

Cell-based simulations of morphogenetic and homeostatic processes

Doctoral Thesis

Author(s):

Stopka, Anna

Publication date:

2019

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-b-000373008>

Rights / license:

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

DISS. ETH NO. 26100

Cell-based simulations of morphogenetic and homeostatic processes

A thesis submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Anna Stopka

Master of Science in Physics

KIT Karlsruhe

born on October 30, 1990

citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Dr. Dagmar Iber

Prof. Dr. Markus Affolter

Prof. Dr. Bastien Chopard

2019

Abstract

Understanding the key principles that develop and maintain adult organisms is central to research on morphogenetic and homeostatic processes. Cellular events including cell growth, division and differentiation play an important role during tissue development and maintenance. While an increasing amount of experimental studies have provided quantitative data on a variety of cellular processes in embryonic and adult organisms, their impact and interplay during morphogenesis and tissue homeostasis remains unclear. Computational simulations enable the study of cell dynamics with a high degree of control and reproducibility. The core and complexity in the various techniques to model tissue dynamics at the cellular level lies in the representation of the cells and their coupling to biomolecular signaling. In this thesis, we applied different cell-based simulation methods to representative tissue-level events to investigate the impact of cell growth, division and differentiation during morphogenesis and homeostasis.

One of the core mechanisms in morphogenesis is the elongation of epithelial tubes. Coupled with branching, elongation is key in the shaping of organs with a branched structure such as the mammalian lung. It has been noted that in early mouse lung development, cell division is preferentially orientated in the direction of elongating tissues. As such, the first part of this thesis examined whether this bias in cell division orientation gives rise to directed outgrowth given the visco-elastic properties of epithelial tubes. To this end, the cell-based software `LBIBCell` was used to reproduce these conditions on computational domains. The simulations showed that only for tissues comprised of cells with strong cortical tension the observed bias in cell division orientation recapitulated the observed bias in outgrowth. Furthermore, the simulations revealed that constricting external forces result the experimentally measured bias in outgrowth. However, the simulated forces did not give rise to the observed bias in cell division orientation and we conclude that other mechanisms in the developing mouse lung drive epithelial elongation.

Another fundamental process in morphogenesis is cell differentiation, which is essential for the generation of cell diversity within growing organs. The pancreas is a heterogeneous organ that is comprised of many different cell types, the generation of which has been linked to Notch signaling. The second part of this thesis leveraged `LBIBCell` to simulate Notch signaling on a growing domain to investigate its role during cell differentiation. The effects of cell division, growth, tissue geometry and Jagged production rate on the Notch-mediated cell differentiation process were studied. The simulations showed that Notch-mediated differentiation is not

affected by cell division symmetry or growth dynamics, but by geometric constraints and the production rate of Jagged. A decrease in the production rate of this ligand over time in combination with geometric constraints recapitulated two consecutive differentiation rounds as observed in the developing pancreas.

Tissue homeostasis in adult organs hinges on a precise balance between the generation of differentiated cells and the preservation of the stem cell population. In the last section of this thesis, a stochastic model was developed in order to explore the dynamics of cell populations where stem cells divide exclusively symmetrically. The focus was centered on investigating the impact of a coupling between the cell cycle activity and cell differentiation on tissue homeostasis. The results showed that a positive coupling between cell cycle progression and differentiation increases the robustness of tissue homeostasis, in accordance with qualitative analyses of published single-cell RNA-Seq data of the adult mouse brain. These findings suggest that a positive coupling between cell cycle progression and differentiation at the cellular level is part of the regulatory machinery that maintains tissue homeostasis in the adult mouse brain.

To summarize, this thesis encompassed the application of computational cell-based models to understand the impact of cellular events including cell growth, division and differentiation on morphogenetic and homeostatic processes. Future work should enrich existing cell-based models with detailed tissue descriptions and improve their computational viability in order to incorporate large volumes of novel microscopy and sequencing data.

Zusammenfassung

Das Verständnis der Grundprinzipien, welche für die Entwicklung und Erhaltung adulter Organismen verantwortlich sind, ist zentral für die Forschung zu morphogenetischen und homöostatischen Prozessen. Zelluläre Prozesse wie Zellwachstum, Zellteilung und Zelldifferenzierung spielen eine wichtige Rolle in der Gewebeentwicklung und -erhaltung. Obwohl eine wachsende Anzahl an experimentellen Studien quantitative Daten zu unterschiedlichen zellulären Prozessen in embryonalen und adulten Organismen zur Verfügung gestellt haben, bleibt der Einfluss und das Zusammenspiel von zellulären Prozessen in der Morphogenese und Homöostasis von Geweben unklar. Computersimulationen ermöglichen die Erforschung von Zelldynamik mit einem hohen Mass an Kontrolle und Reproduzierbarkeit. Der Kern sowie auch die Komplexität der verschiedenen Modellierungsmethoden von Geweben liegt in der Repräsentation von Zellen und in deren Kopplung an biomolekulare Signalübertragung. Im Rahmen dieser Thesis haben wir verschiedene zellbasierte Simulationsmethoden auf repräsentative Ereignisse auf Gewebeniveau angewendet, um den Einfluss von Zellwachstum, Zellteilung und Zelldifferenzierung auf die Morphogenese und Gewebehomöostase zu erforschen.

Einer der Kernmechanismen in der Morphogenese ist die Elongation von epithelialen Geweben. Zusammen mit der Verzweigung ist die Elongation zentral für die Formierung von Organen mit einer verzweigten Struktur wie beispielsweise der Lunge von Säugetieren. Es wurde beobachtet, dass die Zellteilung in der frühen Entwicklung der Lunge von Mäusen sich präferiert in Richtung der elongierenden Gewebe ausrichtet. Der erste Teil dieser Thesis hat untersucht, ob diese präferierte Orientierung der Zellteilung angesichts der viskoelastischen Eigenschaften von epithelialen Geweben gerichtetes Wachstum hervorruft. Hierzu wurde die zellbasierte Software LBIBCell verwendet um die entsprechenden Bedingungen zu simulieren. Die Simulationen zeigten, dass nur für simulierte Gewebe, welche aus Zellen mit starker kortikaler Spannung bestehen, die beobachtete Präferenz der Orientierung der Zellteilung zu gerichtetem Auswuchs führte. Des Weiteren resultierte die Simulation von externen Druckkräften im experimentell gemessenen Auswuchs. Allerdings haben solche Kräfte nicht die beobachtete Präferenz der Orientierung der Zellteilung hervorgerufen und wir folgern daraus, dass andere Mechanismen in der sich entwickelnden Mauslunge zur Elongation von epithelialen Geweben führt.

Ein weiterer zentraler Prozess der Morphogenese ist die Zelldifferenzierung, welche essentiell für die Generierung von Zelldiversität in Organen ist. Die Bauchspeicheldrüse (Pankreas) ist

ein heterogenes Organ, welches aus vielen verschiedenen Zelltypen besteht, deren Generierung mit dem Notch-Signalweg in Verbindung gebracht wurde. Der zweite Teil dieser Thesis setzt LBIBCell ein, um den Notch-Signalweg auf einer wachsenden Domäne zu simulieren und dessen Rolle im Prozess der Zelldifferenzierung zu ermitteln. Der Effekt der Zellteilung, des Zellwachstums, der Gewebegeometrie und der Jagged-Produktionsrate auf den Notch-vermittelten Zelldifferenzierungsprozess wurde untersucht. Die Simulationen zeigten, dass Notch-vermittelte Zelldifferenzierung nicht durch die Symmetrie der Zellteilung oder Wachstumsdynamik, jedoch von geometrischen Einschränkungen und der Jagged-Produktionsrate beeinträchtigt wird. Die zeitliche Abnahme des Liganden in Kombination mit geometrischen Einschränkungen resultierte in zwei aufeinander folgenden Zelldifferenzierungsprozessen wie sie im sich entwickelnden Pankreas beobachtet werden.

Die Homöostase von Geweben in adulten Organen hängt von einem präzisen Gleichgewicht zwischen der Generierung von differenzierten Zellen und der Erhaltung von Stammzellen ab. Im letzten Teil dieser Thesis wurde ein stochastisches Model entwickelt um die Dynamik von Zellpopulationen, in welchen sich Stammzellen ausschliesslich symmetrisch teilen, zu erforschen. Der Fokus lag dabei auf der Erforschung des Einflusses einer Kopplung zwischen der Zellzyklusaktivität und der Zelldifferenzierung auf die Gewebekomöostase. Die Resultate zeigten, dass eine positive Kopplung zwischen der Zellzyklusprogression und der Zelldifferenzierung die Stabilität der Gewebekomöostase erhöht, was in Übereinstimmung mit der qualitativen Analyse von publizierten Einzelzell-RNA-Sequenzierungsdaten des adulten Mausgehirns ist. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine positive Kopplung zwischen der Zellzyklusprogression und Zelldifferenzierung auf der zellulären Ebene Teil jenes Regulierungsmechanismus ist, welcher die Gewebekomöostase im adulten Mausgehirn aufrecht erhält.

Zusammengefasst beinhaltet diese Thesis die Anwendung rechnergestützter zellbasierter Modelle um den Einfluss von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zellteilung und Zelldifferenzierung auf morphogenetische und homöostatische Prozesse zu verstehen. Künftige Arbeit sollte existierende zellbasierte Modelle um detaillierte Darstellungen von Geweben erweitern und deren Rechenfähigkeit verbessern um grosse Mengen an neuartigen Mikroskopie- und Sequenzierungsdaten zu integrieren.