

Diss. ETH No. 16440

# **Analysis, Modeling, and Simulation of Diffusion Processes in Cell Biology**

A dissertation submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY  
ZÜRICH

for the degree of  
DOCTOR OF TECHNICAL SCIENCES

presented by  
**Ivo Fabian Sbalzarini**

Dipl. Masch.-Ing. ETH  
born on January 16th, 1977  
citizen of Arbon TG, Switzerland

accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. P. Koumoutsakos, examiner  
Prof. Dr. A. Helenius, co-examiner  
2006

## Abstract

---

Diffusion processes constitute a key mechanism for transport in biological cells. Nutrition, organization, growth, and signal transduction in cells are largely determined by diffusion mechanisms. The complex three-dimensional shapes of intracellular structures and the confinement of certain molecules to membranes however complicate the experimental analysis and computational simulation of diffusion in live cells. This thesis is concerned with the development and implementation of computational methods to analyze, model, and simulate diffusion processes in realistic cell environments.

In cell biology, mobile particles such as molecules, ions, vesicles, or viruses diffuse within the confines of the cell geometries. Two cases are considered: individually tracked particles, and their mean collective motion. The former case entails single particle tracking methods to directly follow the motion of individual particles. We present an accurate and computationally efficient image processing algorithm to determine trajectories of moving particles from digital videos. These trajectories are then analyzed with respect to their motion properties. We extend existing analysis methods to cases of anomalous diffusion and show that both the speed and the confinement of the motion can be quantified independently.

Automated trajectory analysis enables high throughput rates, minimizes human bias, and increases reproducibility. We therefore develop and apply methods for automatic trajectory classification, detection of motion patterns within trajectories, and adaptive data encoding to maximize classification performance. The developed computational tools are used in two studies of virus motion on the plasma membrane of live cells.

Analysis and simulation of the collective motion of abundant particles is based on continuum theory, which yields a model equation for the evolution of the resulting concentration field. Solving this governing equation is challenging for realistically complex cell geometries. We present particle methods to handle these complex geometries, and extend them to computations of diffusion on curved and moving surfaces.

The capability of numerically simulating diffusion both in spaces and on surfaces of complex shape allows to investigate the accuracy of fluorescence recovery

experiments. We present for the first time the measurement of molecular diffusion constants in the endoplasmic reticulum of live cells by taking into account the complex geometry of the organelle.

All methods are implemented on the basis of a newly developed software library for hybrid particle-mesh simulations on parallel computers. The library is presented in this thesis and its parallel efficiency and scalability are demonstrated on a range of test cases.

## Zusammenfassung

---

Diffusion ist einer der wichtigsten Transportmechanismen in biologischen Zellen. Ernährung, Organisation, Wachstum und Signalübermittlung in Zellen sind weitgehend von Diffusionsprozessen bestimmt. Die komplizierte dreidimensionale Form vieler innerzellulärer Strukturen, sowie die Bindung einzelner Moleküle an Membranen, erschweren jedoch die experimentelle Analyse und numerische Simulation von Diffusionsprozessen in lebenden Zellen. Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Entwicklung und dem Einsatz von rechnergestützten Verfahren zur Analyse, Modellierung und Simulation von Diffusionsprozessen in realen Zellen.

Diffusion in der Zellbiologie ist verbunden mit der Bewegung von Teilchen wie z.B. Molekülen, Ionen, Vesikeln oder Viren. Wir unterscheiden zwei Fälle: die individuelle Bewegung einzelner Teilchen, und die kollektive Bewegung einer grossen Anzahl von Teilchen. Im ersteren Fall benutzen wir Verfahren, die es uns erlauben den Bahnkurven einzelner Teilchen zu folgen und diese zu analysieren. Wir präsentieren ein effizientes und genaues Bildverarbeitungsverfahren, um die Bahnkurven der Teilchen aus digitalen Videoaufzeichnungen zu extrahieren. Diese Bahnkurven werden dann bezüglich ihrer Bewegungseigenschaften untersucht. Wir erweitern dabei existierende Analysemethoden auf Fälle anomaler Diffusion und zeigen, dass hiermit sowohl die Schnelligkeit als auch die Freiheit der Bewegung unabhängig quantifiziert werden können.

Eine durchgängig automatisierte Analyse ermöglicht hohen Datendurchsatz, reduziert menschgemachte Verzerrungen in den Daten und erhöht die Wiederholbarkeit. Wir entwickeln daher Methoden zur automatischen Klassifizierung von Bahnkurven, zur Identifikation von bestimmten Bewegungsmustern, sowie zur adaptiven Darstellung der Daten für maximale Klassifikationsgüte. Die entwickelten Verfahren werden in zwei Studien über die Bewegungen von Viren auf der Zellmembran verwendet.

Die Analyse und Simulation der kollektiven Bewegung einer grossen Anzahl von Teilchen basiert auf der Kontinuumstheorie, welche eine Modellgleichung für die Evolution des resultierenden Konzentrationsfeldes liefert. Das Lösen dieser Gleichung in realistisch komplexen Zellgeometrien ist numerisch herausfordernd.

Wir präsentieren Partikelmethoden für Diffusionssimulationen in komplexen Geometrien, und erweitern diese auf den Fall der Diffusion auf sich bewegenden gekrümmten Oberflächen.

Die Fähigkeit zur numerischen Simulation von Diffusionsprozessen in Räumen sowie auf Oberflächen von komplexer Gestalt ermöglicht es uns, die Genauigkeit von experimentellen Methoden der Fluoreszenzmikroskopie zu untersuchen. Wir präsentieren die erste Messung einer molekularen Diffusionskonstanten im endoplasmatischen Retikulum lebender Zellen unter expliziter Berücksichtigung der Geometrie der Organelle.

Sämtliche Simulationsprogramme wurden auf der Basis einer neu entwickelten Softwarebibliothek für Partikel-Gitter-Simulationen auf Parallelrechnern implementiert. Diese Bibliothek wird in der vorliegenden Dissertation beschrieben, und ihre Effizienz und Skalierbarkeit werden anhand mehrerer Testfälle demonstriert.