheid. Deze resultaten leveren een basis voor een mechanisme voor het ontstaan van driedimensionale patronen die ook tijdens biologische experimenten zijn waargenomen. Tenslotte, door het gebruik van de hier gebruikte GPU rekenkracht voor cel-gebaseerde modellen is het nu ook mogelijk berekeningen uit te voeren in de orde van teraflops. Dit brengt de toepassing van cel-gebaseerde modellen bij het simuleren van complete modelorganismes, die opgebouwd zijn uit een relatief klein aantal cellen binnen handbereik. Voorbeelden hiervan zijn de sociale amoebe (*Dictyostelium discoideum*) en de rondworm (*Caenorhabditis elegans*). Gezien de hoeveelheid experimenteel onderzoek en financiering die gemoeid is bij het onderzoek aan deze modelorganismen, lijkt het zowel haalbaar en spannend om deze veelbelovende nieuwe weg van onderzoek verder te volgen. Het is dan ook mijn persoonlijke hoop dat de toepassing van informatica binnen de biologie steeds meer geïntegreerd gaat worden, en dat er in toenemende mate waardering groeit voor systeembioologisch onderzoek. Niet alleen om een significante bijdrage te leveren aan het begrijpen van van complexe biologische systemen, maar dat de biologie ook een inspiratiebron vormt voor het ontwikkelen van nieuwe computationele paradigma's. Als biologie een kruispunt vormt met natuurkunde en informatica, dan zal naar verwachting de toepassing van cel-gebaseerde modellen bij het integreren van deze verschillende disciplines zeker een vruchtbare toekomst tegemoet zien.