

DISS. ETH NO. 26109

SPATIOTEMPORAL MODELLING OF
PHALANGE DEVELOPMENT AND
PARAMETER ESTIMATION FOR
COMPUTATIONALLY COSTLY MODELS

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

presented by:

Diana Barac

MMath, University of Warwick

born on 15.09.1991

citizen of the United Kingdom

accepted on the recommendation of:
Prof. Dr. Dr. Dagmar Iber, examiner
Prof. Dr. Jörg Stelling, co-examiner
Prof. Dr. Patrick Tschopp, co-examiner

2020

Abstract

A key question in developmental biology is that of morphogenesis: how a homogeneous group of cells self-organise into the functional structures that make up an adult organism. Various experimental studies have been conducted in order to better understand this process of pattern formation and identify the key components involved. In addition to this, computational and mathematical models can increase our understanding of these mechanisms, by testing underlying assumptions and generating new hypotheses regarding the biological system. The presented thesis aims to contribute to the understanding of mechanisms of pattern formation during morphogenesis and to improve the capacity of computational models in their investigation of these processes as follows.

The developing limb has long served as a paradigm for the study of pattern formation. The first part of this thesis (Chapter 2) addresses phalange formation in the developing chick leg. The main molecular components involved in the process of phalange formation have been identified by previous studies. However, the mechanisms that regulate the patterning are as yet unknown. We present a simple computational model that is able to fit experimental data from our collaborator for the chick and from the literature for the mouse. We suggest how changes to the model could account for differences in phalange formation between the different digits in the chick leg, and, more generally, how the model could be applied to examine the divergence of digit formation in different species through the course of evolution.

Morphogenesis is a process that takes place in time and space and the interactions of the components involved are often non-linear. Modelling this computationally, for example, with coupled non-linear partial differential equations (PDEs), can result in a model with a high computational cost. As imaging technologies have advanced, image data is often generated for its ability to reveal the spatio-temporal distribution of a molecule of interest. However, this data is often non-quantitative and integrating it into a quantitative model is a challenge. The second part of this thesis (Chapter 3) presents a heuristic global parameter estimation procedure to estimate parameters for image-based modelling in the case where the model has a high computational cost. Global parameter estimation is a major challenge in computational modelling, however, most methods developed for this purpose require a large number of iterations and are therefore unsuitable for computationally costly models. In this chapter we first successfully apply the presented procedure to an image-generating parametric function, with the aim of retrieving the original parameters. We consequently apply it in a biological setting, by fitting artificial

image data of the developing mouse limb. As a result of the increase in both the use of computational modelling in biology, and the complexity of such models, the development of such procedures can play an important role in the cycle of experimentation and modelling, and thereby increase our understanding of biological processes, such as pattern formation.

Zusammenfassung

Eine fundamentale Frage in der Entwicklungsbiologie ist die der Morphogenese: Wie organisiert sich eine homogene Gruppe von Zellen selbst um jene funktionalen Strukturen auszubilden, welche einen ausgewachsenen Organismus ausmachen. Diverse experimentelle Studien wurden durchgeführt um den Prozess der Strukturbildung besser zu verstehen und darin involvierte Schlüsselkomponenten zu identifizieren. Zusätzlich können rechnergestützte und mathematische Modelle helfen diese Mechanismen zu verstehen, da sie es ermöglichen die zugrundeliegenden Annahmen zu überprüfen und neue Hypothesen bezüglich des biologischen Systems aufzustellen. Die vorliegende Dissertation soll, dazu beitragen, die Mechanismen der Musterbildung während der Morphogenese besser zu verstehen und die Leistungsfähigkeit der dazu verwendeten Rechenmodelle zu verbessern.

Die Entwicklung von Extremitäten dient seit langem als Modell für die Erforschung der Strukturbildung. Der erste Teil dieser Dissertation (Kapitel 2) befasst sich mit der Phalangenbildung im sich entwickelnden Hühnerembryo. Die in der Bildung der Phalangen involvierten molekularen Hauptkomponenten wurden in vorhergehenden Studien identifiziert. Wie diese Mechanismen die Strukturbildung regulieren ist bisher jedoch noch nicht bekannt. Wir stellen ein einfaches rechnergestütztes Modell vor, welches im Fall des Hühnchens an experimentelle Daten von unseren Kollaborateuren und im Fall der Maus an Literaturdaten anpassbar ist. Wir zeigen auf, wie Veränderungen am Modell Unterschiede in der Phalangenbildung der einzelnen Finger des Hühnchens erklären könnten, und allgemeiner, wie das Modell angewendet werden könnte, um die Divergenz der Fingerbildung bei verschiedenen Arten im Verlauf der Evolution zu untersuchen.

Morphogenese ist ein Prozess, welcher sowohl räumlich als auch zeitlich abläuft und die Interaktionen der involvierten Komponenten sind oft nicht linear. Die rechnergestützte Modellierung dieser Prozesse, zum Beispiel mit gekoppelten nichtlinearen partiellen Differentialgleichungen (PDEs), kann zu rechenaufwendigen Modellen führen. Aufgrund der Weiterentwicklung von bildgebenden Verfahren werden Bilddaten häufig verwendet, um die räumlich-zeitliche Verteilung eines bestimmten Moleküls aufzudecken. Solche Daten sind allerdings oft nicht quantitativ und ihre Einbindung in quantitative Modelle ist eine Herausforderung. Der zweite Teil dieser Dissertation (Kapitel 3) beschreibt eine heuristische globale Methode für die Parameterschätzung in der bildgestützten Modellierung für Fälle, in welchen das verwendete Modell sehr rechenaufwendig ist. Globale Parameterschätzung ist eine der grössten Herausforderungen im Bereich der rechnergestützten Modellierung. Die meisten zu diesem Zweck entwickelten Methoden erfordern

jedoch eine große Anzahl an Iterationen und sind daher für rechenintensive Modelle ungeeignet. In diesem Kapitel wenden wir die vorgestellte Methode zunächst erfolgreich auf eine parametrische Funktion zur Bilderzeugung an, um die ursprünglichen Parameter wiederherzustellen. Nachfolgend verwenden wir das Vorgehen in einem biologischen Kontext an, indem wir künstliche Bilddaten der sich entwickelnden Mausextremitäten anpassen. Aufgrund der zunehmenden Verwendung sowohl von Computermodellen in der Biologie als auch der Komplexität solcher Modelle kann die Entwicklung solcher Verfahren eine wichtige Rolle im zyklischen Prozess von Experimenten und Modellierung spielen und damit unser Verständnis von biologischen Vorgängen, wie zum Beispiel der Strukturbildung, verbessern.