



Doctoral Thesis

Simulation techniques for mechano-chemical interactions in morphogenesis

Author(s):

Tanaka, Simon

Publication Date:

2016

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010612680> →

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. 23183

SIMULATION TECHNIQUES FOR MECHANO-CHEMICAL INTERACTIONS IN MORPHOGENESIS

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH Zurich
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by:

Simon Tanaka

Master of Science ETH in Mechanical Engineering

born on May 27th 1985

citizen of Adligenswil LU

accepted on the recommendation of:

Prof. Dr. Dr. Dagmar Iber, examiner

Prof. Dr. Bastien Chopard, co-examiner

Prof. Dr. Edoardo Mazza, co-examiner

2016

Abstract

Morphogenetic research aims at understanding the fundamental principles and mechanisms by which organs and organisms obtain their shape and size. Complementary to experimental research, computational morphogenesis offers a modern approach to investigate existing and generate novel hypotheses in perfectly controlled and transparent conditions. Although many morphogenetic mechanisms require the tight inter-coupling of both the signalling network and the underlying dynamically growing tissue model, this has only been considered in a handful of studies due to the complexity or lack of tools. The presented thesis is concerned with the advancement and application of modelling and simulation techniques for computational morphogenesis.

The first part of the thesis focuses on the continuous formulation of a model for embryonic long bone development. This application serves as a representative system to study symmetry breaking, which is a central problem for many morphogenetic processes. The simulations start from a homogeneous tissue structure, and it is proposed that the symmetry is broken by a Turing-type signalling mechanism leading to the characteristic central-lateral organization of differentiated cell types. The viscous properties of the growing tissue are modelled by a Newtonian fluid with local mass sources to represent proliferation and hypertrophic cell volume increase. The mechanical tissue model and the signalling model are fully coupled, and it is shown that the behaviour is thereby significantly affected.

In the second part of the thesis, the two-dimensional cell-based simulation framework LBIBCell is introduced and numerically validated. The cells are arbitrarily deformable and consist of elastic structures, namely the membranes and cell-cell junctions, which are immersed in a fluid. Since the membranes are impermeable to the fluid, fluid-structure interaction occurs. The software natively offers the possibility to closely couple reaction-advection-diffusion-based signalling models to the tissue, and is thus ideally suited for morphogenetic applications.

The last part investigates the behaviour of Turing-like receptor-ligand signalling systems on growing cellular tissue. It is demonstrated that the results are qualitatively altered as compared to the solution on continuous domains. Specifically, it leads to the emergence of novel phenomena such as salt-and-pepper pattern formation and cell clustering. In order to recover tissue-wide pattern formation similar to continuous domains, a three-component Turing-like system is proposed and studied on growing cellular tissue.

Using different modelling approaches, it is demonstrated that mechano-chemical inter-

actions, as well as the cellular nature of the tissue, can lead to altered behaviour and emerging phenomena. In the future, the increasing quantity and quality of experimental data, e.g. sub-cellular resolution live imaging, will lead to an increasing need for appropriate mathematical models and computational tools.

Zusammenfassung

Das Forschungsgebiet der Morphogenese beschäftigt sich mit der Erforschung von grundlegenden Mechanismen, welche für die Formgebung von Organismen und deren Organen verantwortlich sind. Ergänzend zu Experimenten bieten rechnergestützte Simulationen eine moderne Alternative, um existierende Hypothesen unter kontrollierten Bedingungen zu testen, und um auf einfache Art und Weise neue Modelle zu entwickeln. Obwohl viele morphogenetische Modelle intrinsisch aus zwei gekoppelten Systemen bestehen, nämlich dem wachsenden Gewebe und einem das Verhalten der Zellen steuernde signaltransduktorisches Netzwerk, wurden bisher aufgrund der Komplexität und der fehlenden Software-Implementierungen oft nur Teilaspekte studiert. Die vorgelegte Dissertation beschäftigt sich mit der Weiterentwicklung und Anwendung von Modellierungs- und Simulationstechniken im Bereich der morphogenetischen Forschung.

Im ersten Teil der Arbeit wird ein kontinuierliches Modell entwickelt um Teilaspekte der embryonalen Entwicklung von Röhrenknochen zu verstehen. Diese Anwendung dient stellvertretend dazu, das grundlegende Problem der Symmetriebrechung zu studieren. Es wird ein Turing-Mechanismus vorgeschlagen, welcher die zu Beginn der Simulation vorhandene Symmetrie zu brechen imstande ist, und welcher die typische Gewebestruktur des Vorläufers des späteren Röhrenknochens erklären kann. Die viskosen Eigenschaften des wachsenden Gewebes werden durch ein Fluid beschrieben, und Zellproliferation und hypertrophe Zellvergrößerung werden dabei durch Massenquellen repräsentiert. Es wird gezeigt, dass sich das Verhalten des signaltransduktorisches Modells durch die vollständige Kopplung an das Gewebemodell signifikant verändert.

Im zweiten Teil der Arbeit wird die zweidimensionale, zellbasierte Simulationsumgebung LBIBCell vorgestellt und numerisch validiert. Die beliebig deformierbaren Zellen bestehen aus elastischen Zellmembranen und Zellverbindungen, welche sich in einem Fluid befinden, und deren Impermeabilität zu einem Fluid-Struktur-Kopplungsproblem führt. Die Software ermöglicht es, reaktions-advektions-diffusionsbasierte signaltransduktorisches Modelle einzukoppeln, und ist deshalb massgeschneidert um morphogenetische Probleme zu studieren.

Im letzten Teil wird aufgezeigt, dass sich Turing-ähnliche Systeme, welche auf Rezeptor-Ligandeninteraktion basieren, auf wachsenden, zellaufgelösten Geweben anders verhalten als auf kontinuierlichen Domänen. Insbesondere treten neuartige Phänomene, wie beispielsweise gesprenkelte Muster und Clusterbildung, auf. Ausserdem wird ein modifizierter Drei-Komponenten-Turing-Mechanismus auf wachsenden, zellaufgelösten Geweben

studiert, welcher sich ähnlich verhält wie der klassische Turing-Mechanismus auf kontinuierlichen Domänen.

Mithilfe verschiedenartiger Modellierungsansätzen wird in dieser Dissertation gezeigt, dass sich mechanochemische Mechanismen auf dynamischen, zellaufgelösten Domänen anders verhalten und dass unter Umständen neuartige Phänomene entstehen können. Hand in Hand mit der verstärkten Verfügbarkeit von neuartigen experimentellen Daten, wie beispielsweise Live-Cell-Imaging mit subzellulärer Auflösung, wird in Zukunft der Bedarf an entsprechenden mathematischen Modellen und deren Software-Implementierungen zunehmen.