



Doctoral Thesis

Data-based modeling of biological signaling in the context of cell response and migration

Author(s):

Fengos, Georgios

Publication Date:

2013

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010027224> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 21326

Data-based Modeling of Biological Signaling in the Context of Cell Response and Migration

A dissertation submitted to the
ETH ZURICH

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by
Georgios Fengos

Dipl. Chemical Engineering University of Patras
born 5 May 1983
citizen of Greece

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. D. Iber, examiner
Prof. Dr. O. Pertz, co-examiner
Prof. Dr. N. Beerenwinkel, co-examiner

2013

Summary

This thesis is concerned with the mathematical analysis of protein-based signaling networks. Thousands of different proteins are present in a mammalian cell at any given time, and their interactions and chemical modifications determine the cellular response to an extracellular signal. Protein interactions require close proximity, and the spatial localization of proteins thus further determines their functional role.

In the first part of this thesis we analyzed the spatial re-organization of the proteome during cell migration in response to three different types of signals that stimulate integrin, receptor-tyrosine kinases, or G-protein coupled receptors. The analysis of the proteomic and phospho-proteomic data helped to identify stimulus-specific signaling factors, and revealed differences in the protein distribution between the leading edge of the cell compared to the cell body and the nucleus. Such large-scale analysis, however, cannot provide dynamic or mechanistic insights.

In the second part of the thesis we therefore focused on the key pathway in cell migration, integrin signaling, and studied signal initiation in a dynamic model based on ordinary differential equations. A global parameter screen within the physiological parameter range revealed two different qualitative behaviors, highlighting the ability of the system to adapt its behavior, using concentration levels as points of control.

Several signaling networks have previously been noted to respond differently to a given cue, depending on the context of the stimulus. The best studied of these is the TGF- β signaling network. By using a wide parameter screen as before, we found that the network can indeed exhibit a wide range of qualitative responses, as observed in experiments. While this explains the large plasticity of the signaling responses, it also highlights the limitations of mathematical models in arriving at predictions with the currently available datasets.

This prompted us to reanalyze a data-based model for the σ^F network *Bacillus subtilis* in the final part of the thesis. The model had previously been shown to make correct predictions based on the analysis of a single optimal parameter set. The global

parameter screens confirmed these predictions for all parameter sets that reproduced all experimental data.

We conclude that mathematical modeling can be used to define the qualitative behavior of the system, and, if sufficient data is available, can arrive at testable quantitative predictions about dynamic systems. Recent developments in algorithms and computer power now open up the possibility to study ensemble of models rather than single optimal parameterization, thus revealing the possible range of model behaviors, and providing novel insights into the regulatory capacity and plasticity of signaling networks.

Zusammenfassung

Diese Doktorarbeit beschäftigt sich mit der mathematischen Analyse von proteinbasierten Signalwegen. In einer Säugetierzelle sind zu jedem Zeitpunkt tausende verschiedene Proteine vorhanden, deren Wechselwirkungen und chemische Modifikationen die zellulären Reaktionen auf ein extrazelluläres Signal bestimmen. Proteinwechselwirkungen erfordern räumliche Nähe, deshalb bestimmt die räumliche Lokalisierung von Proteinen deren funktionale Rolle.

Im ersten Teil dieser Arbeit analysierten wir die räumliche Neuorganisation des Proteoms während der Zellmigration als Reaktion auf die Aktivierung von drei verschiedenen Arten von Signalewegen durch Integrine, Rezeptor-Tyrosin-Kinasen oder G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Die Analyse der Daten des Proteoms und des Phosphoproteoms halfen stimulus-spezifische Signalfaktoren zu identifizieren und zeigten Unterschiede in der Proteinverteilung zwischen dem spitzen Ende der Zelle und dem Zellkörper mit dem Zellkern. Solche Analysen können jedoch keine dynamische oder mechanistische Erkenntnisse über das Proteom liefern.

Deshalb lag im zweiten Teil dieser Arbeit der Fokus auf dem wichtigsten Signalweg der Zellmigration, dem Integrin-Signalweg. Wir konzentrierten uns auf die Signalinitialisierung in einem dynamischen Modell, welches auf gewöhnlichen Differentialgleichungen basiert. Eine globale Parametersuche innerhalb des physiologischen Bereiches ergab zwei qualitativ unterschiedliche Verhaltensweisen, welche durch unterschiedliche Proteinkonzentrationen definiert werden.

Mehrere untersuchte Signalnetzwerke reagieren, abhängig vom Kontext des Reizes, unterschiedlich auf gegebene Stimuli. Das am besten untersuchte Signalnetzwerk ist der TGF beta-Signalweg. Mit Hilfe der zuvor erwähnten Parametersuche haben wir festgestellt, dass dieses Netzwerk eine Vielzahl von qualitativ unterschiedlichen Verhalten aufweisen kann. Dies wurde auch experimentell beobachtet. Diese Erkenntnisse erklären die große Plastizität des Systemverhaltens, zeigen jedoch auch die Grenzen von Vorhersagen mathematischer Modelle in Anbetracht der derzeit verfügbaren

Datensätze auf.

Dies veranlasste uns schließlich, im letzten Teil der Arbeit ein datenbasiertes Modell für das σ^F -Netzwerk *Bacillus subtilis* zu analysieren. Es wurde zuvor gezeigt, dass dieses Modell korrekte Vorhersagen, basierend auf der Analyse eines einzelnen optimalen Parametersatzes zeigt. Die globale Parametersuche bestätigte diese Vorhersagen für jene Parametersätze, welche alle experimentellen Daten wiedergeben.

Daraus schliessen wir, dass mathematische Modellierung verwendet werden kann, um das qualitative Verhalten eines dynamischen Systems zu definieren, und, wenn genügend Daten verfügbar sind, überprüfbare quantitative Vorhersagen zu machen. Jüngste Fortschritte in der Algorithmenforschung und der Verbesserung der Rechenleistung eröffnen die Möglichkeit, die Gesamtheit von Modellen anstatt einzelne optimale Parametrierungen zu studieren. Dies ermöglicht, die ganze Bandbreite an Systemverhalten offenzulegen und neuartige Einsichten in die regulatorische Fähigkeiten und die Plastizität von Signal-Netzwerken zu erhalten.