

Modellering och problemlösning

LGMA65

Adam Malik

October 10, 2017

Föreläsning 7 - Sammanfattning och matematisk forskning

Tidigare definitioner av modell

1. En modell är en tolkningsbar beskrivning av ett fenomen som ger oss tillgång till det fenomenet
2. Modeller är fysikaliska eller mentala system som man anser återspegla väsentliga egenskaper hos de fenomen som man studerar
3. En vanlig utgångspunkt är att se vetenskapliga modeller som representationer av skilda företeelser i verkligheten.

Vi väljer följande mycket lika definition: **Modeller är beskrivningar, abstrakta eller materiella, som återspeglar eller representerar och därmed ger oss tillgång till valda delar av verkligheten.**

Vad är en bra modell?

Det beror huvudsakligen på vad den ska användas till!

- Noggrannhet?
- Kvalitativ eller kvantitativ?
- Användbarhet? Hur lång tid tar beräkningar?
- Prediktion eller förståelse?

Vetenskaplig teori vs. Modell

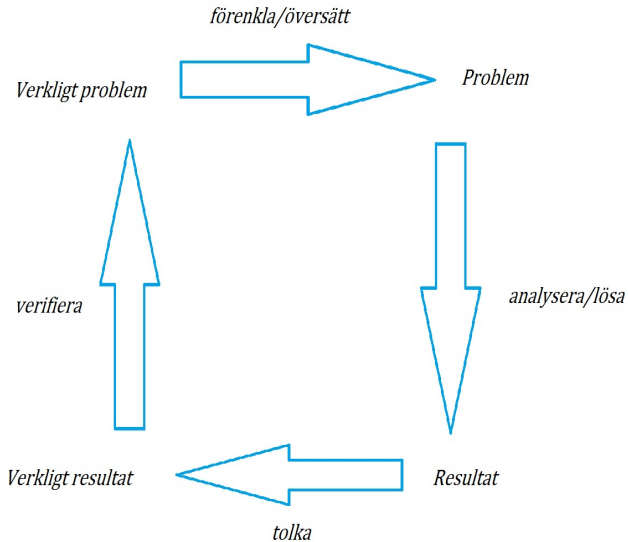
Teori

- Korrekta: de ger en beskrivning som stämmer bra överens med våra observationer
- Fullständiga: de ska beskriva alla aspekter av fenomenet
- Generella: De ska vara giltiga i så stor domän som möjligt
- Enkla: så få antaganden som möjligt, och lätta att jobba med

Modell

- Korrekta eller felaktiga: även felaktiva modeller kan bidra till ökad kunskap
- Ofullständiga/Specifika: ska beskriva valda delar av fenomenet
- Enkla eller komplicerade

Modelleringscykeln



- Kategorisera och beskriva modeller
- Kurvanpassning för att hitta samband
- Fermiproblem och Dimensionsanalys

- Formulera vinstfunktioner och analytiskt/numeriskt optimera
- Linjärprogrammering
- Grafteori (representation)

- Analysera ODE modeller av verkliga system
- Numeriska, analytiska och stationära lösningar
- Formulera egna modeller från problembeskrivning

- Svara på verkliga (vanliga) frågor rörande sannolikheter
- Kontinuerliga och diskreta beskrivningar
- Markovprocesser

- Introduktion och användning av spelteori
- Undersöka strategier i spel med olika dynamik
- Nashjämvikter, blandade strategier och upprepade spel

- Utvidga ODE till PDE med rumslig variation
- Modellering och lösning av PDE-modeller för verkliga fenomen
- Cellulära automater

Vad gör en matematiker som forskar?

Forskare har länge varit intresserade av att förstå sig på hur celler rör sig (cell migration). Detta har en avgörande betydelse i många processer:

- Embryogenesis (embryoutveckling) då celler av olika typer rör sig till “rätt” region
- Sårhäkning (epiteliska celler rör sig i en “yta”)
- Immunförsvaret då celler rör sig till infekterade platser
- Spridning av cancer. Cancerceller byter ofta beteende och börjar migrera snabbare än friska celler
- Felaktigheter i celler och migration kan orsaka en rad skador och sjukdomar

Exempelvis

- Simmande (run-and-tumble) rörelse hos bland annat E. coli
- Crawlade (drar sig fram)

Crawlade celler rör sig i en s.k. extracellulär matris (elastisk vävnad eller nätverk), genom att dra sig fram.

<https://www.youtube.com/watch?v=RRUvRJNIW84>

År 2000 upptäckte forskare att en typ av cell odlad på en collagen-yta (elastisk) av varierande styvhet rörde sig i riktning av fastare underlag.

Cell Movement Is Guided by the Rigidity of the Substrate

Chun-Min Lo,* Hong-Bei Wang,* Micah Dembo,[†] and Yu-li Wang*

*Department of Physiology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts 01605, and [†]Department of Biomedical Engineering, Boston University, Boston, Massachusetts 02215 USA

ABSTRACT Directional cell locomotion is critical in many physiological processes, including morphogenesis, the immune response, and wound healing. It is well known that in these processes cell movements can be guided by gradients of various chemical signals. In this study, we demonstrate that cell movement can also be guided by purely physical interactions at the cell-substrate interface. We cultured National Institutes of Health 3T3 fibroblasts on flexible polyacrylamide sheets coated with type I collagen. A transition in rigidity was introduced in the central region of the sheet by a discontinuity in the concentration of the bis-acrylamide cross-linker. Cells approaching the transition region from the soft side could easily migrate across the boundary, with a concurrent increase in spreading area and traction forces. In contrast, cells migrating from the stiff side turned around or retracted as they reached the boundary. We call this apparent preference for a stiff substrate “durotaxis.” In addition to substrate rigidity, we discovered that cell movement could also be guided by manipu-

VARFÖR?

Vi har nu ett **problem**. Vi har observerat ett hittills okänt fenomen och vill veta varför det händer (mekanismerna som orsakar detta observerade fenomen). Detta är en större del i förståelsen för cell migration!

Målet är att formulera en matematisk beskrivning (modell) som kan ge insikt i fenomenet Durotaxis, och ge möjliga förklaringar (och/eller förkasta vissa hypoteser) till varför celler uppvisar detta beteende.

Preliminär plan

1. Bakgrundsläsning: Förstå biologin, litteraturöversikt över vad som gjorts tidigare
2. Formulera relevant modell: baserat på biologin samt vad som gjorts tidigare
3. Analysera modellen: givet modell-formuleringen analysera egenskaper för att dra biologiskt relevanta slutsatser
4. Tolka och jämför modell-resultat med verkligheten
5. ... Repetera steg 2?

En cell är kopplad till sin omgivning i ett antal s.k. *Adhesion sites* (kemiska bindningar), som kan förstöras och nybildas. Celler är elastiska och har möjligheten att ändra form. Crawlande celler rör på sig genom att

- Ändra form till en mer avlång form
- Skapa nya bindningar i fronten
- Släppa “gamla” bindningar i bakänden

Celler utövar alltid en kraft riktad mot cell-centrum. Detta har observerats då celler rör sig på "mjuka" ytor som deformeras under cellen.

<https://www.youtube.com/watch?v=RRUvRJNIW84>

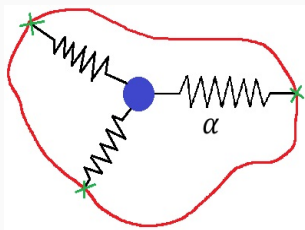
Två hypoteser

1. Celler känner av styvheten i underlaget genom att “dra” med någon kraft och känner av skillnader i deformation. Sedan görs ett “aktivt” val
2. Celler rör sig helt slumpmässigt (placeringen av adhesion sites) men olika stora deformationer orsakar en “drift” mot högre styvhet (mindre deformation)

Det är den andra hypotesen vi vill undersöka!

Tidigare matematisk modell

Tidigare matematiska modeller för crawlande celler finns (ca. 2013)



Det finns n adhesion sites, som uppdaterar (byter) position vid slumpmässiga tider och får en ny slumpmässig position centrerad kring cellen. Cellens centrum beskrivs som mass-centrum av alla adhesionsites.

Elastiskt underlag?

Beskrivningar av cellers rörelse finns, men vi vet att Durotaxis beskriver cellers riktade rörelse på elastiska underlag (av varierande styvhet).

Därför vill vi modellera celler som rör sig på elastiskt underlag!

Vår modell ska alltså också ta hänsyn till elastiska underlag.

Inspiration kan hämtas från andra liknande fenomen (taxis) exempelvis

- Chemotaxis - celler rör sig mot högre koncentrationer av kemikalier
- Partikelmodeller från fysik - partiklar interagerar med varandra på olika vis

Verkligheten är för komplex

Celler rör sig i 3-D i ett elastiskt (delvis) nätverk av fibrer. Fibernätverk i verkligheten är anisotropa och inte helt elastiska. Att göra en matematisk modell (analytisk, ej numerisk) är för svårt.

Vår matematiska modell

Antag att en cell har 2 adhesion sites, i 1 rumsdimension, på en elastisk fiber (1-D)! Tiden mellan uppdateringar är exponentialfördelad, och ny position är normalfördelad kring nuvarande cell-centrum. Nuvarande cell centrum är medelpunkten av adhesion siterna.

Den elastiska fibern beskrivs av Hookes lag

$$\frac{d}{dt} (C(x)u'(x)) = q$$

där $C(x)$ är elastisk fjäderkonstant i fibern, u är förskjutningsfunktionen och q är punkt-krafter.

Definiera $p(x, t) =$ sannolikheten att hitta en cell vid position x vid tid t .
Känner vi till p vet vi hur cellerna rör sig! Men hur förändras p i tid?

$$p(x, t + \Delta t) \approx \int p(y, t) \mathbb{P}(\text{sannolikhet att hoppa från } y \text{ till } x) dy$$

Vi erhåller en PDE som beskriver hur p förändras i tid.

Ekvationen blir slutligen

$$\frac{\partial p}{\partial t}(x, t) = -\lambda p(x, t) + \lambda \int p(y, t) \mathbb{P}(y \rightarrow x) dy$$

All information av processen finns “inbakad” i funktionen som beskriver sannolikheten att cellen hoppar från y till x .

Idén är att en korrekt formulerad modell kommer ha egenskapen att det är “lite troligare” att cellen flyttar sig i den riktningen där elastiska fibern är styvare!

Numeriska beräkningar

Vi började undersökningen med en stokastisk modell av processes! Lätt att formulera och köra, men ger ofta mindre “exakt information”.

En stokastisk process är ungefär:

- Vid tid $t = 0$ placera ut en cell. Slumpa startposition för adhesion sites (eller välj)
- Slumpa fram tiden för nästa händelse
- Välj en av de 2 siterna som skall uppdateras. Generera en ny slumpmässig position som är $N(\mu, \sigma^2)$
- upprepa

Detta utförst ett stort antal gånger (ca 200-1000 ggr) och man kan extrahera statistik angående position, total distans etc.

Huvudsyftet med numeriska beräkningar är att de ger insikt, och man vet sedan ungefär vad man förväntar sig. Det är då mycket lättare att matematiskt visa egenskaper när man vet vad man är ute efter!

Vad kan modellen användas till?

Vår modell kommer kunna svara på frågan om enbart elastiska effekter kan orsaka durotaxis, eller om det är någon annan mer komplicerad “aktiv” process. Originalartikeln om durotaxis argumenterar för att detta inte är fallet...

The mechanism

As an elastic band is stretched across a gradient of rigidity, its mass distribution should be skewed toward the stiff side. One may argue that this simple mechanism is sufficient to explain durotaxis. However, the displacements associated with substratum elasticity are at most a few microns and alone cannot explain the magnitude and persistence of the coordinated processes involved in durotaxis. It is also very difficult to see how this mechanism could explain the effects of substrate manipulation or the turning behavior as the cell migrates from stiff substrates toward soft substrates. Therefore, the small shifts in stress and strain when cells

Fler detaljer?

Det finns en rad relaterade koncept som vi inte tagit med i vår modell

1. Contact guidance - celler följer individuella fibrer
2. Haptotaxis - celler rör sig mot områden där fler bindning kan bildas (adhesion sites)
3. Flera celler som interagerar med varandra? En tumör kan orsaka sträckta fibrer
4. ...