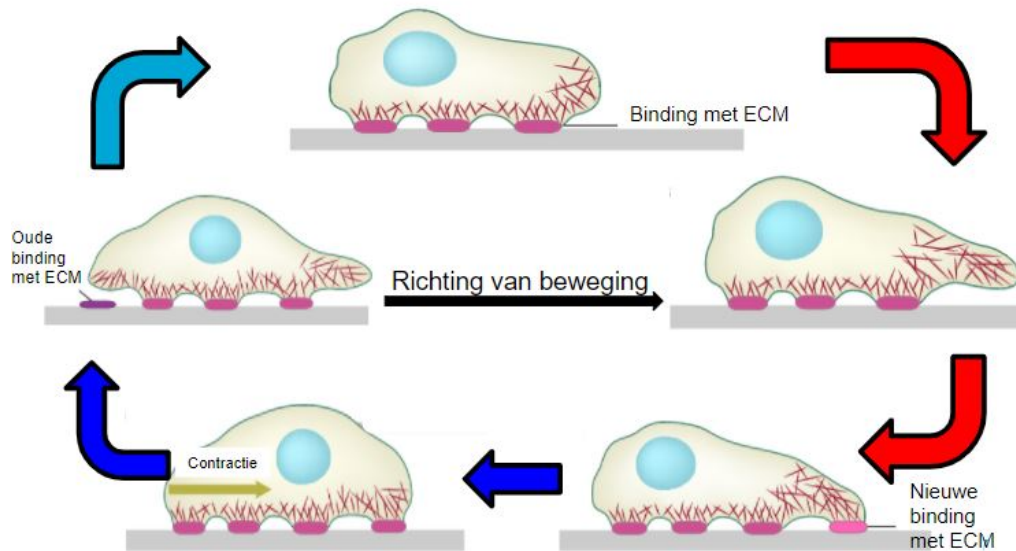


BSc verslag TECHNISCHE WISKUNDE



Wiskundig modelleren van celpolarisatie

Mathematical modelling of cell polarization

door

F.P.M. Klein 4904125

Technische Universiteit Delft

Begeleider:
Dr.ir. E.G. Rens

Overige commissieleden:
Prof.dr.ir. C. Vuijk
Dr. J.L.A. Dubbeldam

Datum:
Augustus, 2021

Plaats:
Delft

Samenvatting

Samenvatting peers

Celmigratie wordt voornamelijk door twee eiwitten veroorzaakt, namelijk Rac en Rho van de Rho-GTPases familie. Deze eiwitten kunnen zowel in actieve als inactieve vorm voorkomen [2], [6], [7]. De actieve vorm is gebonden aan het celmembraan en de inactieve vorm zit los in de cel [7]. De eiwitten kunnen zich verplaatsen in de cel. Doordat de actieve vorm gebonden is en de inactieve vorm niet, is de diffusiesnelheid van de inactieve vorm van het eiwit hoger dan van de actieve vorm [6], [7].

De kant met de hoogste concentratie actieve Rac is de voorkant van de cel. Actieve Rac zorgt voor een uitstulping aan de voorkant van de cel en Rho zorgt voor samentrekking van de cel aan de achterkant [2], [7]. Cellen zijn omgeven door een heel netwerk aan eiwitvezels waarmee de cel continu in aanraking is tijdens de migratie. Dit netwerk aan eiwitvezels wordt ook wel het extracellulaire matrix (ECM) genoemd. Doordat actieve Rac de cel stimuleert om met een speciale receptor (integrin) een binding aan te gaan met bijvoorbeeld het eiwit fibronectine en Rho deze uiteindelijk weer verbreekt, kan de cel 'lopen'. Eiwitten Rac en Rho werken elkaar tegen en remmen ook elkaar. Het ECM stimuleert juist het eiwit Rho en soms ook Rac [2].

In een specifiek lab experiment konden melanoomcellen (huidkankercellen) drie verschillende fenotypes hebben, namelijk random, oscillerend en polair [2], [5], [7]. Het fenotype random betekent dat de cel nagevoeg stilstaat, oscillerend betekent dat de cel wisselt tussen naar voren en naar achter gaan, en bij polair gaat de cel blijvend één kant op.

In hetzelfde lab experiment is er sprake van een gradiënt in de afstand tussen pilaren bedekt met fibronectine, wat zorgt voor meer contact van een cel met fibronectine [5]. Dit bootst de invloed van het ECM na [2]. Als de cel het fenotype polair heeft en de kant op gaat van het ECM waarbij de afstand van deze pilaren bedekt met fibronectine steeds groter wordt, spreken we van topotaxis [7]. Als de cel de andere kant hierbij op gaat, spreken we weer van tegengestelde topotaxis. Of er sprake is van topotaxis of van tegengestelde topotaxis hangt af van in hoeverre het ECM het eiwit Rac en/of Rho stimuleert. In experimenten is gevonden dat topotaxis een rol speelt in het verspreiden van kankercellen zoals melanoomcellen [4].

De soort bindingen die een cel met zijn integrinen maakt met het fibronectine in het ECM kunnen worden gezien als 'catch-slipbindingen'. Catch-bindingen zijn bindingen die sterker worden als de kracht erop toeneemt tot een bepaald moment. Dan is de kracht zo groot dat de binding breekt. 'Slip'-bindingen daarentegen worden zwakker als de kracht toeneemt. Deze combinatie weergeeft volgen experimenten een goed beeld van de werkelijke binding tussen een integrin en fibronectine [3].

We modelleren aan de hand van een aantal verschillende wiskundige modellen celmigratie met behulp van de eiwitten Rac en Rho en het ECM. We doen dit voor een 2-compartimenten model zonder diffusie en alleen afhankelijk van de tijd, dat de koppeling tussen de voor- en achterkant van een cel beschrijft, en een model in 1D met diffusie. Deze modellen bestaan uit reactie-diffusie differentiaalvergelijkingen en we hebben ze met behulp van python 3.9 gemodelleerd. We onderzoeken de onderliggende verbanden tussen de parameters uit de modellen en experimentele bevindingen. Op deze manier willen we bereiken dat we het fenotype kunnen voorspellen en zo kanker vroeger kunnen constateren bij mensen en uiteindelijk zelfs kunnen stoppen door cellen aan te passen.

Samenvatting leken

Celmigratie betekent een verplaatsing van de cel. Celmigratie is bijvoorbeeld nodig voor rode bloedplaatjes om wonden te helen en voor witte bloedcellen in het immuunsysteem die vechten tegen virussen, bacteriën en vuil. Hierbij spelen eiwitten Rac en Rho een belangrijke rol. De twee eiwitten kunnen zowel actief als inactief zijn waarbij actieve Rac de cel als het ware vooruit duwt en Rho de achterkant intrekt [2], [6], [7]. Ook de omgeving van de cel, een vezelrijke omgeving, speelt een rol in de beweging van een cel. De vezelrijke omgeving, ook wel het extracellulaire matrix (ECM) genoemd, stimuleert namelijk de activatie van Rho en in bepaalde gevallen ook Rac [2], [7]. In bepaalde specifiek experimentele omstandigheden kunnen huidkankercellen in totaal drie soorten migratiegedrag vertonen. Hij kan stil staan, twijfelend tussen naar voren en achteren migreren en blijvend één kant op migreren [2], [5], [7]. Als de cel blijvend één kant op migreert en die kant op de cel meer contact heeft met het ECM, is er sprake van topotaxis. Topotaxis speelt een rol bij het verspreiden van kanker, zoals huidkanker [4]. Het is dus belangrijk om hier onderzoek naar te doen om beter begrip te krijgen van de migratie van kankercellen en uiteindelijk betere therapieën te kunnen ontwikkelen. In deze scriptie modelleren we de celmigratie aan de hand van differentiaalvergelijkingen voor eiwitten Rac, Rho en het ECM.

Lijst van Variabelen

Tabel 1: Lijst van parameters van het model zonder diffusie, Model 2.2, en het model met diffusie, Model 3.1. We gebruiken dimensieloze parameters. Als we een tijdschaal en ruimtelijke schaal moeten definiëren zal de tijd in seconden of minuten zijn en de ruimte in micrometer. De concentraties hebben dan de eenheid aantal moleculen per micrometer [6], [7].

Symbol	Betekenis	Waarde bij Model 2.2	Waarde bij Model 3.1
dt	tijdstap	0.0049	0.0049
δ	inactivatiesnelheid van Rac en Rho	1	1
ϵ	$\frac{1}{\text{ECM tijdschaal}}$	0.1	0.001
m	macht in activatiefunctie van Rac, Rho en ECM	3	3
L	diameter van de cel	3	3
N	aantal delen waarin de cel wordt opgedeeld	2	30
k	plaats in de cel	1 t/m N	1 t/m N
b_R	activatiesnelheid van Rac	5	5
R_T	totale concentratie Rac	2	3
ρ_T	totale concentratie Rho	2	6
R_0	half-max contact ECM veroorzaakt door Rac	0.85	1
ρ_0	half-max contact ECM veroorzaakt door Rho	0.85	2.4
E_0	half-max concentratie Rho veroorzaakt door ECM	2	1.5
γ_R	Rac feedback aan het ECM voor meer contact	0.3	5
γ_ρ	Rho feedback aan het ECM voor vermindering van contact	0.4	10
γ_E	ECM feedback aan Rho	2	4
k_R	standaard toenamesnelheid van het contact met ECM	0.2	0.1
k_ρ	standaard afnamesnelheid van het contact met ECM	0.2	0.45
k_E	standaard activatiesnelheid van Rho	3	2
D	diffusiesnelheidscoëfficiënt voor de actieve vorm van Rac en Rho	-	0.1
D_I	diffusiesnelheidscoëfficiënt voor de inactieve vorm van Rac en Rho	-	1

Tabel 2: Lijst van parameters van de topotaxis versie van model zonder en met diffusie. Alle parameters zijn hetzelfde als in Tabel 1 behalve de (extra) parameters hieronder. Ook deze parameters zijn dimensieloos tenzij anders aangegeven.

Symbol	Betekenis	Waarde bij Model 2.2 (topotaxis versie)	Waarde bij Model 3.1 (topotaxis versie)
k_{ER}	standaard activatiesnelheid van Rac	5	2
γ_{ER}	ECM feedback aan Rac	0.5	1.5
E_{0R}	half-max concentratie Rac veroorzaakt door ECM	2	1.5

Tabel 3: Lijst van parameters van het Catch-Slip model, Model 3.2. Alle parameters zijn hetzelfde als in Tabel 1 behalve de (extra) parameters hieronder. Ook deze parameters zijn dimensieloos tenzij anders aangegeven.

Symbol	Betekenis	Waarde
k_R	schalingsfactor	10
γ_E	ECM feedback aan Rho	4
E_0	half-max concentratie Rho veroorzaakt door ECM	300
E_t	maximale grootte van contact met ECM	2000
E_s	contact met ECM voor schaling	100
k_0	sterkte waarmee de integrin zich ontbindt van het ECM bij slip-binding	$\exp(-7.78)$
k_{0c}	sterkte waarmee de integrin zich ontbindt van het ECM bij catch-binding	$\exp(4.02)$
p	schaalfactor van kracht F	0.08
β_R	uittrekkende kracht van Rac	1000
β_ρ	samentrekkende kracht van Rho	1600

Tabel 4: Beginwaarden van model zonder diffusie (Model 2.2)

Symbol	Betekenis	Waarde
R_1	concentratie actieve Rac aan kant 1 van cel	$1 + 3 \cdot \text{random.normal}(1,0.5)$
R_2	concentratie actieve Rac aan kant 2 van cel	0
ρ_1	concentratie actieve Rho aan kant 1 van cel	1
ρ_2	concentratie actieve Rho aan kant 2 van cel	0
E_1	contact met ECM aan kant 1 van cel	$2 + \text{random.normal}(1,0.5)$
E_2	contact met ECM aan kant 2 van cel	0
R_I	concentratie inactieve Rac in cel	$R_I = R_T - R_1 - R_2$
ρ_I	concentratie inactieve Rho in cel	$\rho_I = \rho_T - \rho_1 - \rho_2$

Tabel 5: Beginwaarden van model met diffusie (Model 3.1)

Symbol	Betekenis	Waarde
R_k	concentratie actieve Rac op plek k in cel	Voor $k \leq 3$: $R_k = 4$. Voor $k > 3$: $R_k = 0$
ρ_k	concentratie actieve Rho op plek k in cel	Voor alle k : $\rho_k = 0$
E_k	contact met ECM op plek k in cel	Voor alle k : $E_k = 0$
R_{I_k}	concentratie actieve Rac op plek k in cel	Voor alle k : $R_{I_k} = 1.5$
ρ_{I_k}	concentratie actieve Rho op plek k in cel	Voor alle k : $\rho_{I_k} = 1.5$

Inhoudsopgave

Samenvatting	iii
Lijst van Variabelen	v
Introductie	1
1 Wave-Pinning	11
1.1 Eigenschappen	12
1.2 (In)stabile evenwichtstoestanden van het well-mixed Rac-Rho model	13
1.3 Parameteronderzoek van D en D_I	14
2 2-compartimentenmodel zonder diffusie	17
2.1 Fenotypes Model 2.2	18
2.2 Parameteronderzoek Model 2.2	20
2.2.1 b_R vs γ_E	21
2.2.2 γ_ρ vs γ_R	27
2.3 Topotaxis Model 2.2	32
3 Model met diffusie (1D)	39
3.1 Fenotypes Model 3.1	39
3.2 Parameteronderzoek Model 3.1: b_R vs γ_E	43
3.3 Topotaxis Model 3.1	48
3.4 Catch-slip versie Model 3.1	55
3.4.1 Catch- en Slip-bindingen	55
3.4.2 Parameteronderzoek: b_R vs γ_E	57
Conclusie & Discussie	61

Appendix	65
Appendix A: Numerieke oplossing van het 2-compartimenten model	65
A.1. Stabiliteit	65
Appendix B: Numerieke oplossing van Rac-Rho model met diffusie	67
B.1. Discretisatie naar de plaats	67
B.2. Discretisatie naar de tijd	72
B.3. Stabiliteit	72
Appendix C: Python Code	74
C.1. Python libraries	74
C.2. Code algemene functies	74
C.3. Code model wave-pinning	75
C.4. Code 2-compartimenten model zonder diffusie (Model 2.2)	78
C.5. Code model met diffusie (1D) (Model 3.1)	81
Bibliografie	87

Introductie

Ons lichaam bestaat grofweg uit cellen en een hoop water. Van die cellen bestaan er verschillende soorten met elk hun eigen functie. Er zijn bijvoorbeeld zenuwcellen, die ervoor zorgen dat prikkels worden doorgegeven naar de hersenen en cellen in de darmen, die zorgen dat voedingsstoffen worden opgenomen. De meeste cellen kunnen zich ook actief verplaatsen (celmigratie), zoals rode bloedplaatjes voor wondheling. Andere voorbeelden van cellen die doen aan celmigratie zijn fibroblasten die wonden dichtten, leukocyten (witte bloedcellen ¹) die vechten tegen virussen, bacteriën en vuil [1]. Helaas zorgt celmigratie ook voor het verspreiden van kankercellen [2], [4], [5], [7].

Het is dus belangrijk om onderzoek naar celmigratie te doen en zo te leren hoe we wondheling kunnen bevorderen en verspreiding van kanker beter te begrijpen. Met behulp van experimentele data is het mogelijk om voor celmigratie wiskundige modellen op te stellen. Met zulke modellen zijn we in staat om simulaties te maken en zo te voorspellen wat de invloed van bepaalde omstandigheden op de migratie van cellen kan zijn.

Voordat we beginnen met het onderzoek is het eerst nodig om achtergrondinformatie te geven en belangrijke begrippen verder uit te leggen. We beginnen met de opbouw van de cel. Daarna zoomen we in op fenotypes van celmigratie en de term topotaxis. Dan leggen we de modellen uit die we gebruiken en waarop deze gebaseerd zijn. We sluiten af met wat we precies in deze scriptie willen onderzoeken en de daarbij horende onderzoeksvragen.

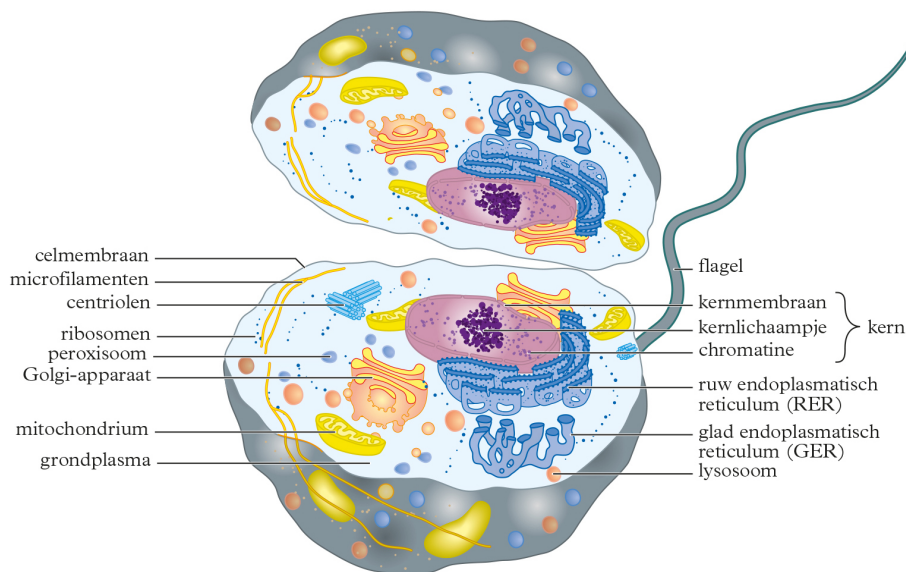
Opbouw van de cel

(Dierlijke) cellen zijn kort gezegd opgebouwd uit het cytoplasma (verschillende organellen liggend in het cytosol), het celmembraan en het cytoskelet. Bij organellen kan je denken aan bijvoorbeeld de celkern (in meeste cellen), mitochondriën en het Golgicomplex. De organellen worden gescheiden van de buitenwereld door het celmembraan. Deze 'wand' geeft stevigheid aan de cel. Door heel de cel heen zit het cytoskelet. Het cytoskelet bestaat uit eiwitbuisjes (microtubuli en intermediaire filamenten) en eiwitdraden (actinedraden) [8]. Het zorgt voor vorm, nog wat extra stevigheid van cel en de mogelijkheid tot bewegen, zoals de naam 'skelet' al aangeeft.

In Figuur 1 staan alle organellen samen met het celmembraan weergegeven. Het cytoskelet is niet weergegeven. Deze zit namelijk door de hele cel heen.

¹cellen van het immuunsysteem

C Dierlijke cel



Figuur 1: Dierlijke cel. Van Binas (6de ed., p. 192) door NVON, 2013, Noordhoff Uitgevers.

Beïnvloedingen

Celmigratie wordt door verschillende eiwitten mogelijk gemaakt, vooral door de Rho GTPases² familie. De twee belangrijkste daarvan zijn Rac1 en RhoA [2], [6]. Deze zullen verder met Rac en Rho worden aangesproken. Rac en Rho zijn met elkaar in strijd en komen beiden voor in actieve en inactieve vorm en remmen elkaars activatie. Dit is waargenomen in veel verschillende celtypes [2]. Rac zorgt ervoor dat de cel zich uitrekt en Rho dat de cel zich samentrekt. Dit wordt veroorzaakt door de invloed van Rac en Rho op de zogeheten lamellipodia. Dit is een term dat gebruikt wordt voor uitstulpingen van het celmembraan die tijdens het bewegen gemaakt worden [2]. Rac en Rho zorgen respectievelijk ervoor dat deze lamellipodia uitrekken en samentrekken doordat ze het cytoskelet beïnvloeden. Hierdoor wordt het celmembraan weer uitgerekt of samengetrokken en daardoor de cel [2], [7]. Door middel van gradiënten in Rac en Rho in de cel kan er een onderscheid gemaakt worden tussen een voorkant en een achterkant van de cel. We zeggen dan dat de cel zich polariseert. De kant met een hoge concentratie actieve Rac noemen we de voorkant van de cel en de kant met een hoge concentratie actieve Rho de achterkant [6]. Doordat Rac en Rho elkaars activatie remmen, zal altijd waar de concentratie actieve Rac hoog (laag) is de concentratie actieve Rho laag (hoog) zijn. Hierdoor kunnen de voor- en achterkant nooit dezelfde kant zijn van de cel.

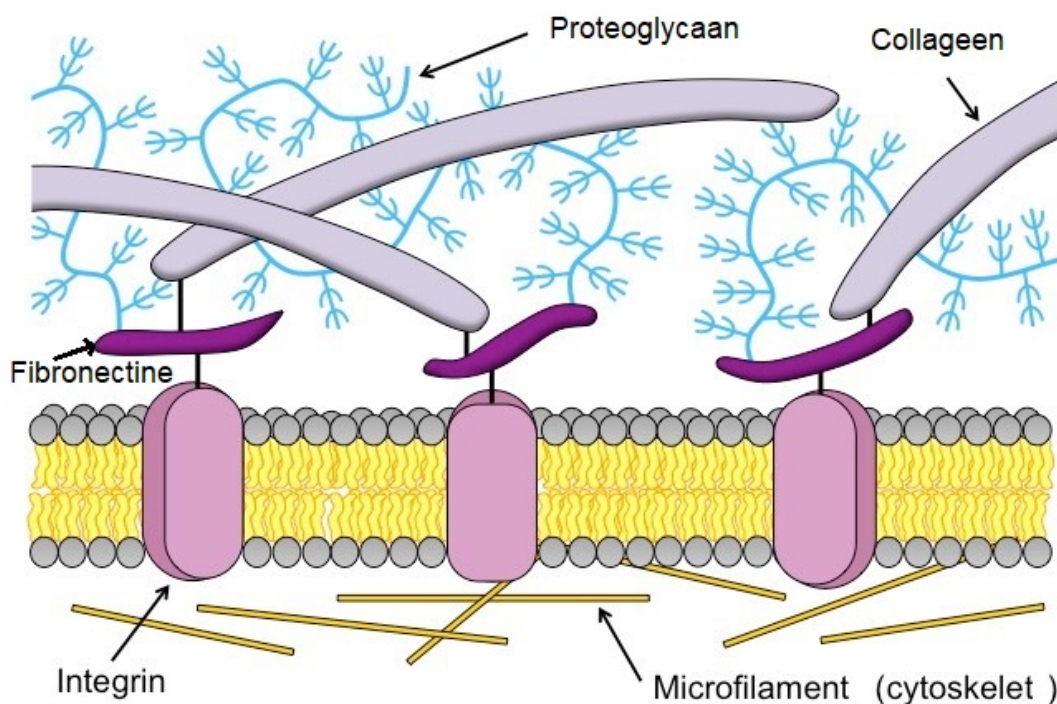
Cellen en weefsels zijn omgeven door een heel netwerk aan eiwitvezels waarmee de cel continu in aanraking is tijdens de migratie. Dit netwerk aan eiwitvezels heet het extracellulaire matrix (ECM) [2] en is in Figuur 2 het gedeelte boven de gele lijn wat het celmembraan voorstelt. We zien hier blauwe lijntjes en lila strookjes boven het celmembraan die respectievelijk het eiwit proteoglycaan en de vezel collageen voorstellen. In Figuur 2 zien we ook dat de cel, het gedeelte vanaf het celmembraan omlaag, 'loopt' op het eiwit fibronectine. Fibronectine wordt in het figuur weergegeven door de paarse flappen boven het celmembraan. Het lopen doet de cel door met speciale receptoren in het celmembraan (integrinen) zich aan fibronectine te binden. Die integrinen zijn de licht paarse cilinders in het celmembraan in Figuur 2. Via integrinen kunnen signalen worden ontvangen en verstuurd waardoor de binding van een integrin met een fibronectine aangegaan of verbroken wordt. Dit gebeurt door het activeren of remmen van de Rho GTPases [2]. Dit kunnen we ook weergeven als een cyclus die een cel ondergaat bij elke beweging zoals in Figuur 3 te zien is. Cellen zijn gevoelig voor ruimtelijke gradiënten van verschillende opgeloste chemische factoren (chemotaxis). Dichtheid gradiënten van eiwitten die gebonden zijn aan het oppervlak van het ECM (haptotaxis) en de flexibiliteit op verschillende plaatsen van de cel (durotaxis) zijn ook vaak van invloed op het gedrag van de cel [4]. Als een cel op zich zelf staand gevoelig is aan de topografie (eigenschappen/kenmerken van het ECM) gradiënt, noemen

²GTPases zijn enzymen die GTP omzetten in GDP (Nederlandse encyclopedie)

we dit topotaxis. Het is echter nog niet zeker of topotaxis een type van haptotaxis en durotaxis is of dat het een fenomeen is dat op zich zelf staat [4]. We gaan ons vooral focussen op de term topotaxis.

Als de topografie verandert, bijvoorbeeld de hoeveelheid beschikbare fibronectine in het ECM waaraan de cel zich kan binden, kan de richting van de celmigratie veranderen. In een lab experiment is dit nagebootst met kleine smalle pilaren bedekt met het cel-ECM bindende eiwit fibronectine om de invloed ervan op migratie van melanoomcellen (huidkankercellen) te bepalen [2], [5]. Hoe groter de afstand tussen deze pilaren, hoe meer contact de cel kan maken met de fibronectine en dus met het ECM. Uit het experiment kwam naar voren dat deze melanoomcellen drie verschillende fenotypes kunnen hebben: polair, oscillerend of random. Deze fenotypes worden verder beschreven onder het kopje 'Fenotypes'.

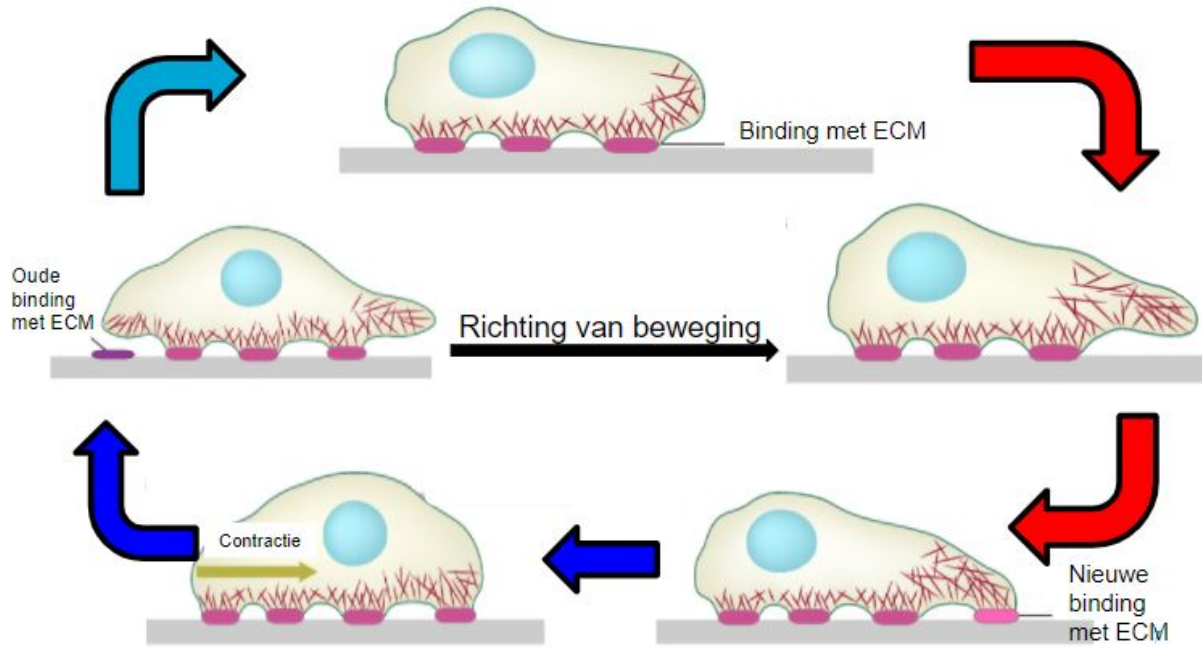
Veranderingen in de topografie van het ECM zorgen voor een andere verdeling van het aantal cellen met een bepaald fenotype [2]. Daarnaast kan zo'n verandering ook zorgen dat de richting van de migratie van een cel verandert. Als een cel de topografie volgt waarbij de afstand tussen de pilaren steeds kleiner wordt (downgradient), dan komt de cel steeds minder in contact met het ECM. Maar als hij de weg gaat waarbij de afstand tussen de pilaren met fibronectine steeds groter wordt (upgradient), dan zijn de cel en het ECM steeds meer met elkaar in contact [4], [7]. Gebieden met een hoge dichtheid van pilaren wordt ook wel "dense" genoemd en gebieden met een lage dichtheid van pilaren worden ook wel "sparse" genoemd. Als een cel downgradient gaat, in Figuur 4 naar linksboven, heet dat tegenovergestelde topotaxis. Wanneer een cel juist upgradient beweegt, in Figuur 4 naar rechtsonder, noemen we dat nog steeds gewoon topotaxis. In 1D kunnen we de ECM gradiënt van fibronectine nabootsen door de pilaren steeds meer/minder uit elkaar te sturen in de x-richting. Dit is ook te zien in Figuur 4.



Figuur 2: Extracellulair matrix. De gele strook is het celmembraan. Boven het celmembraan zit het ECM. De donker paarse flapjes boven het ECM zijn het eiwit fibronectine en de licht paarse cilinders erin stellen integrinen voor.

Bioninja. (z.d.). Extracellular matrix. Geraadpleegd op 14 maart 2021, van

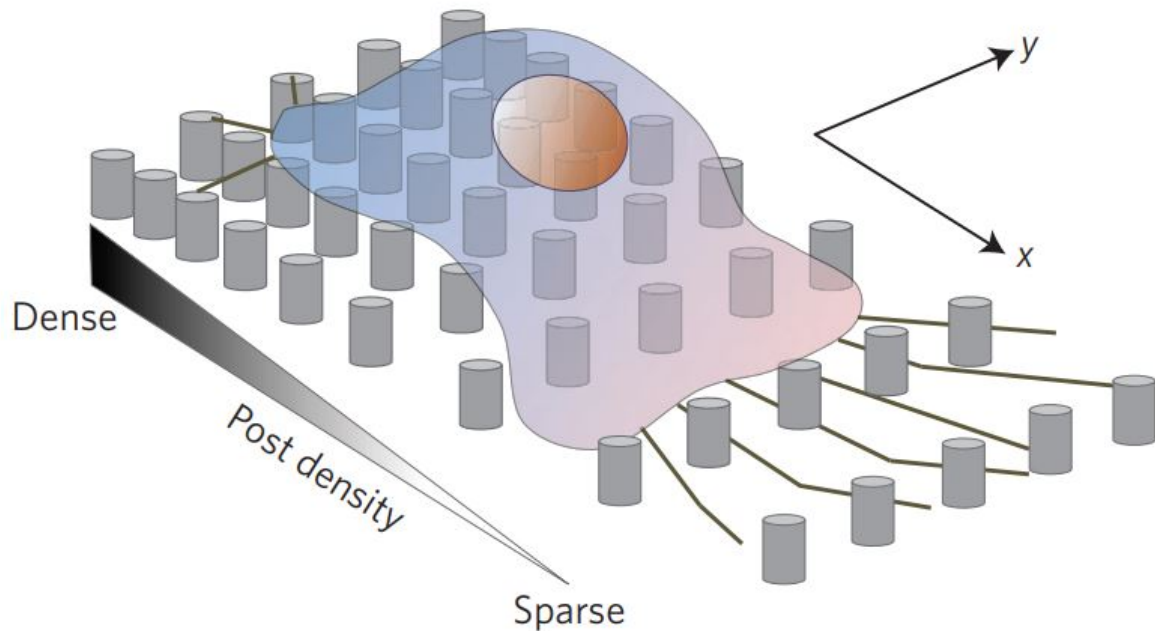
<https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-1-cell-biology/13-membrane-structure/extracellular-matrix.html>



Figuur 3: Bewegingscyclus van Rac, Rho en ECM. Saez, A. (28-02-2011). Four steps of cell migration. [foto].

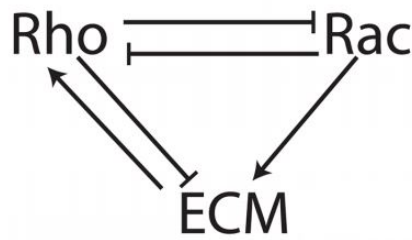
https://nl.wikibooks.org/wiki/Bestand:Four_steps_of_cell_migration.png

De rode en donkerblauwe pijlen geven respectievelijk de invloed van Rac en Rho aan op de cel. De lichtblauwe pijl geeft aan dat de beweging van de cel zijn cyclus rond is.



Figuur 4: Cel op ECM met verschillende groottes van ruimtes tussen de pilaren [4].

In ons onderzoek gaan we van uit dat de celmigratie te modelleren is aan de hand van de relaties tussen Rac, Rho en ECM [2], [5].



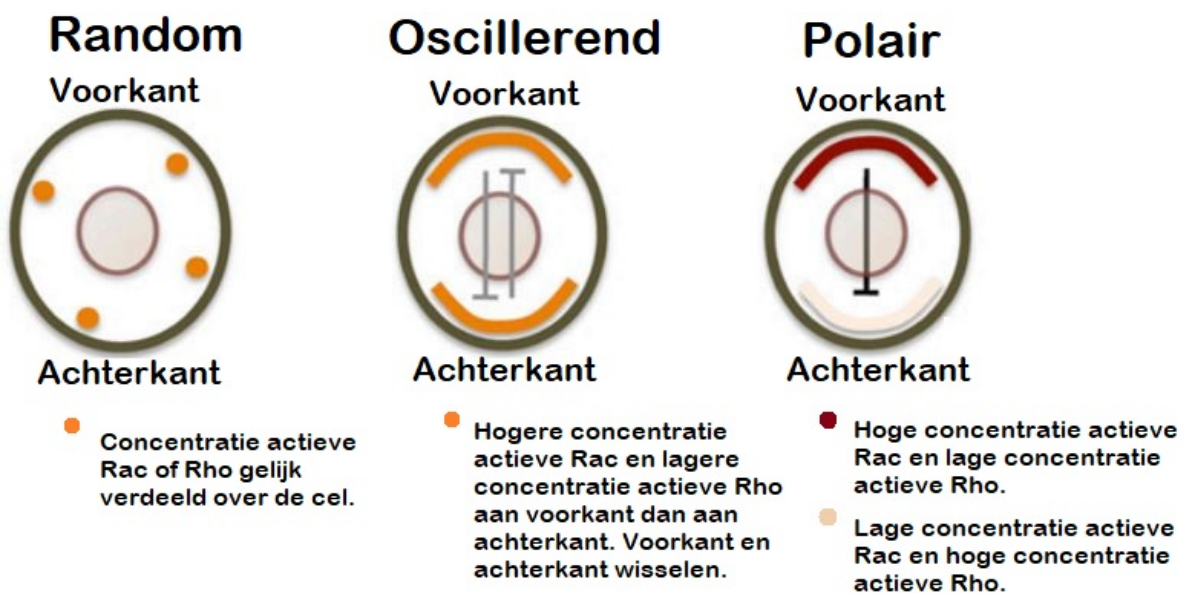
Figuur 5: Cyclus van Rac, Rho en ECM [2].
De stokjes geven remming aan en de pijltjes stimulatie.

Die relatie zie er als volgt uit: Rho en Rac remmen elkaars activatie, het ECM stimuleert juist de Rho activatie (de cel laat uiteindelijk ECM los) en Rac stimuleert weer de binding met het ECM (de cel koppelt aan ECM) [2], [5], [7].

Voor de modellen nemen we aan dat het ECM geen invloed heeft op de Rac activatie, tenzij het anders aangegeven is [2], [7].

Fenotypes

De manier waarop een cel zich voortbeweegt hangt af van de distributie in zowel ruimte als tijd van Rac en Rho in het celmembraan. Er zijn, zoals eerder gezegd, in totaal drie fenotypes. Naast celpolarisatie, zoals eerder besproken bij kopje “Beïnvloedingen”, hebben we ook de fenotypes random en oscillerend [2], [5], [7]. Als de cel polair is, zal de cel tijdens de migratie één kant op gaan. De concentratie actieve Rac is aan die kant van de cel gedurende de migratie hoog en neemt af richting de laagste concentratie gelegen bij de tegenoverliggende kant en visa versa voor Rho, dus de gradiënten van Rac en Rho zijn tegengesteld [6]. Met oscillerend wordt bedoeld dat de cel als het ware twijfelt over welke kant hij op wil. In dit geval wisselen hoge concentraties actieve Rac en Rho elkaar af aan de twee kanten van de cel. Het fenotype random bevat de andere gevallen. Dan wisselt de plek van hoge concentraties actieve Rac en Rho niet volgens een periodiek patroon [7]. In Figuur 6 zien we de ligging van de actieve vorm van de eiwitten Rac en Rho in een cel bij deze drie fenotypes. Het aantal cellen dat een bepaald fenotype heeft kan veranderd worden door signalen van het ECM, zoals in het Kopje Beïnvloedingen staat beschreven.



Figuur 6: Schematische weergave van actieve Rac en/of Rho in een cel [5].

Topotaxis

In dit onderzoek leggen we dus de nadruk op topotaxis. Bij topotaxis en tegenovergestelde topotaxis beweegt, zoals eerder gezegd, de cel respectievelijk upgradient en downgradient, en heeft de cel het fenotype polair. In verschillende artikelen, [2], [4], [5] en [7], wordt onderzoek gedaan naar cellen met dit fenotype. Dit komt onder andere doordat bij agressieve soorten kanker, zoals huidkanker in een later stadium, vaak migrerende cellen zijn gevonden met fenotype polair. Deze bewegen zich dan van de tumor af en zo verspreiden ze zich snel. Zo kunnen melanoomcellen die agressiever zijn onder bepaald omstandigheden zich upgradient bewegen (topotaxis), terwijl dan de niet agressieve melanoomcellen zich downgradient (tegengestelde topotaxis) bewegen [4].

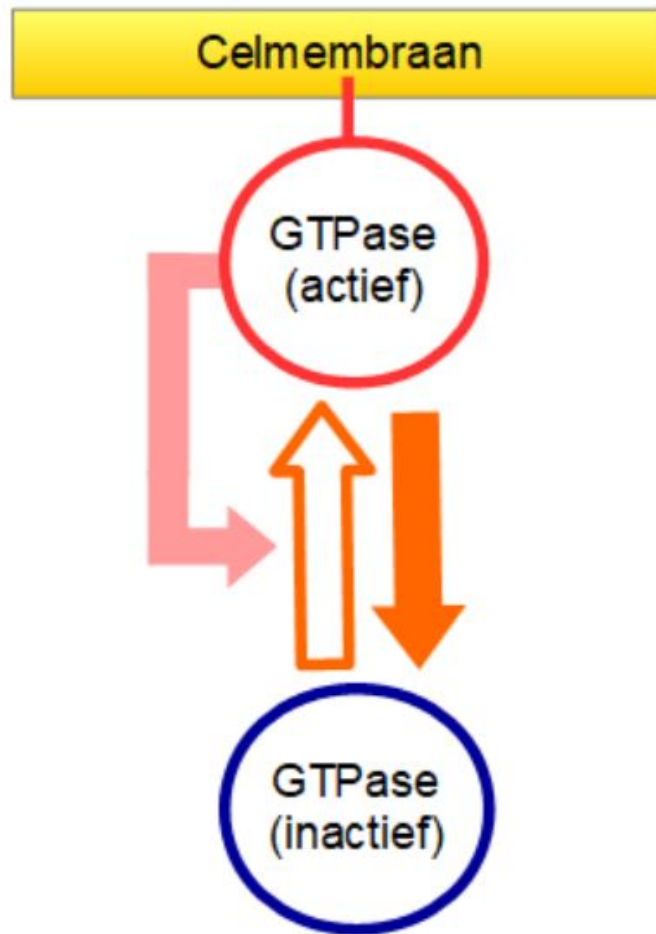
GTPase model

De modellen die we gaan gebruiken om de voorwaarden voor het verkrijgen van de fenotypes en topotaxis, en de relatie met het ECM te onderzoeken, zijn gebaseerd op wave-pinning dat een eigenschap van reactie-diffusie modellen is. Wave-pinning modellen beschrijven hoe een cel zich spontaan kan polariseren en kijken naar één GTPase. Hierbij wordt gebruikt dat een GTPase een actieve en een inactieve vorm heeft. Twee voorbeelden van zo'n GTPase zijn Rac en Rho. Het basismodel voor GTPases, gebaseerd op wave-pinning, ziet er als volgt uit [2], [7]:

$$\begin{cases} \frac{\partial G^k}{\partial t} = A_k G_I^k - I_k G^k + D^k \Delta G^k \\ \frac{\partial G_I^k}{\partial t} = -A_k G_I^k + I_k G^k + D_I^k \Delta G_I^k. \end{cases} \quad (1)$$

Hierbij staat G^k voor actieve GTPase k en G_I^k voor inactieve GTPase k . Daarnaast staan A_k en I_k respectievelijk voor de snelheid van het activeren of inactiveren en hangen in latere uitgebreidere modellen van andere GTPases en het ECM af [7]. D en D_I zijn de diffusiesnelheidscoëfficiënten respectievelijk van de actieve vorm en inactieve vorm van een GTPase.

Voor GTPase k worden dus 2 partiële differentiaalvergelijkingen gebruikt. De gedeeltes van de partiële differentiaalvergelijkingen zonder diffusie zijn 'tegengesteld' aan elkaar, omdat de GTPase óf actief óf inactief is en op een vergelijkbare manier wordt omgezet. Daarnaast blijft de totale hoeveelheid GTPase hetzelfde, oftewel er is sprake van massabehoud [2], [6], [7]. Beide vergelijkingen van het wave-pinning model hebben ook een diffusie component, omdat GTPases zich kunnen verplaatsen in cel. De inactieve GTPases verspreiden zich echter sneller dan de actieve, omdat de actieve vorm verbonden zit aan het celmembraan terwijl de inactieve vorm zich vrij in het cytosol kan bewegen. Dit is in Figuur 7 afgebeeld. De diffusie van inactieve GTPases kan wel tot 100 keer zo groot zijn als die van de actieve. Daarom nemen we aan dat $D^k \ll D_I^k$ [6], [7].



Figuur 7: Locatie in cel van actieve en inactieve GTPase. De actieve vorm zit aan het membraan gebonden, terwijl de inactieve vorm in de cel zelf (in het cytosol) ligt. Deze afbeelding is gebaseerd op Figuur 1 Schematic diagram of the models van Liu, y., Rens, E.G. Edelstein-Keshet, L. (2021). Spots, stripes, and spiral waves in models for static and motile cells. *Journal of Mathematical Biology* 82(28) <https://doi.org/10.1007/s00285-021-01550-0>

Voor het ECM nemen we voor nu aan dat de binding aan het ECM gelijk is aan de uitrekking minus de samen-trekking van het celmembraan, oftewel

$$\frac{dE}{dt} = \epsilon (a - dE). \quad (2)$$

Hierbij staat a dus voor de toename van ECM en d voor de afname ervan. ϵ zorgt ervoor dat de dynamiek langzamer gaat. Merk op dat het ECM niet diffundeert zoals de GTPases dat doen [7].

Rac-Rho model

Zoals eerder gezegd, spelen Rac en Rho van de GTPases één van de belangrijkste rollen. We zullen dan ook de migratie gaan modelleren aan de hand van deze twee eiwitten.

Basismodel 1 wordt dan:

$$\begin{cases} \frac{\partial R}{\partial t} = A_R(\rho)R_I - I_R R + D\Delta R, & \frac{\partial R_I}{\partial t} = -A_R(\rho)R_I + I_R R + D_I\Delta R_I, \\ \frac{\partial \rho}{\partial t} = A_\rho(R, E)\rho_I - I_\rho \rho + D\Delta \rho, & \frac{\partial \rho_I}{\partial t} = -A_\rho(R, E)\rho_I + I_\rho \rho + D_I\Delta \rho_I, \\ \frac{\partial E}{\partial t} = \epsilon(a(R, \rho, E) - d(R, \rho, E)E), \end{cases} \quad (3)$$

waarbij

$$A_R(\rho) = \frac{b_R}{1 + \rho^m}, \quad A_\rho(R, E) = \frac{b_\rho(E)}{1 + R^m}, \quad I_R = I_\rho = \delta. \quad (4)$$

We nemen hierbij aan dat

$$a = a(R, \rho, E), \quad d = d(R, \rho, E), \quad b_\rho(E) = k_E + \gamma_E \frac{E^n}{E_0^m + E^m}. \quad (5)$$

De functie b_ρ is zo gekozen, vanwege de relatie tussen Rho en het ECM. b_ρ staat voor de hoeveelheid Rho dat geactiveerd wordt (ongehinderd van Rac) op een bepaald tijdstip. In Figuur 5 zien we dat het ECM de activatie van Rho stimuleert. Er is een standaard hoeveelheid Rho dat geactiveerd wordt en kan meer worden door de invloed van het ECM. Hoe groter het contact van de cel met het ECM, hoe groter b_ρ wordt. Op de functies van a en d wordt later in de introductie nog verder in.

De functies A_R en A_ρ zijn op een vergelijkbare manier te verklaren. Parameter A_R (A_ρ) staat voor de activatie snelheid van Rac (Rho). Deze wordt gevormd door de concentratie Rac (Rho) dat inactief wordt af te trekken van de concentratie Rac (Rho) dat wordt geactiveerd. De geactiveerde concentratie Rac (Rho) hangt af van b_R (b_ρ), de concentratie Rac (Rho) dat geactiveerd wordt ongeremd door Rho (Rac), maar ook van het andere eiwit Rho (Rac). Het eiwit Rho (Rac) remt namelijk de activatie van Rac (Rho), zoals we in Figuur 5 kunnen zien. Daarom wordt er in functie A_R gedeeld door $1 + R^m$ en bij A_ρ door $1 + \rho^m$.

ECM-binding

Eerder hebben we aangenomen dat de concentratie E lager wordt als de concentratie ρ hoger wordt en een contractie veroorzaakt, en dat de concentratie E hoger wordt als de concentratie R hoger wordt en dus de cel uitrekt. Daarom kunnen we de volgende functies voor a en d als volgt aannemen [2],[7]:

$$a(R) = k_R + \gamma_R \frac{R^m}{R_0^m + R^m}, \quad d(\rho) = k_\rho + \gamma_\rho \frac{\rho^m}{\rho_0^m + \rho^m} \quad (6)$$

Een andere aanname over hoe een cel bindt met het ECM, namelijk volgens de Catch-Slip dynamica van de integrine verbindingen van de cel met fibronectine in het ECM. Zo staan 'Catch'-bindingen er om bekend om sterker te worden als de kracht erop toeneemt tot een bepaald moment. Dan is de kracht zo groot dat de binding breekt. 'Slip'-bindingen worden echter zwakker als de kracht toeneemt. Deze combinatie van catch en slip beschrijft de binding van de cel met het ECM beter dan bij Model 2, omdat deze gebaseerd is op experimentele data [3].

Bij deze Catch-Slip versie worden a en d gegeven door [3], [7]

$$a(E) = k_R(E_t - E), \quad d(F, E) = k_0 \exp\left(\frac{F}{p(E + E_s)}\right) + k_{0c} \exp\left(-\frac{F}{p(E + E_s)}\right) \quad (7)$$

met

$$F(R, \rho) = \beta_\rho \frac{\rho}{1 + \rho} - \beta_R \frac{R}{1 + R}$$

Model 3 met A_R, A_ρ, I_R en I_ρ als in vergelijking (4) en a en d zoals gedefinieerd hierboven, zullen we voortaan aanduiden met 'het Catch-Slip model'.

Parameter E_t staat voor hoe groot de binding met het ECM maximaal kan zijn. E_s is een parameter die de grootte van binding met het ECM schaalt. Parameter p staat voor een factor die de kracht schaalt. Parameters k_0 en k_{0c} staan voor de sterkte waarmee de integrin zich ontbindt van het ECM door respectievelijk slip- en catch-dynamica.

Parameter F is de trekkende kracht op de integrin-binding met het ECM. Hoe meer Rho actief is, hoe meer kracht er wordt gezet en F hoger wordt. Op een gegeven moment is er zoveel kracht dat de binding breekt en de signalering om Rho te activeren omlaag gaat. Hierdoor kan er meer Rac geactiveerd worden en vermindert de sterkte van de kracht tot het moment dat de concentratie actieve Rho weer stijgt. Deze kracht F wordt gelijk aan nul gezet als die negatief wordt, omdat als de concentratie actieve Rac overheerst, is er een duwende kracht en is de trekkende kracht dus nul [7]. In vergelijking 7 wordt kracht F verdeeld over heel de binding van de integrinen met het ECM.

Onderzoek

Nu we de belangrijkste begrippen en achtergrondinformatie hebben behandeld, kunnen we verder ingaan op het onderzoek waar deze scriptie over gaat. Met behulp van wiskundige modellen onderzoeken we in deze scriptie de celmigratie om meer kennis te vergaren over migratie van kankercellen en uiteindelijk betere therapieën te kunnen ontwikkelen.

In de volgende hoofdstukken zullen we modellen die gebaseerd zijn op wave-pinning modellen [6] van eenvoudig tot moeilijk behandelen. Dit beschrijven we in hoofdstuk 1 verder.

Bij deze uitgebreidere modellen vragen we ons elke keer een paar dingen af:

1. Kunnen deze modellen de drie fenotypes beschrijven?
2. Wat voor invloed heeft een aantal parameters op het voorkomen van een fenotype?
3. Wanneer treedt topotaxis op?
4. Wat is de invloed van het ECM op het voorkomen van een fenotype?
5. Komen de resultaten van de modellen overeen met experimentele data?

Al deze modellen modelleren één cel, waarin we drie variabelen beschouwen. Dit zijn de eiwitten Rac en Rho, en het ECM. We gaan bij elk van die modellen ervan uit dat de cel in het begin (tijd $t = 0$) stilstaat.

Allereerst kijken we in hoofdstuk 2 naar een model zonder diffusie en wat alleen afhankelijk is van de tijd. We kijken hierbij naar twee plekken in de cel. De cel heeft dan een voorkant en achterkant en geen middenstuk. De twee kanten zijn alleen gekoppeld door massabehoud van de eiwitten Rac en Rho en zijn verder onafhankelijk van elkaar. Bij Holmes (2017) wordt dit gezien als twee lamellipodia (uitstulpingen) in het celmembraan. Figuur 8(a) geeft een beeld hoe we ons het geval zonder diffusie in de cel kunnen voorstellen. Het is een lijn die in tweeën is gehakt, wat de voorkant en achterkant van de cel voorstelt.

In hoofdstuk 3 gaan we kijken naar het geval waarbij het model afhankelijk is van zowel de tijd als de ruimte. Er is nu wel sprake van diffusie. Ook in dit geval kunnen we ons de cel als een lijntje voorstellen, maar nu wordt de cel in meer dan twee stukken (in de x -richting) verdeeld. Figuur 8(b) weergeeft dit beeld.



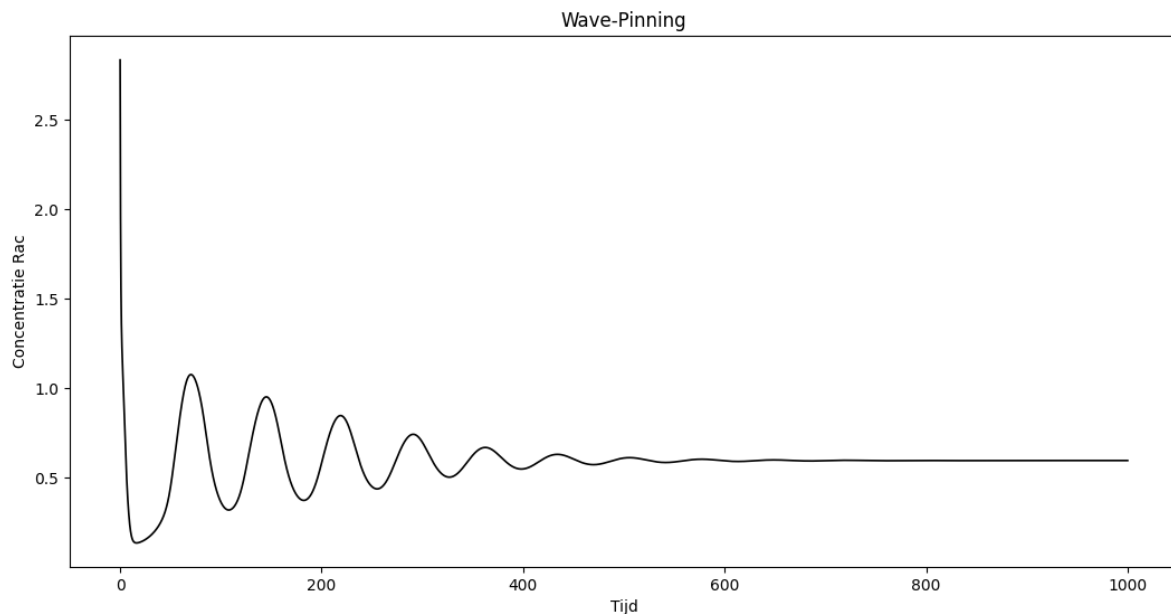
Figuur 8: Voorstelling van de cel zonder diffusie en met diffusie in 1D

We gaan onderzoeken welke parameters een grote rol spelen in het bepalen van het fenotype (random, polair of oscillerend) en hoe we topotaxis kunnen modelleren alleen tijdsafhankelijk en in 1D. Ook kijken we naar de invloed van de twee verschillende aannames van de celbinding met het ECM (vergelijkingen (6) en (7)) op het Rac-Rho model 3.

Hoofdstuk 1

Wave-Pinning

Wave-Pinning is de naam voor een gemodelleerd mechanisme waarbij een cel na een voorbijgaand (transiënt) gedrag polair wordt [6]. Vrijer vertaald betekent wave-pinning dat je een pin in een lopende golf doet, waardoor de golf stopt en overgaat in een rechte lijn. Wave-pinning is een eigenschap van een reactie-diffusie model, dus in het model moet diffusie aanwezig zijn. Om echter een beter beeld te krijgen wat nou met wave-pinning wordt bedoeld, kijken we eerst naar een voorbeeld zonder diffusie en daarna met. Als we de eigenschap diffusie voor nu even negeren, kunnen we het fenomeen wave-pinning met een gitaarsnaar vergelijken. Als je een vinger op een snaar bij de hals van de gitaar doet en met je andere hand die snaar aanslaat, dan gaat er een trilling door de snaar heen, kortom golven. Die golven komen echter op een gegeven moment je vinger op de hals tegen die de golven stopt, waarna de golven uitgedoofd in de rest van de snaar achter je vinger terecht komen. Figuur 1.1 toont wave-pinning bij een cel dat gezien kan worden als een 1D strip [7] waarin eiwitten Rac en Rho in zowel actieve als inactieve vorm niet diffunderen. Dat model is vergelijkbaar met het voorbeeld van de gitaarsnaar, maar zoals eerder gezegd moet diffusie normaal gesproken een eigenschap zijn van het model om wave-pinning te krijgen.



Figuur 1.1: Voorbeeld van wave-pinninggedrag bij Model 3 zonder invloed van het ECM, zonder diffusie en alleen afhankelijk van de tijd. De concentratie actieve Rac is geplotted tegenover de tijd. In begin is er oscillatie te zien waarna de golven spontaan verdwijnen, oftewel wave-pinning. De grafiek van de concentratie actieve Rho is vergelijkbaar, maar tegengesteld. Dus als de concentratie Rac hoog (laag) is, dan is de concentratie Rho laag (hoog). De parameters zijn: $b_R = 1$, $R_T = 3$, $\rho_T = 3$. De overige parameters staan in Tabel 1 onder kolom 'Waarde bij Model 2.2'. Let op dat dit enkel gedrag van wave-pinning laat zien, maar het technisch gezien niet is omdat er geen diffusie is hier. Echter geeft deze grafiek wel een goed beeld van hoe een golf 'gepind' wordt, zoals bij die gitaarsnaar.

In Paragraaf 1.1 gaan we kijken naar vijf eigenschappen waaraan een reactie-diffusie model met één GTPase (Rac of Rho) moet voldoen om spontaan te polariseren na transiënt gedrag volgens Mori et al. (2008). Van deze eigenschappen bewijzen we specifiek voor Basismodel 1 er twee. Daarnaast geven we nog een voorbeeld van wave-pinning in de vorm van een heatmap. Dan bewijzen we nog de drie andere eigenschappen in Paragraaf 1.2. En ten slotte onderzoeken we in Paragraaf 1.3 de invloed van de parameters D en D_I op het fenomeen wave-pinning.

1.1 Eigenschappen

In het reactie-diffusie model kan wave-pinning voorkomen door drie belangrijke eigenschappen [6]. Deze worden in het geval van Model 1 met GTPase k als volgt:

1. Massabehoud van eiwitten.
2. Ruimtelijke uniformiteit van de inactieve vorm van eiwit k .
3. Bistabiliteit¹ van de reactieterm van de actieve vorm van eiwit k .

Ook zijn er nog twee andere eigenschappen waar volgens Mori et al. (2008) aan voldaan moet worden:

4. De twee stabiele evenwichtstoestanden van de reactieterm van de actieve vorm van eiwit k moeten ook in het volledige reactie-diffusie model stabiel zijn.
5. Er is een gebied van parameters waarbij er ook een derde evenwichtstoestand van de reactieterm is. Deze moet instabiel zijn en er geldt dat de concentratie actieve eiwit k ervan tussen die van de twee stabiele evenwichtstoestanden zit.

Basismodel 1 voldoet in ieder geval aan de eerste twee eisen [6], want

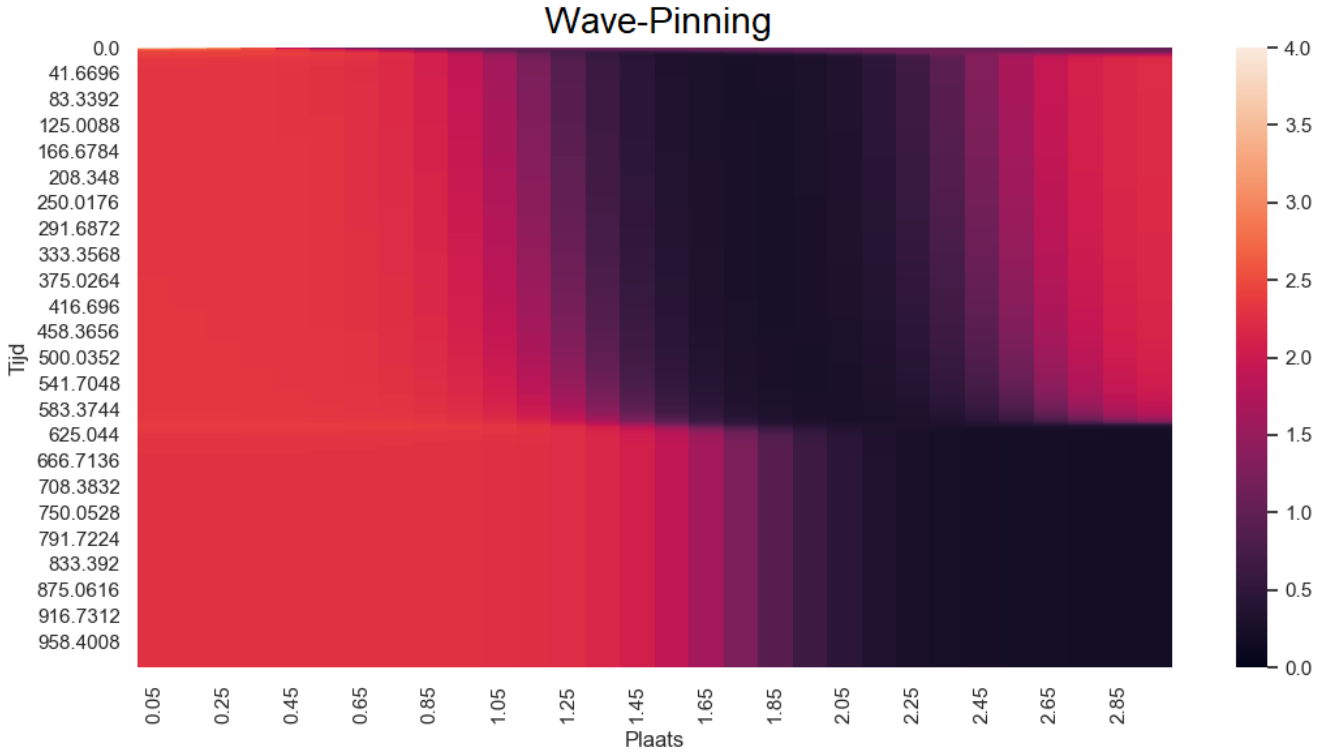
1. Aan massabehoud wordt voldaan doordat we bij de numerieke discretisatie no-flux randvoorwaarden aannemen. Eiwitten lekken namelijk niet uit de celwanden en er zijn ook geen “sources” of “sinks”.
2. De aanname $D \ll D_I$ zorgt voor de ruimtelijke uniformiteit van de inactieve vorm van eiwit k bij benadering.

De derde en vijfde eigenschap worden bewezen in Mori et al. (2008). Eigenschap 4 hangt af van het gekozen model.

Een voorbeeld van wave-pinning waarvoor alle vijf de eigenschappen gelden is te zien in Figuur 1.4. Hierbij maken we gebruik van Model 3 maar dan zonder de invloed van het ECM. We hebben dan dat b_p een constante is geworden en de functie van het ECM uit het model verdwijnt. Voor dit model geldt ook het vierde eigenschap dat bewezen is in Mori et al. (2008). In het begin van de tijd is er in Figuur 1.4 een golf te zien die naar rechts reist in de cel en later rond tijd $t = 625$ wordt de cel opeens polair, oftewel wave-pinning.

In Paragraaf 1.2 gaan we voor het zogeheten “well-mixed Rac-Rho model”, een variant van Basismodel 1 zonder diffusie, eigenschappen één, drie, vier en vijf na. Omdat er geen diffusie is, wordt niet aan eigenschap twee voldaan. In Paragraaf 1.3 onderzoeken we nog de invloed van de parameters D en D_I op het fenomeen wave-pinning.

¹Twee stabiele evenwichtstoestanden aanwezig



Figuur 1.2: Voorbeeld van wave-pinning bij Model 3 zonder invloed van ECM in de vorm van een heatmap van de concentratie actieve Rac. De heatmap van de concentratie actieve Rho is wederom vergelijkbaar, maar tegenovergesteld. De cel is hier in 30 stukjes gedeeld (te zien op de x-as) en er is sprake van diffusie. De kleur paars weergeeft een lage concentratie en rosé een hoge concentratie. Hierbij is $b_R = 5, b_\rho = 5, R_T = 4, \rho_T = 4, D = 0.021 \ll D_I = 1$ en de overige parameters zijn gegeven in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 3.1'.

1.2 (In)stabile evenwichtstoestanden van het well-mixed Rac-Rho model

We kijken eerst naar het geval waarbij het ECM geen rol speelt (b_ρ constant), er geen diffusie is en het model alleen afhankelijk van de tijd is, oftewel het "well-mixed Rac-Rho model". Dit model wordt gegeven door [7]:

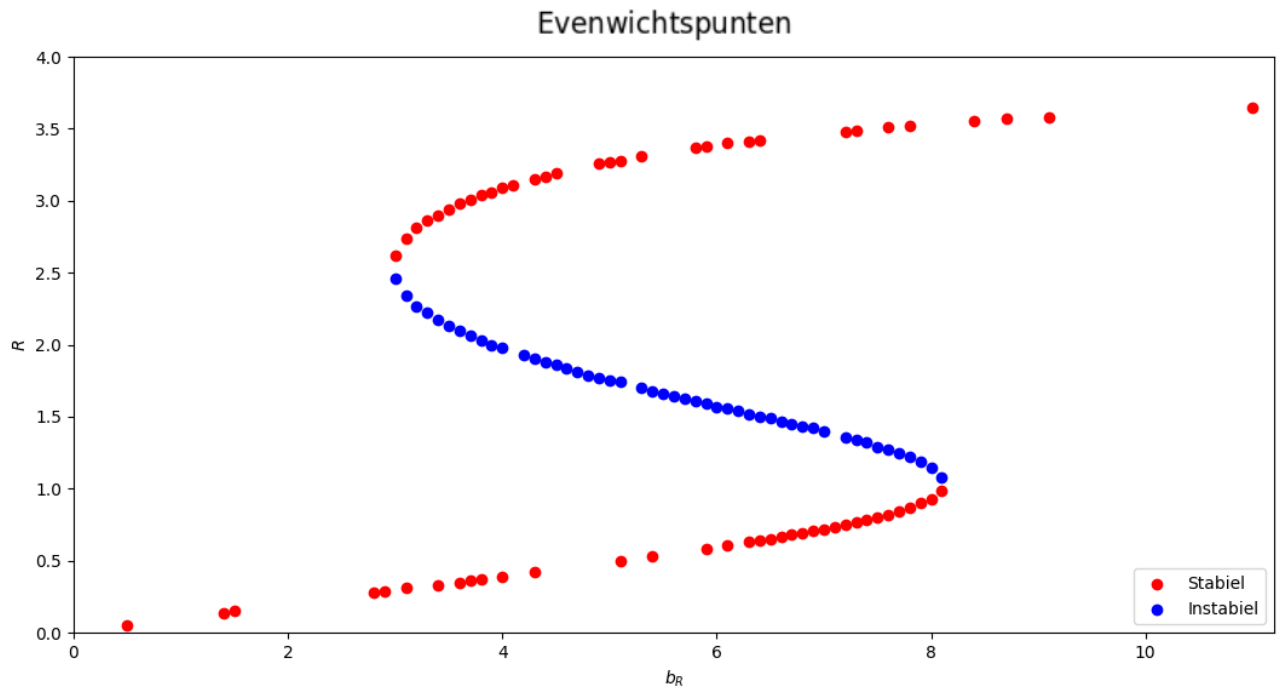
$$\begin{cases} \frac{\partial R}{\partial t} = A_R(\rho)R_I - \delta R, & R_I = R_T - R, \\ \frac{\partial \rho}{\partial t} = A_\rho(R, E)\rho_I - \delta \rho, & \rho_I = \rho_T - \rho, \end{cases} \quad (1.1)$$

met A_R en A_ρ gegeven door

$$A_R(\rho) = \frac{b_R}{1 + \rho^m}, \quad A_\rho(R) = \frac{b_\rho}{1 + R^m}, \quad I_R = I_\rho = \delta.$$

Aan eigenschap één wordt voldaan doordat er al in het model (omgeschreven) staat dat de totale concentratie van het eiwit gelijk moet zijn aan de concentratie van de inactieve vorm van dit eiwit plus de actieve vorm van dit eiwit, oftewel $R_T = R_I + R$ en $\rho_R = \rho_I + \rho$. We gaan nu eigenschappen drie tot en met vijf na. Als we dan de evenwichtstoestanden berekenen, vinden we de punten die weergegeven zijn in Figuur 1.3 wat overeen komt met Rens & Edelstein-Keshet (2021). We hebben dit berekend door alle afgeleiden naar de tijd gelijk te zetten aan nul en deze functies beiden op te lossen voor Rho, waarna we deze aan elkaar gelijkgesteld hebben om ook een oplossing voor Rac te vinden. Dan vinden we een gebied met drie evenwichtstoestanden, zoals in Figuur 1.3 te zien. Van deze drie evenwichtsfunctie zijn er twee stabiel en de concentratie actieve Rac van het

instabiele punt tussen die van de twee stabiele punten ligt. Aan eigenschappen drie en vijf van wave-pinning is dus voldaan. Eigenschap vier geldt hier automatisch doordat in dit model alleen uit de reactieterm bestaat.



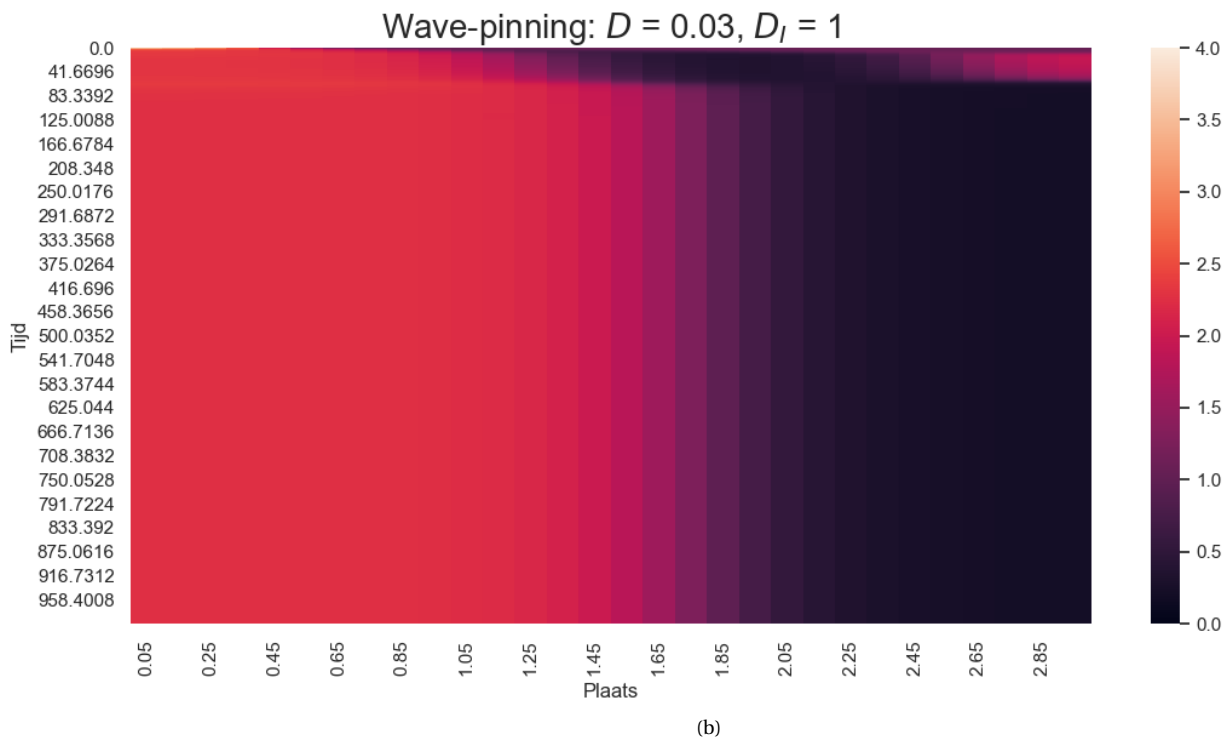
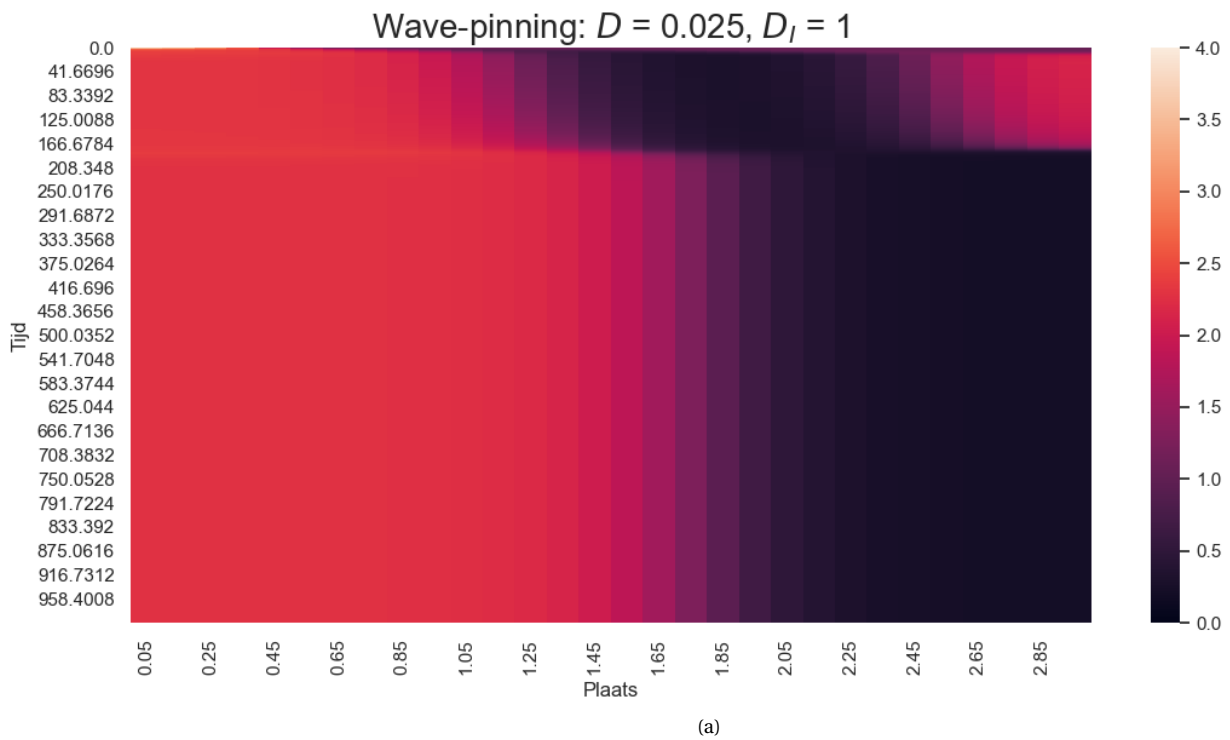
Figuur 1.3: Evenwichtspunten R voor verschillende waarden van b_R . De parameters zijn: $\delta = 1.0, \epsilon = 0.1, m = 3, b_{rho} = 5, R_T = 4, \rho_T = 4$

1.3 Parameteronderzoek van D en D_I

De mogelijkheid en de tijd waarin de celpolarisatie wordt bereikt, wordt respectievelijk bepaald door de diffusiecoëfficiënt van de inactieve vorm (D_I) en de diffusiecoëfficiënt van de actieve vorm (D) [6].

We zien in Figuur 1.4(a), waarbij $D = 0.025, D_I = 1$, dat de cel sneller van oscillerend naar polair gaat dan bij Figuur 1.4(b), waarbij $D = 0.03, D_I = 1$. Het verhogen van de diffusiecoëfficiënt van de actieve vorm verkort dus inderdaad de tijd waarin de celpolarisatie wordt bereikt.

Als we de waarde van D_I verhogen, wordt het model al snel instabiel. Als we D_I verlagen, krijgen we dat het verschil tussen D en D_I kleiner wordt en krijg je hetzelfde effect als bij het verhogen van de waarde van D .



Figuur 1.4: Wave-pinning bij Model 3 zonder invloed van ECM. De paarse kleur geeft een lage concentratie aan en rose een hoge concentratie. De parameterwaarden D en D_I staan boven de heatmaps en de overige parameters staan in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij model 3.1'.

Hoofdstuk 2

2-compartimentenmodel zonder diffusie

In dit hoofdstuk nemen we aan dat er geen diffusie plaatsvindt en dat het model alleen afhankelijk is van tijd. Dit doen we zodat het model eenvoudiger te begrijpen is. In dit geval kunnen we Model 3 vereenvoudigen tot

$$\begin{cases} \frac{\partial R}{\partial t} = A_R(\rho)R_I - \delta R, & R_I = R_T - R \\ \frac{\partial \rho}{\partial t} = A_\rho(R, E)\rho_I - \delta \rho, & \rho_I = \rho_T - \rho \\ \frac{\partial E}{\partial t} = \epsilon(a(R) - d(\rho)E) \end{cases} \quad (2.1)$$

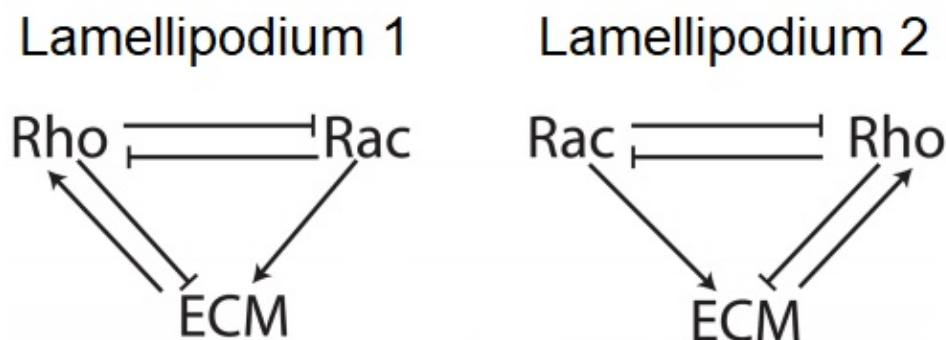
met A_R, A_ρ, I_R, I_ρ als in vergelijkingen (4), $a(R), d(\rho)$ als in vergelijkingen (5).

Zoals in de introductie gezegd, voelt het logischer om, in plaats van heel de cel als één te zien, de cel in tweeën te verdelen. Dan heeft de cel ook visueel een voor- en achterkant. De twee delen zijn gekoppeld door massabehoud ($R_T = R_I + R_1 + R_2, \rho_T = \rho_I + \rho_1 + \rho_2$ met 1 en 2 staand voor twee op de celrand tegenoverliggende lamellipodia). Bij deze verdeling van de cel zijn alle drie de fenotypes mogelijk en wordt in Paragraaf 2.1 getoond. Model 2.1 wordt dan het volgende 2-compartimenten model gegeven door [2]:

$$\begin{cases} \frac{\partial R_k}{\partial t} = A_R(\rho_k)R_I - \delta R_k, & R_I = R_T - R_1 - R_2 \\ \frac{\partial \rho_k}{\partial t} = A_\rho(R_k, E_k)\rho_I - \delta \rho_k, & \rho_I = \rho_T - \rho_1 - \rho_2 \\ \frac{\partial E_k}{\partial t} = \epsilon(a(R_k) - d(\rho_k)E_k) \end{cases} \quad (2.2)$$

met $k = 1, 2$. Hierbij representeren $k = 1$ en $k = 2$ twee lamellipodia die aan tegenoverliggende kanten van de rand van de cel zitten [2]. Één aan de voorkant en één aan de achterkant van de cel. De cel gaat de kant op met de hoge concentratie actieve Rac.

De twee lamellipodia hebben elk hun eigen cyclus van Rac, Rho en ECM, zoals in Figuur 5 is weergegeven. Ze zijn verbonden door massabehoud [2], [?].



Figuur 2.1: Relatie tussen twee lamellipodia [2].

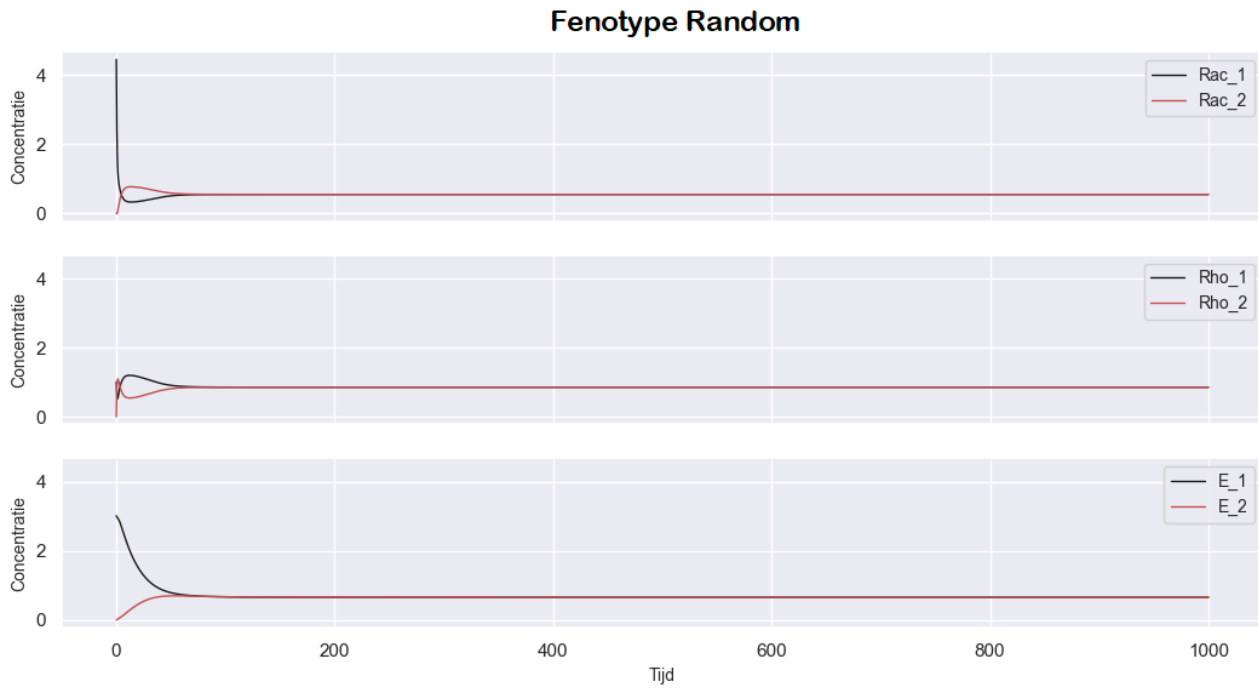
We hebben de vergelijkingen van Model 2.2 numeriek opgelost met de Voorwaartse Euler Methode en voor de tijdstap 0.0049 gekozen, oftewel $dt = 0.0049$. De methode van aanpak die we gebruiken hebben, staat in de appendix (Paragraaf 3.4.2).

2.1 Fenotypes Model 2.2

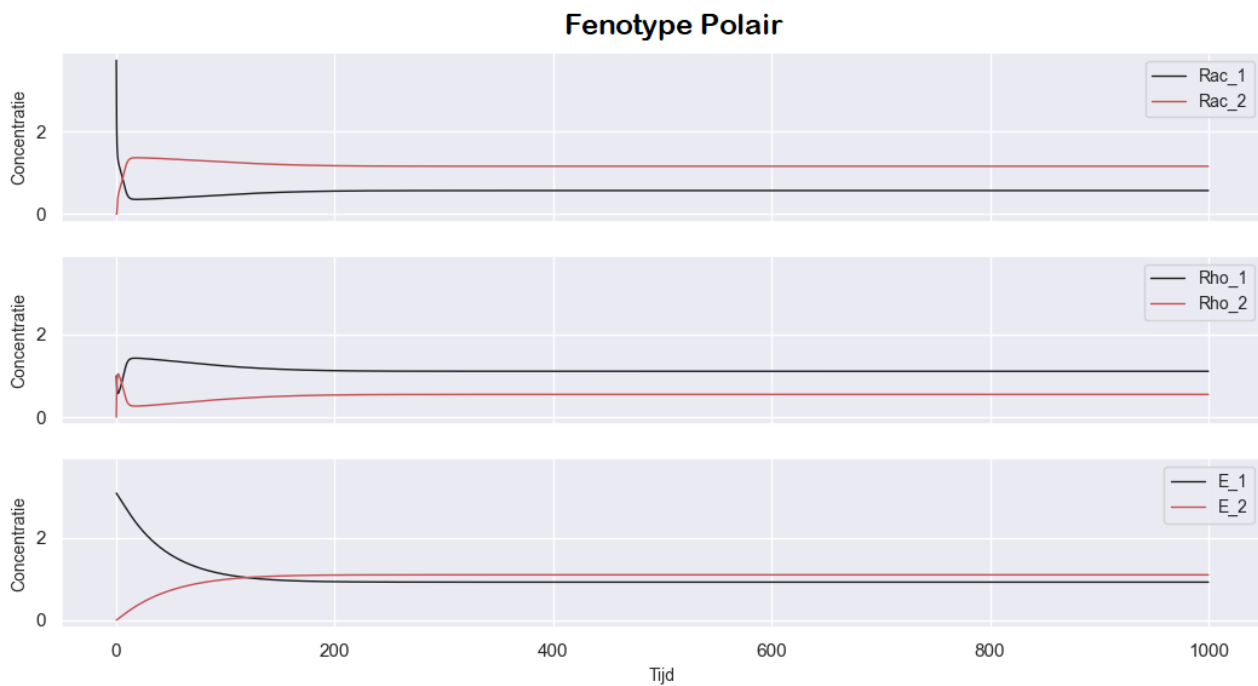
Voor verschillende waarden van parameters vinden we verschillende patronen terug. Bij de ene zien we dat aan de voorkant en achterkant (de twee lamellipodia) van de cel ongeveer een even hoge concentratie actieve Rac is. Dan staat de cel als het ware stil. Dit noemen we random. Dit is te zien in Figuur 2.2. Datzelfde geldt dan ook voor Rho en ECM. Bij andere waarden zien we weer een periodiek patroon terug. Dan wisselt de hoge concentratie van Rac, Rho en ECM aan de ene kant van de cel met de lage concentratie aan de andere kant. De cel twijfelt hier als het ware welke kant hij op moet gaan. Dit wordt oscillatie genoemd en wordt getoond in Figuur 2.4. En bij weer andere waarden krijgen we een bijna horizontale hoge en lage lijn te zien bij Rac, Rho en ECM. Dan is er blijvend aan de ene kant van de cel een hoge concentratie en aan de andere kant een lage concentratie van Rac, Rho en ECM. De cel zal nu als maar één kant op lopen totdat het fenotype veranderd. Dit noemen we polariteit en is terug te vinden in Figuur 2.3.

Het is altijd het geval dat als concentratie actieve Rac hoog is ergens in de cel, de concentratie actieve Rho daar laag is. Dit komt door de onderliggende relatie tussen Rac en Rho die in Figuur 5 te zien is. De kant waar de concentratie actieve Rac het hoogst is, wordt de voorkant genoemd. De cel zal dan ook die kant op bewegen. Merk ook op dat de grafieken van R , ρ en E hetzelfde patroon tonen. Als de een oscilleert of constant wordt, dan doen de anderen dat ook. Dit komt door de relatie die tussen Rac, Rho en het ECM heerst, zoals te zien is in Figuur 2.1 en het massabehoud.

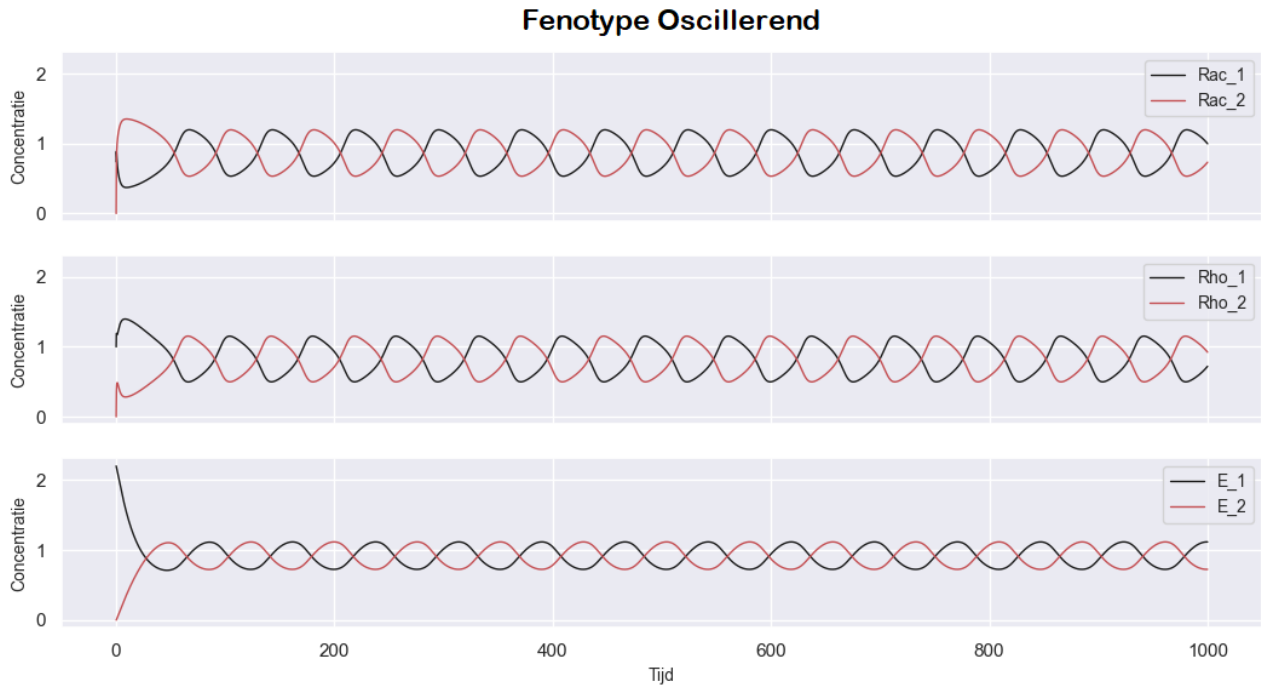
Bij alle grafieken hebben we een hogere beginwaarde voor de concentraties ECM, actieve Rac en actieve Rho in lamellipodium 1 (linkerkant van cel) dan in lamellipodium 2 (rechterkant van cel). Deze beginwaarden zijn te vinden in Hoofdstuk Variabelen, Tabel 4. De gekozen beginwaarden kunnen van invloed zijn op de resultaten. Wanneer we vermoeden dat dit het geval is, staat dat er bijgeschreven.



Figuur 2.2: Grafiek van concentraties actieve Rac, actieve Rho en ECM dat het fenotype random toont. Hierbij is parameter $b_R = 1$ en de overige parameters zijn gegeven in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 2.2'.



Figuur 2.3: Grafiek van concentraties actieve Rac, actieve Rho en ECM dat het fenotype polair toont. Hierbij zijn parameters $\gamma_R = 0.04, \gamma_\rho = 0.04$ en de overige parameters zijn gegeven in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 2.2'.



Figuur 2.4: Grafiek van concentraties actieve Rac, actieve Rho en ECM dat het fenotype oscillatie toont. De parameters zijn gegeven in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 2.2'.

2.2 Parameteronderzoek Model 2.2

De grafieken 2.2, 2.3 en 2.4 in Paragraaf 2.1 zijn voorbeelden van de drie fenotypes die een cel aan kan nemen (random, polair en oscillerend). In deze Paragraaf gaan we verder onderzoeken bij welke waardes van parameters we welke fenotype krijgen.

We gaan kijken naar de combinatie van de parameters b_R en γ_E en de combinatie van de parameters γ_ρ en γ_R .

We hebben voor specifiek voor de combinatie b_R en γ_E gekozen in plaats van voor b_R (de activatie snelheid van Rac) en b_ρ (de activatie snelheid van Rho), omdat γ_E (ECM feedback aan Rho) geassocieerd kan worden met de grootte van het contact van de cel met fibronectine [2]. Als de afstand tussen de pilaren bedekt met fibronectine, zoals in een specifiek lab experiment in de introductie beschreven [5], bijvoorbeeld wordt vergroot (vermindert) waardoor ook het contact met het eiwit fibronectine wordt vergroot (vermindert), gaat de hoeveelheid Rho dat geactiveerd wordt door het ECM namelijk ook omhoog (omlaag) [2]. Zoals eerder gezegd, speelt fibronectine een belangrijke rol in de celmigratie.

De combinatie γ_ρ (Rho feedback aan het ECM voor minder contact) en γ_R (Rac feedback aan het ECM voor meer contact) hebben we gekozen, omdat deze elkaar tegenwerken. γ_ρ zorgt voor minder contact met het ECM en γ_R juist voor meer. Het fenotype wordt waarschijnlijk door de relatieve waarden van deze twee parameters bepaald.

In Subparagraaf 2.2.1 bekijken we figuren voor verschillende waarden van k_R (standaard toenamesnelheid van ECM) en k_E (standaard activatiesnelheid van Rho) die bestaan uit een verzameling heatmaps met $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$. In Subparagraaf 2.2.2 bekijken we figuren ook voor verschillende waarden van k_R en k_E , maar die bestaan uit een verzameling heatmaps met $\gamma_\rho = 0, 2, 4, 6$ en $\gamma_R = 0, 2, 4, 6$.

2.2.1. b_R vs γ_E

We beginnen met parameters b_R en γ_E . In Paragraaf 2.1, hebben we geconcludeerd dat het gedrag van Rac, Rho en ECM vergelijkbaar zijn, gaan we inzoomen op Rac. Dit geeft dus al genoeg indicatie voor het bepalen van de status waarin de cel zich verkeert. De volgende figuren laten de concentratie van Rac zien in lamelipodium 1 en 2, oftewel linker en de rechter helft van de cel, in de vorm van een heatmap. De parameters hebben de waarden die in of onder de figuren staan.

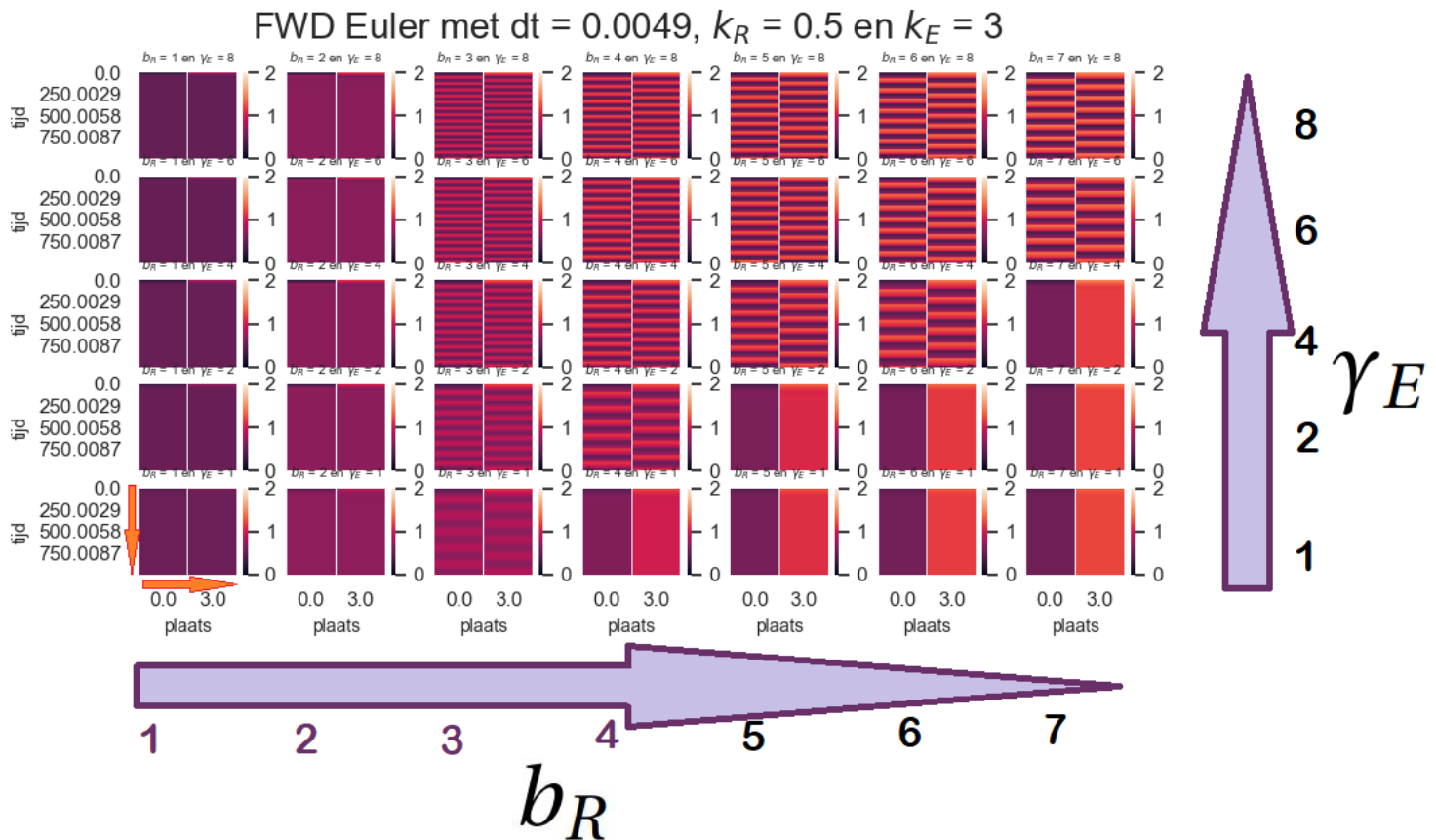
De heatmaps van Figuur 2.5 en Figuur 2.6 tonen een interessant patroon. We zullen per parameters $b_R, \gamma_E, \gamma_\rho$ en γ_R aangeven wat er gebeurt wanneer we één van deze parameters verhogen of verlagen ten op zichte van de standaard genomen waardes gegeven in Tabel 1.

We beginnen met onderzoeken wat er gebeurt als we de waardes van parameters b_R en γ_E veranderen. We gebruiken hierbij Figuur 2.5. Bij alle heatmaps staat er op de x -as de plaats en op de y -as de tijd. De oranje pijlen bij de heatmap met $b_R = 1$ en $\gamma_E = 1$ in Figuur¹ 2.5 geven de richting van de tijd en plaats aan. De paarse pijlen geven de richting van toename van parameters b_R en γ_E aan. De waarde van b_R neemt dus van links naar rechts toe (horizontaal) en de waarde van γ neemt van onder naar boven toe (verticaal).

- Als b_R laag is, hebben we lagere concentraties van actieve Rac. Hierdoor is de koppeling aan ECM minder en daardoor wordt er minder gestimuleerd om Rho actief te maken. Dat is terug te zien in Figuur 5. Dus ondanks dat de activatie hoeveelheid van Rho, $b_\rho = k_E + \gamma_E \frac{E^m}{E_0^m + E^m}$, hoger wordt als γ_E toeneemt, zijn de concentraties Rac en Rho in dit geval laag en gelijk over heel de cel en hebben we het fenotype random. Dit kunnen we zien in de eerste en tweede kolom heatmaps van links van Figuur 2.5 waar $b_R = 1, 2$. Maar wanneer b_R groter wordt, wordt de concentratie Rac ook groter. Dan wordt uiteindelijk ook meer van de Rho concentratie gestimuleerd om actief te worden. Doordat deze concentraties hoger worden, is er meer kans op het fenotype oscillatie of polair, zoals te zien is in kolommen drie tot en met 7 (respectievelijk $b_R = 3, 4, 5, 6, 7$). Welke van de twee het is, hangt af van de concentratie actieve Rac en Rho op elk tijdstap. Als deze wisselend hoog-laag zijn, hebben we oscillatie. Maar als de Rac-concentratie altijd hoog en de concentratie actieve Rho laag is aan één kant van de cel, dan is er sprake van polarisatie. Dit gebeurt voornamelijk bij hoge waarden van b_R en lage waarden van γ_E . Dit is ook terug te zien in Figuur 2.5.

Als we γ_E verhogen (met waarde van b_R rondom 2 of hoger), gaan we van heatmaps met fenotype polair naar oscillerend. Dit is te zien in Figuur 2.5 bij heatmaps met $(b_R = 4, \gamma_E = 1)$ en $(b_R = 4, \gamma_E = 2)$, $(b_R = 5, 6, \gamma_E = 2)$ en $(b_R = 5, 6, \gamma_E = 3)$, en $(b_R = 7, \gamma_E = 4)$ en $(b_R = 7, \gamma_E = 4)$. Deze overgang bij het verhogen van γ_E is ook in [2] ondervonden.

¹FWD Euler' staat voor Forward Euler, oftewel Voorwaartse Euler.

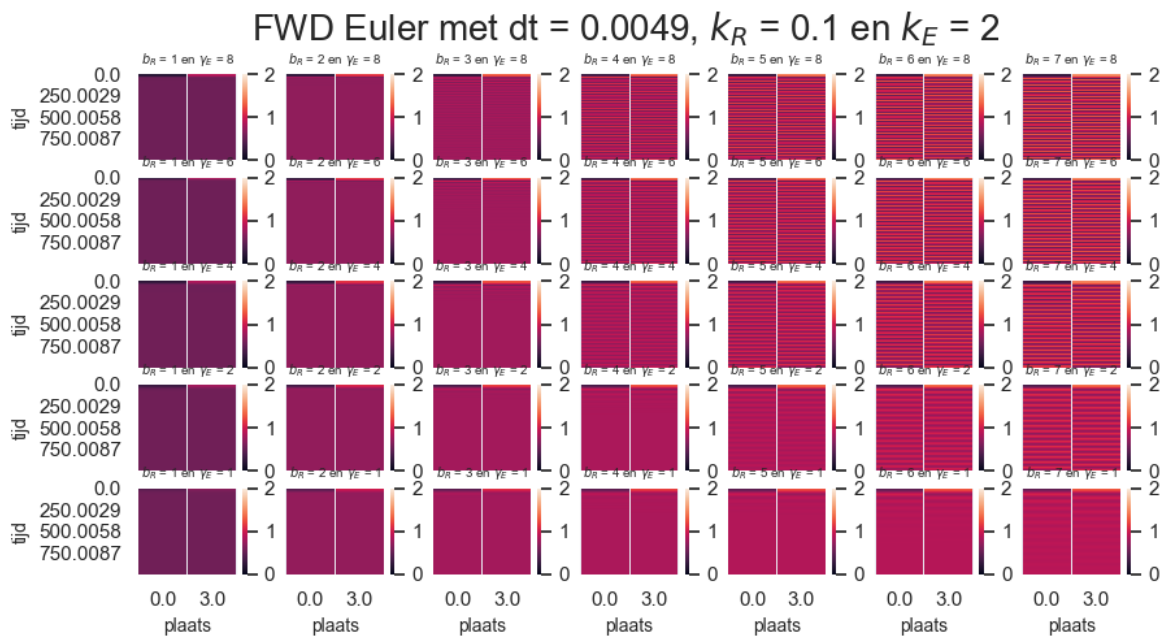
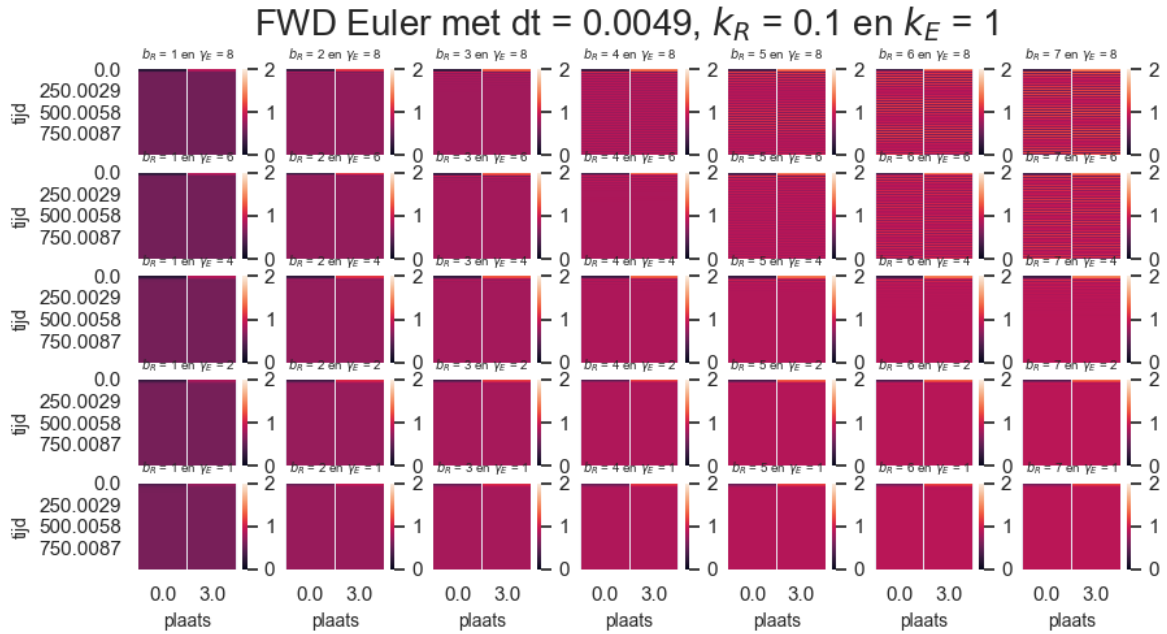


Figuur 2.5: Figuur voor $k_R = 0.5$ en $k_E = 3$ bestaand uit een verzameling heatmaps met waarden $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$. De witte streep in de heatmaps geeft de grens tussen de linkerkant en de rechterkant van de cel aan. We hebben voor het beeld de lengte 3 genomen, omdat deze waarden in het volgende hoofdstuk Model met diffusie (1D) terugkomt. Hierbij geeft de kleurcode de concentratie actieve Rac aan. Hoe lichter de kleur, des te hoger de concentratie. Bij random is de heatmap egaal gekleurd, bij oscillerend wisselt de kleur paars en rosé/oranje elkaar af en bij polair is de heatmap aan één kant paars en aan één kant oranje. De overige parameters staan in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij model 2.2'.

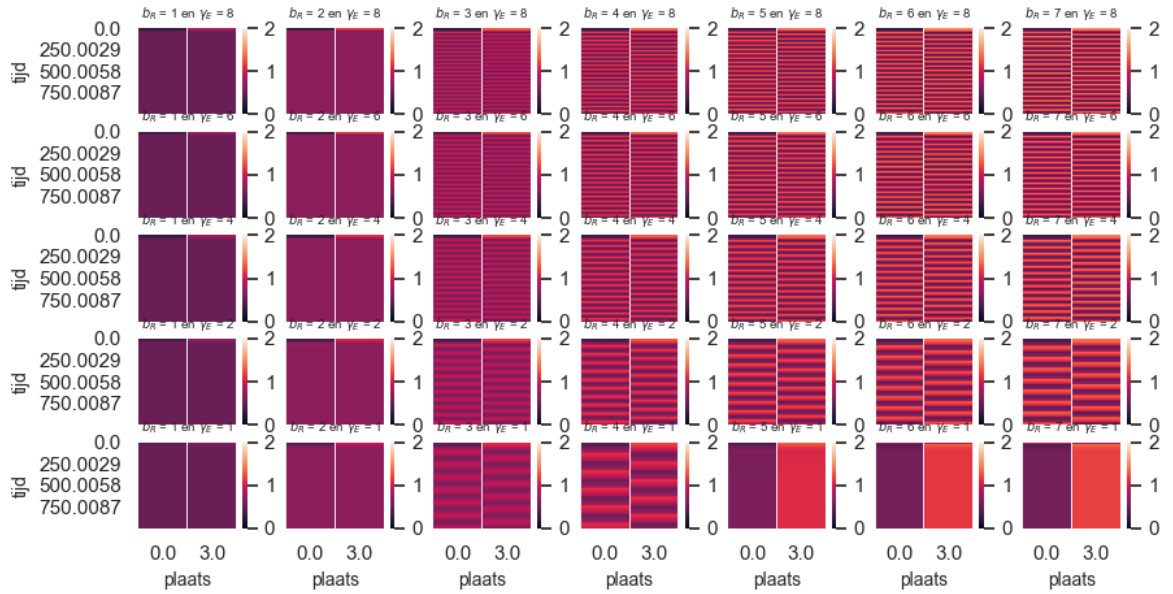
We gaan nu onderzoeken wat er gebeurt als we de waarden van parameters k_R en k_E veranderen met de heatmaps zoals in 2.5. We gebruiken hierbij Figuur 2.6.

- Wanneer we k_E verhogen en k_R constant houden, wordt de concentratie actieve Rho verhoogt. Naar mate dat k_E de waarde van b_R nadert, is er een grotere tegenwerking van Rho tegenover Rac. Bij hogere waarden van k_E , γ_E en b_R , vinden we dat het gebied met het fenotype random steeds kleiner wordt en het gebied met fenotype oscillatie het claimt, waarna het gebied met fenotype polair zich rechtsonder uitbreidt. In Figuur 2.6 zien we dat terug bij heatmapssets 2.6(a), 2.6(b), 2.6(c) en 2.6(d), maar ook bij 2.6(e) en 2.6(f). Merk op dat bij deze twee sets heatmaps alleen de waarde van k_E wordt verhoogd. De groei van het aantal heatmaps met fenotype oscillatie of polair in het gebied waar b_R hogere waarden heeft en γ_E lagere waarden komt doordat dan de waarden van b_R en b_ρ dichter bij elkaar, maar ze zijn nu hoog genoeg (b_ρ door de verhoging van k_E) om het fenotype oscillatie of polair te veroorzaken in plaats van random.
- Als we juist k_R verhogen en k_E constant houden, wordt de het contact met het ECM hoger. Daardoor wordt ook de concentratie actieve Rho hoger. Daardoor vinden we in Figuur 2.6 bij de heatmapssets 2.6(a) en 2.6(e), 2.6(b) en 2.6(f), 2.6(c) en 2.6(g), én bij heatmapset 2.6(d) en 2.6(h) dat het gebied met fenotype random kleiner wordt. Ook vinden we nu dat het gebied met het fenotype oscillatie verdwijnt en dat het gebied van fenotype polair, sneller dan bij k_E alleen verhogen, groeit.
- Naast deze waarnemingen is er nog iets interessants aan de hand. Bij bepaalde waarden van k_R en γ_E ,

waarbij er ook sprake is van de fenotype polair, zien we dat de kant van cel waarbij de concentratie actieve Rac hoog is, kan verschillen. Dit zien we bijvoorbeeld in heatmapset 2.6(g) en 2.6(h). Het verschil is dat wanneer de concentratie hoog is aan de rechterkant van de cel, dus bij plaats = 3, de cel naar rechts beweegt en als deze juist hoog is aan de linkerkant van de cel, dus bij plaats = 0, gaat de cel naar links. De beginwaarden van de concentraties Rac, Rho en het contact met het ECM spelen hierin ook een rol. Als de beginwaarden erg overheersend zijn aan een kant ten opzichte van de tegenovergestelde kant, is de kans groter dat de cel die kant op gaat met fenotype polair. In Figuur 2.6 hebben we dat de beginwaarden aan de linkerkant van de cel (plaats=0) overheersend kunnen zijn. De beginwaarden staan in Tabel 4.

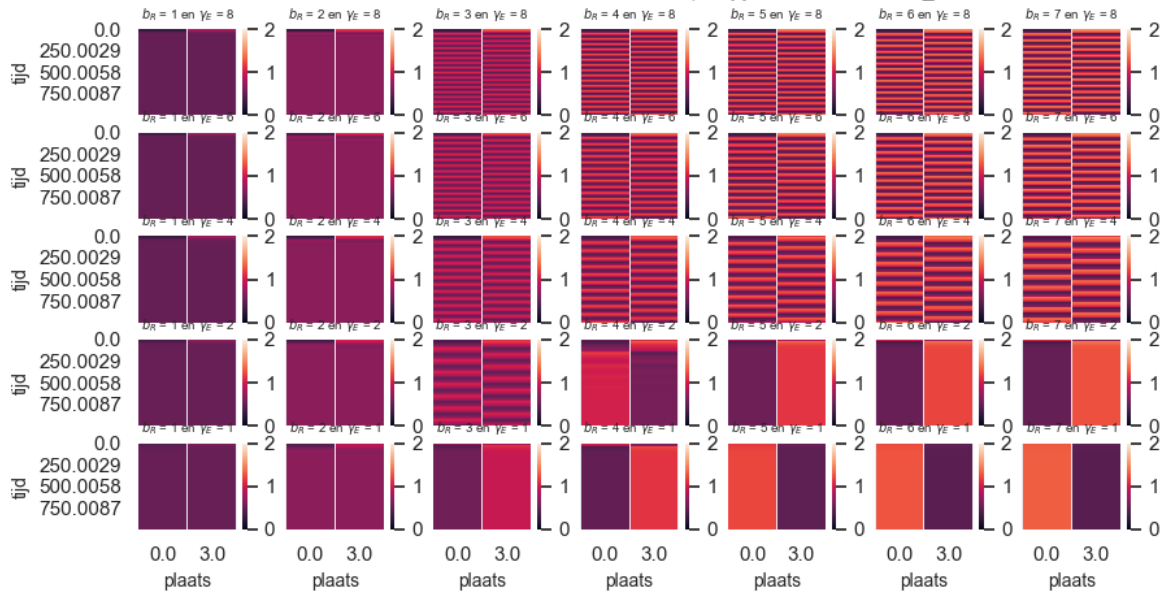


FWD Euler met $dt = 0.0049$, $k_R = 0.1$ en $k_E = 4$



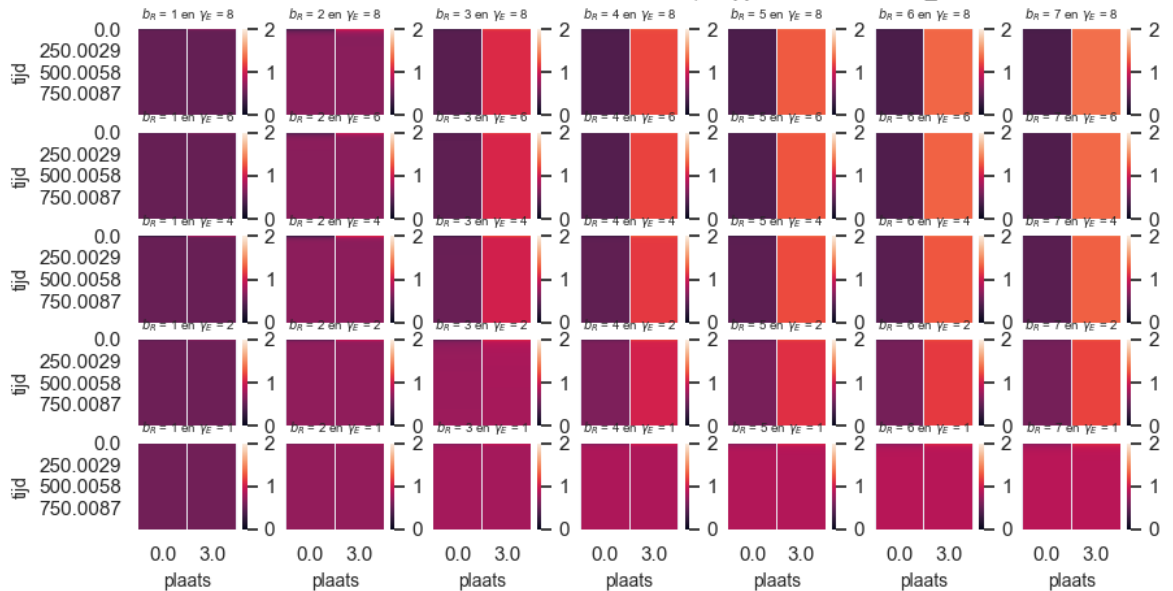
(c)

FWD Euler met $dt = 0.0049$, $k_R = 0.1$ en $k_E = 6$



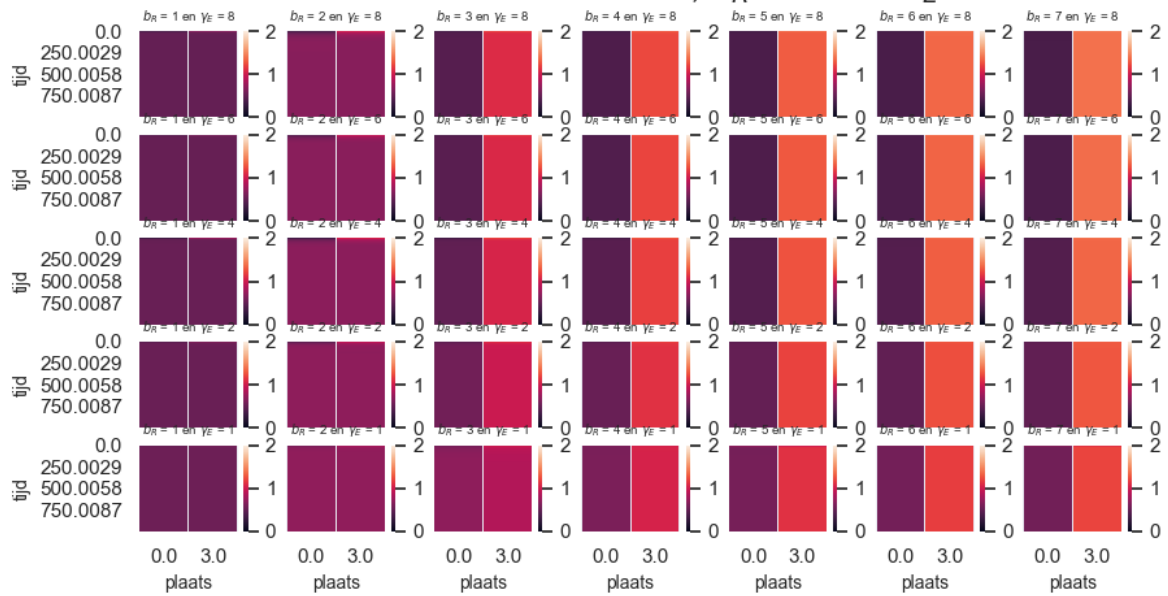
(d)

FWD Euler met $dt = 0.0049$, $k_R = 1.5$ en $k_E = 1$



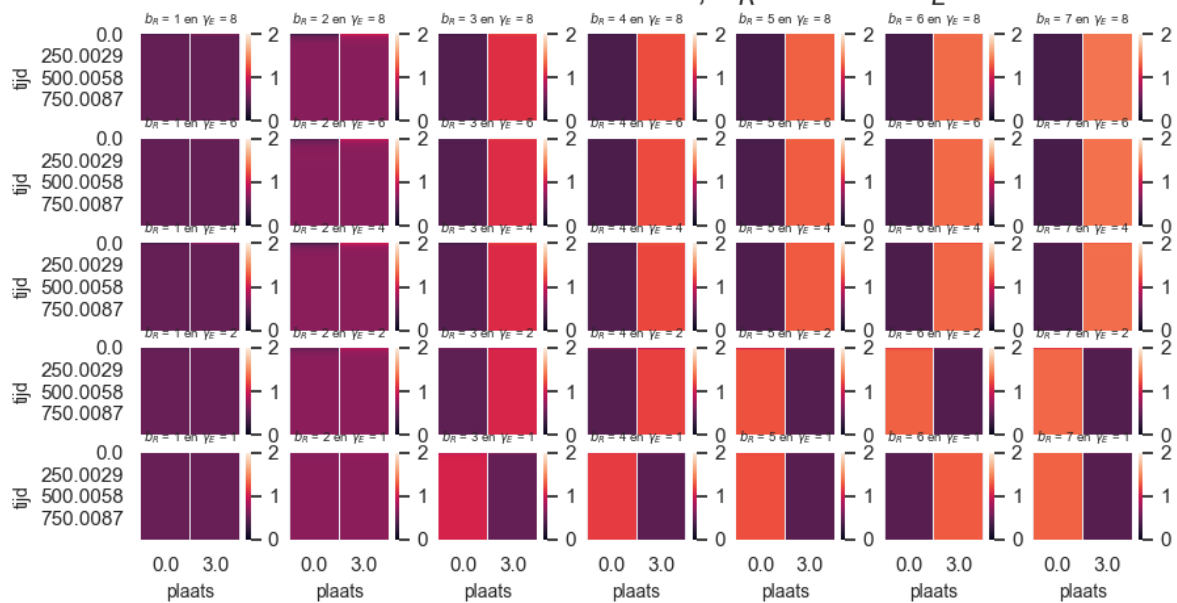
(e)

FWD Euler met $dt = 0.0049$, $k_R = 1.5$ en $k_E = 2$

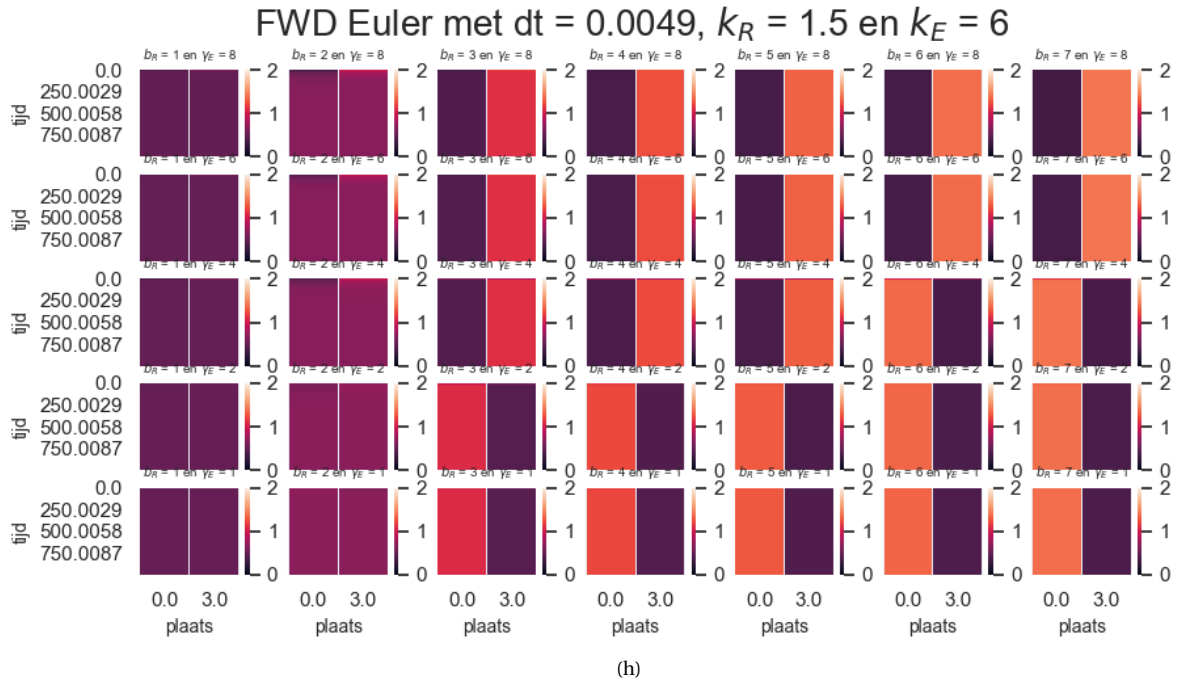


(f)

FWD Euler met $dt = 0.0049$, $k_R = 1.5$ en $k_E = 4$



(g)

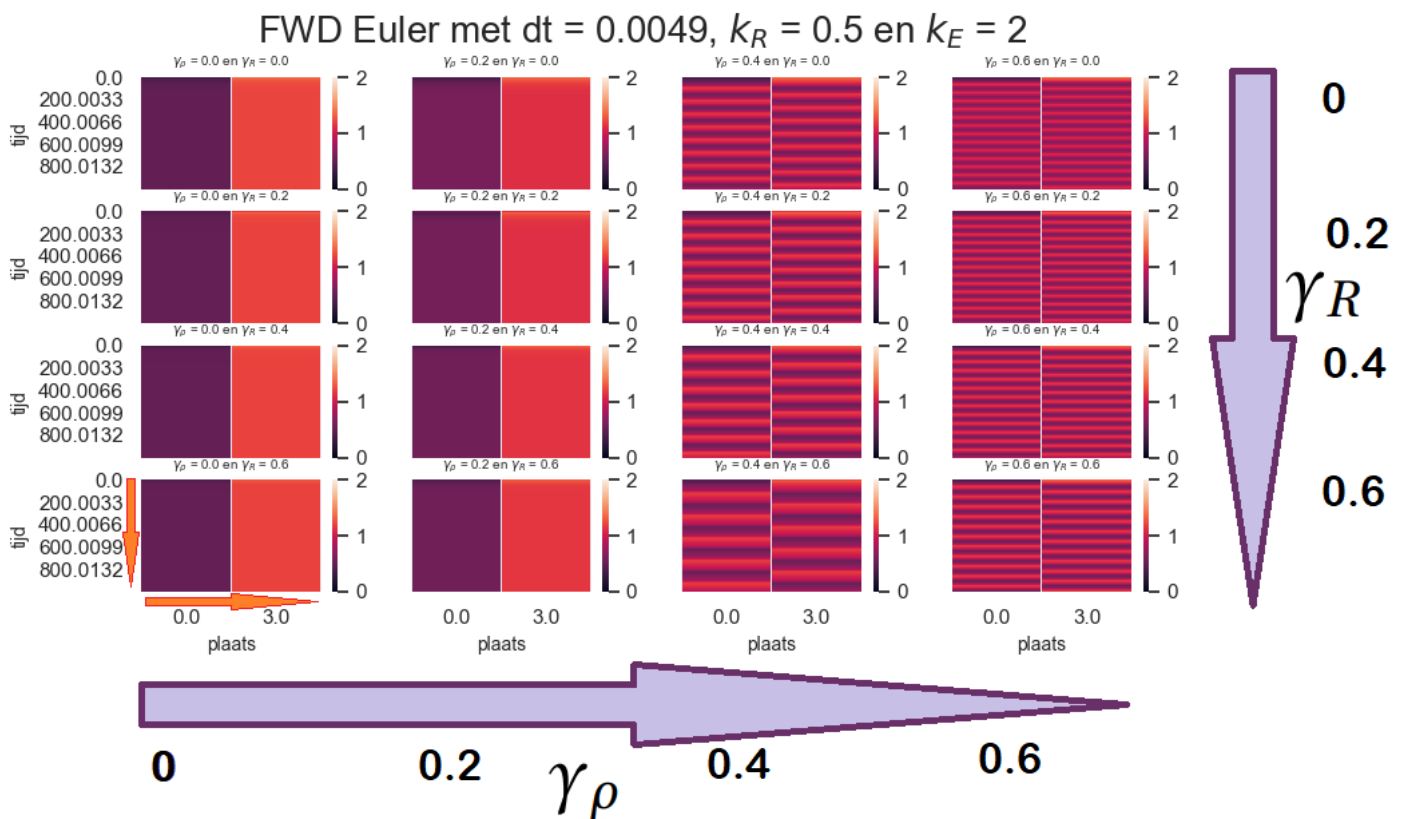


Figuur 2.6: Figuren voor $k_R = 0.1, 1.5$ en $k_E = 1, 2, 4, 6$ bestaand uit een verzameling heatmaps met waardes $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$. De witte streep in de heatmaps geeft de grens tussen de linkerkant en de rechterkant van de cel aan. We hebben voor het beeld de lengte 3 genomen, omdat deze waarden in het volgende hoofdstuk Model met diffusie (1D) terugkomt. Hierbij geeft de kleurcode de concentratie actieve Rac aan. Hoe lichter de kleur, des te hoger de concentratie. Bij random is de heatmap egaal gekleurd, bij oscillerend wisselt de kleur paars en rose/oranje elkaar af en bij polair is de heatmap aan één kant paars en aan één kant oranje. De overige parameters zijn gegeven in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 2.2'.

2.2.2. γ_ρ vs γ_R

We onderzoeken nu hetzelfde maar dan voor γ_R en γ_ρ . De heatmaps van Figuur 2.7 en Figuur 2.8 tonen een interessant patroon. Deze figuren lezen we vergelijkbaar af als bij Figuur 2.5 aangegeven, maar nu gaan de waarden van γ_R van boven naar beneden omhoog in plaats van omlaag.

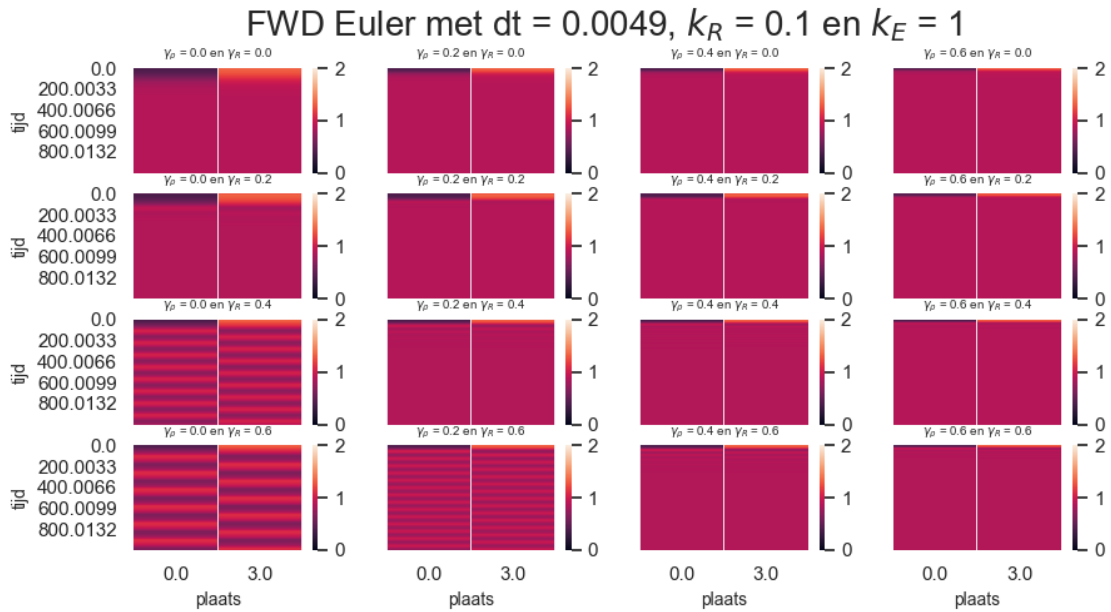
- Als we γ_ρ verlagen, vinden we een afname in heatmaps met het fenotype oscillatie en een toename met het fenotype polariteit. Bij het verhogen van γ_R vinden we een lagere frequentie van de oscillaties bij heatmaps met fenotype oscillerend. We zien dit terug in Figuur 2.7. Bij andere parameterwaarden van k_R en k_E zien we eerst een afname van het aantal heatmaps met fenotype random en dan een toename van fenotypes oscillerend en polair, zoals te zien is in 2.8(e) wat ook in experimenten teruggevonden [2]. Daarnaast neemt ook hier de frequentie van de oscillatie af als γ_R hoger wordt.



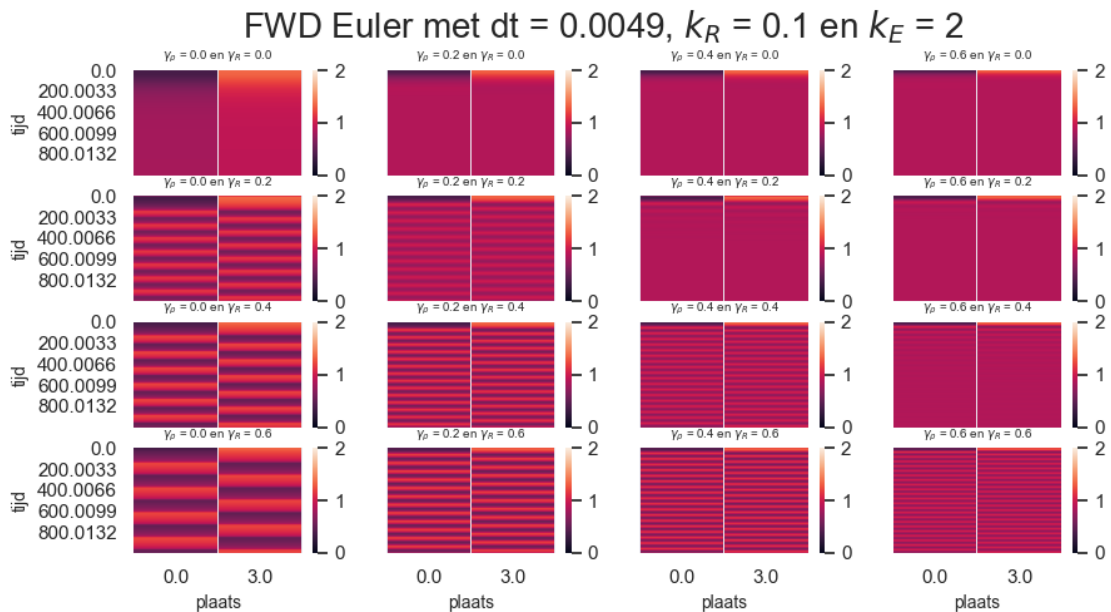
Figuur 2.7: Figuur voor $k_R = 0.5$ en $k_E = 2$ bestaand uit een verzameling heatmaps met waarden $\gamma_\rho = 0, 0.2, 0.4, 0.6$ en $\gamma_R = 0, 0.2, 0.4, 0.6$. De witte streep in de heatmaps geeft de grens tussen de linkerkant en de rechterkant van de cel aan. Hier geeft dezelfde kleurcode als in ander figuren de concentratie actieve Rac aan. De overige parameters staan in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 2.2'.

- Wanneer k_E laag is (bijvoorbeeld 1), is de waarde van b_ρ ook laag (maximaal 3 als $\gamma_E = 2$). Het verschil tussen b_R (heeft waarde 5) en b_ρ is dan groot. Deze combinatie zorgt bij hogere waarden van γ_ρ en bij lage waarden van én γ_ρ én γ_R voor het fenotype random, omdat dan de waarde van het ECM ook lager blijft en Rho niet zoveel kan activeren. Bij lagere waarden van én γ_ρ én hogere waarden van γ_R wordt Rho meer door het ECM geactiveerd en wordt het verschil tussen b_R en b_ρ wat kleiner resulterend in oscillatie bij lage k_E en lage k_R (bijvoorbeeld 0.1). Als we dan k_E wat verhogen (en k_R nog steeds laag houden, waardoor de invloed van het ECM min of meer hetzelfde blijft als net), dan wordt b_ρ ook hoger. Dan hebben we bij meer waarden van γ_ρ en γ_R oscillaties. Als echter het verschil tussen b_R en b_ρ weer groot is en een hoge waarde aan tegenovergestelde kanten van de cel hebben, kan er ook polariteit optreden.
- Als we juist k_R verhogen en k_E constant houden, heeft het ECM meer invloed en wordt er meer Rho

geactiveerd door het ECM. Hierdoor gaat snel de waarde van b_ρ omhoog. Bij meer waarden van γ_ρ en γ_R dan bij lagere k_R (met dezelfde waarde van k_E) zijn b_R en b_ρ hoog genoeg om oscillaties of polariteit te veroorzaken, zoals hierboven is beschreven. We zien in Figuur 2.8 dit ook terug: hoe hoger de waarde van k_R , hoe meer heatmaps oscillaties of polariteit laten zien.

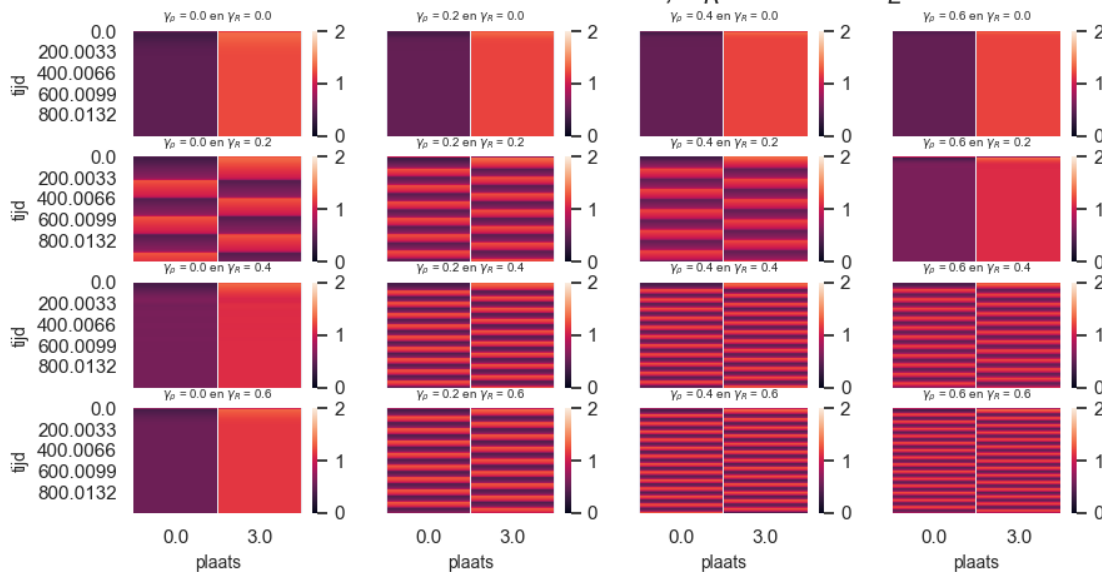


(a)



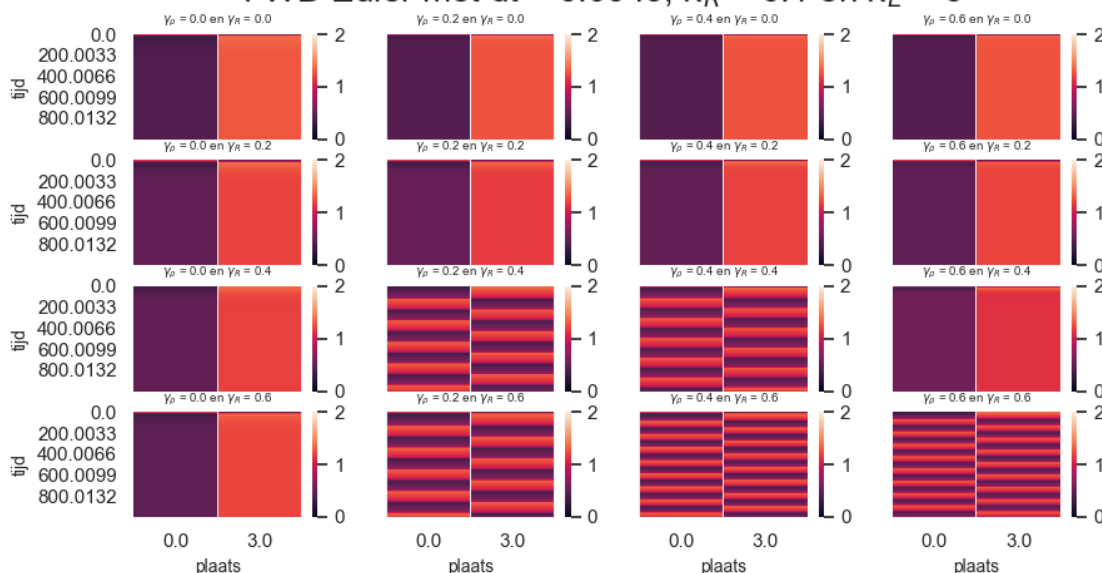
(b)

FWD Euler met $dt = 0.0049$, $k_R = 0.1$ en $k_E = 4$



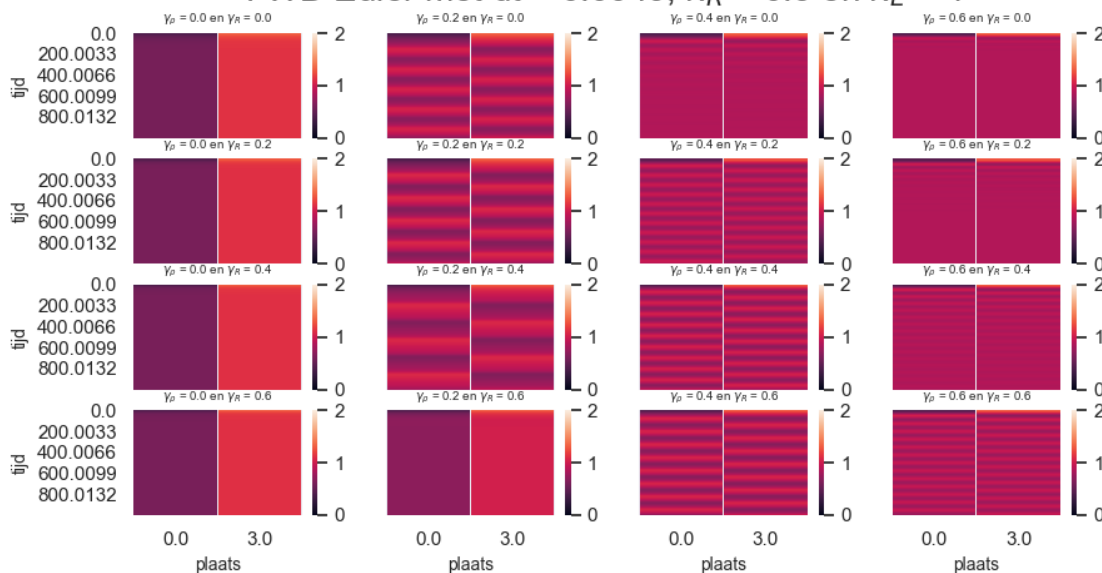
(c)

FWD Euler met $dt = 0.0049$, $k_R = 0.1$ en $k_E = 6$

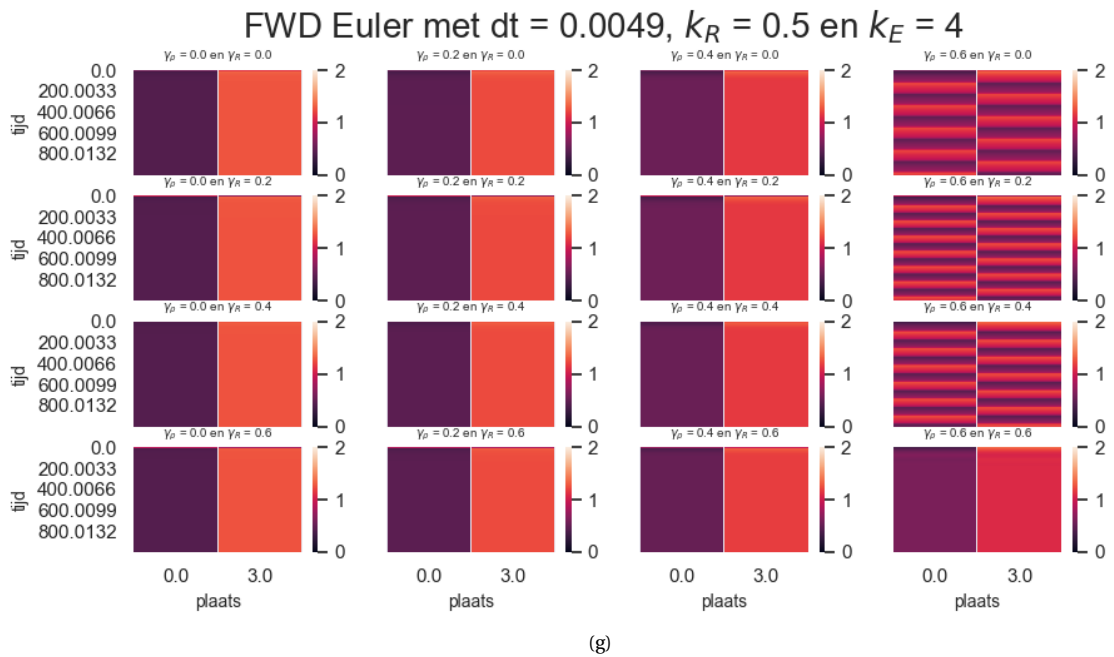
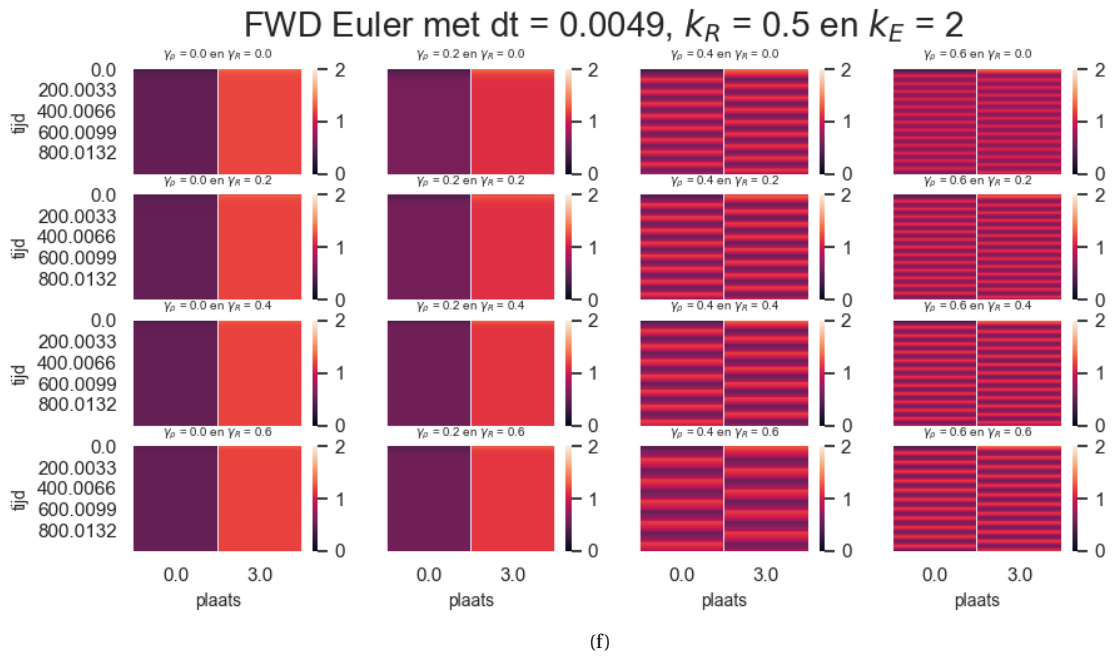


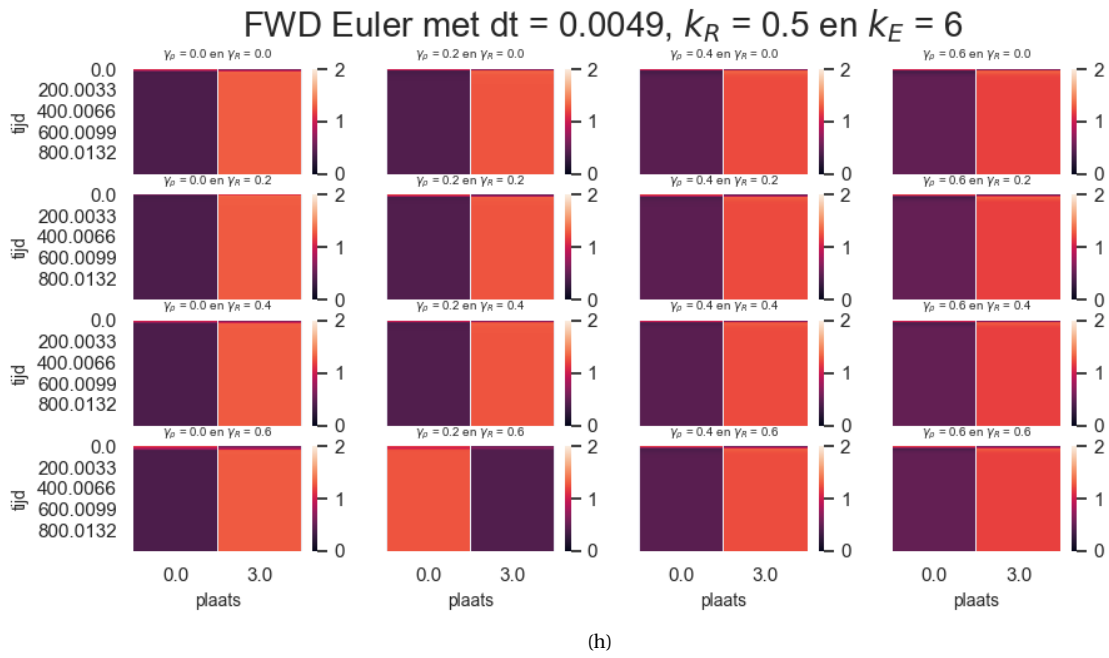
(d)

FWD Euler met $dt = 0.0049$, $k_R = 0.5$ en $k_E = 1$



(e)





Figuur 2.8: Figuren voor $k_R = 0.1, 1.5$ en $k_E = 1, 2, 4, 6$ bestaand uit een verzameling heatmaps met waarden $\gamma_{rho} = 0, 0.2, 0.4, 0.6$ en $\gamma_R = 0, 0.2, 0.4, 0.6$. De witte streep in de heatmaps geeft net als in Figuur 2.6 de grens tussen de linkerkant en de rechterkant van de cel aan. Hierbij is de kleurcode hetzelfde als in Figuur 2.6. De overige parameters zijn gegeven in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 2.2'.

2.3 Topotaxis Model 2.2

Topotaxis en tegengestelde topotaxis hangen af van de topografie gradiënt. Doordat we al hadden aangenomen dat het contact met ECM de activatie van Rho stimuleert en dus b_ρ afhankelijk is van het ECM, konden we al tegengestelde topotaxis modelleren. Om topotaxis te kunnen modelleren nemen we nu aan dat de parameter b_R net als b_ρ geen constante is en afhankelijk is van het ECM. Parameter b_R krijgt een vergelijkbare formule als parameter b_ρ en wordt gegeven door

$$b_R(E) = k_{ER} + \gamma_{ER} \frac{E^n}{E_{0R}^m + E^m}. \quad (2.3)$$

Merk op dat, wanneer we $\gamma_{ER} = 0$ en $k_{ER} = b_R$ (constant) nemen, we terug af zijn bij Model 2.2. Parameter k_{ER} staat voor de standaard activatiesnelheid van Rac, γ_{ER} staat voor de sterkte van de activering door het ECM en E_{0R} staat voor hoe de moeilijkheidsgraad van het activeren van Rac door het ECM. Als E_{0R} groter (kleiner) is dan E_0 , wordt Rac lastiger (eenvoudiger) geactiveerd door het ECM dan Rho door het ECM.

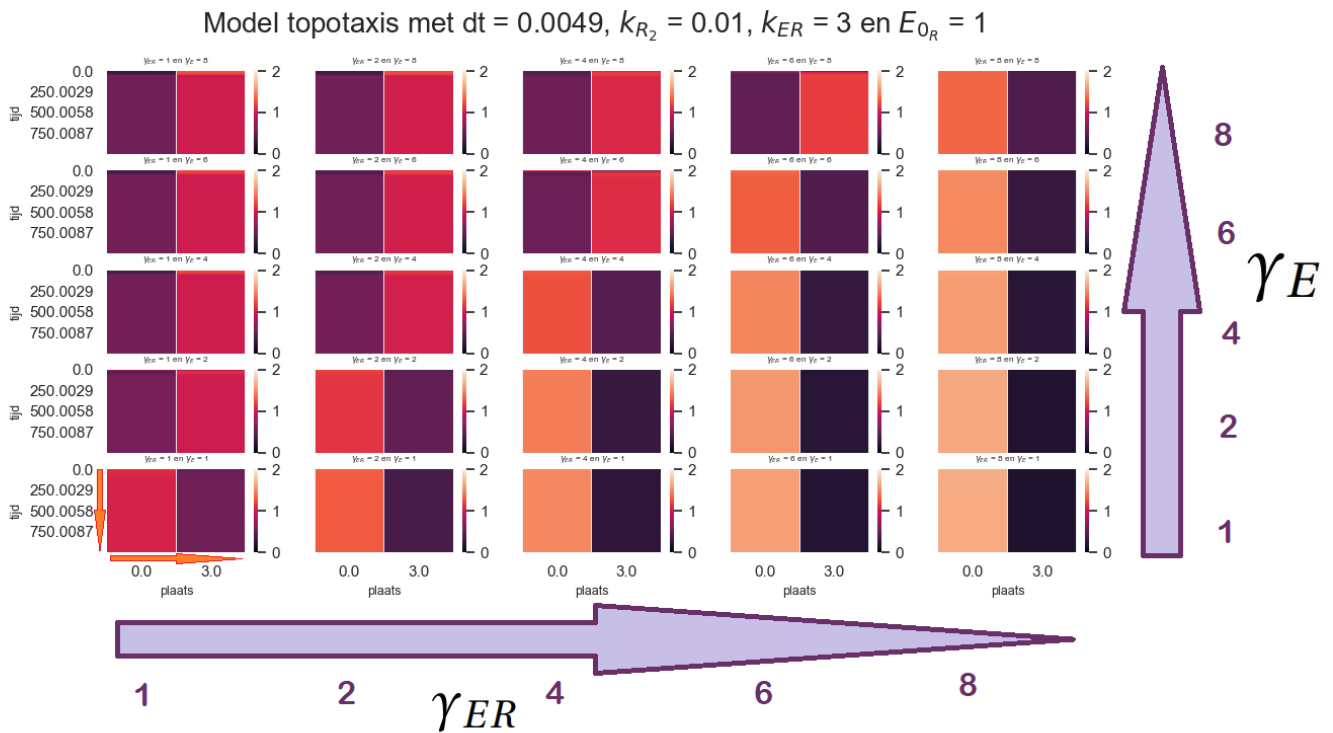
Parameters k_{ER}, γ_{ER} en E_{0R} zijn constanten en k_R is hier een vector van lengte twee, oftewel $k_R = \begin{pmatrix} k_{R_1} \\ k_{R_2} \end{pmatrix}$ met

k_{R_1} en k_{R_2} op twee tegenoverliggende kanten van de cel (respectievelijk dezelfde als die van lamellipodia 1 en 2) en $k_{R_1} \neq k_{R_2}$. Wanneer de concentratie actieve Rac hoog is in lamellipodium 1 en $k_{R_1} \gg k_{R_2}$ geldt, spreken we van topotaxis. Als echter de concentratie actieve Rac hoog is in lamellipodium 2 en $k_{R_1} \gg k_{R_2}$ geldig is, hebben we tegenovergestelde topotaxis. Of we topotaxis of tegenovergestelde topotaxis hebben, hangt ook sterk af van de beginwaarden die we hebben gekozen voor de concentraties van Rac, Rho en het contact met het ECM. Als er een groot verschil zit tussen de beginwaarden van concentraties actieve Rac, Rho en het contact met het ECM aan een kant van de cel en de andere, gaat de cel eerder de kant van de hoge beginwaarden op. We nemen om het visueel te maken aan dat links lamellipodium 1 zit en rechts lamellipodium 2.

We verwachten dat, wanneer $k_{R_1} \gg k_{R_2}$, $k_{ER} = k_E$ en $E_{0R} \leq E_0$, de cel zal zich upgradient bewegen als $\gamma_{ER} \geq \gamma_E$.

De resultaten bij verschillende waarden van parameters k_{ER}, γ_{ER} en E_{0R} worden weergegeven in Figuur 2.11 in de vorm van heatmaps van de concentratie actieve Rac. Als in de heatmaps deze concentratie hoog is aan de linkerkant (rechterkant), gaat de cel naar links (rechts). In Figuur 2.9 geldt dat $k_{R_1} \gg k_{R_2}$. Als de cel hier dus naar links gaat, spreken we van topotaxis. We vinden de term tegenovergesteld topotaxis, wanneer de cel juist weer naar rechts gaat.

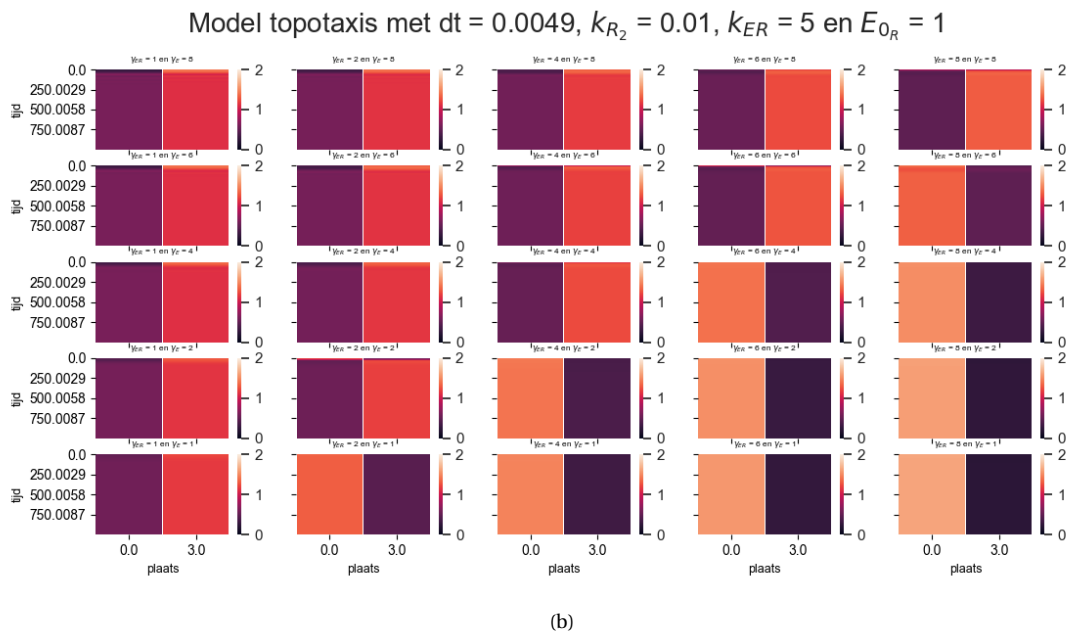
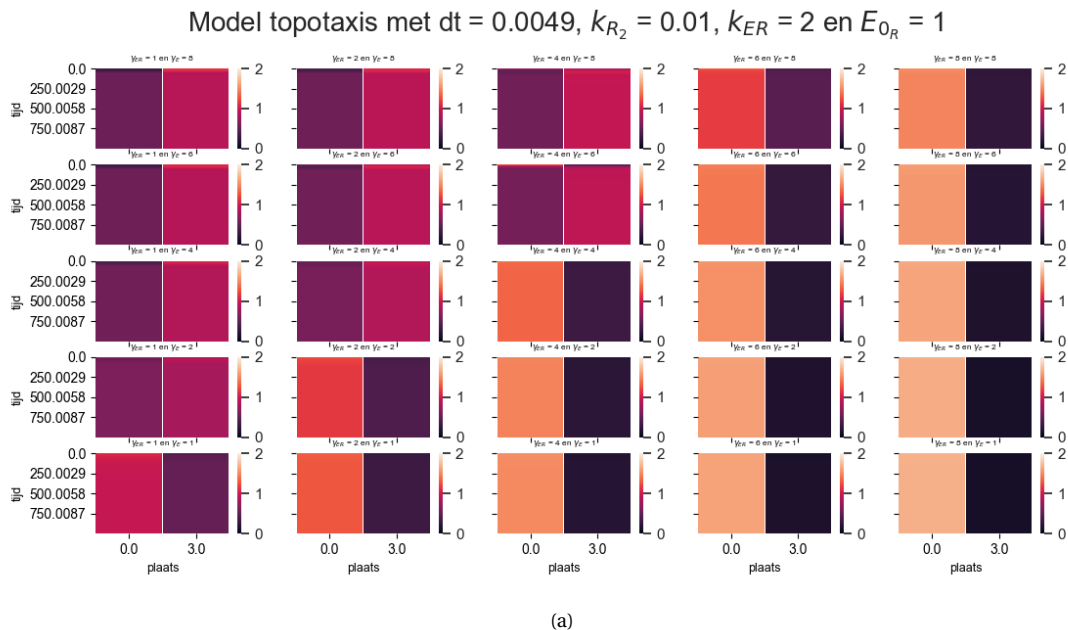
- We zien in Figuur 2.9 dat bij het verhogen van γ_{ER} de kant met de hoge concentratie actieve Rac verandert van rechts naar links. Wanneer we juist γ_E verhogen, vinden we dat de kant met de hoge concentratie actieve Rac juist verandert van links naar rechts. Als E_{0R} en E_0 ongeveer gelijk zijn net als k_E en k_{ER} , dan hebben we dat voor $\gamma_{ER} \geq \gamma_E$ de hoge concentratie actieve Rac links zit. Dat komt doordat dan de activatiesnelheid van Rac door het ECM hoger is dan de activatiesnelheid van Rho door het ECM. Ook spelen de gekozen beginwaarden een rol hier. Doordat we significant hogere beginwaarden voor concentraties actieve Rac, Rho en het contact met ECM aan de linkerkant van de cel hebben, is de kans dat de hoge concentratie actieve Rac links zit groter. Daarom hebben we ook bij $\gamma_{ER} = \gamma_E$ de hoge concentratie actieve Rac links zit. Als we de beginwaardepiek rechts hadden gehad, zou bij $\gamma_{ER} = \gamma_E$ de hoge concentratie actieve Rac nog rechts zitten. In Figuur 2.9 is er bij alle heatmaps met fenotype polair en de hoge concentratie links sprake van topotaxis en bij de heatmaps met hoge concentratie rechts is er sprake van tegenovergestelde topotaxis, omdat $k_{R_1} \gg k_{R_2}$.



Figuur 2.9: Heatmaps Topotaxis met veranderende parameters $k_{ER} = 3$ en $E_{R_0}=1$ weergegeven voor γ_{ER} en γ_E gelijk aan 1,2,4,6 of 8. De overige parameters staan in Tabel 2 in kolom 'Waarde bij Model 2.2'.

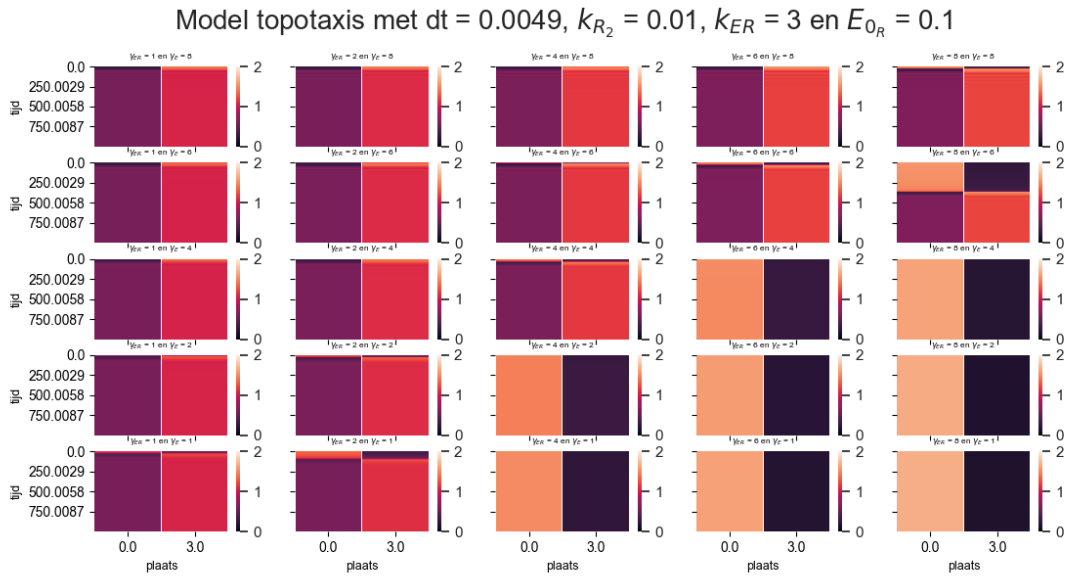
In Figuur 2.11 hebben we nog steeds dat $k_{R_1} \gg k_{R_2}$ en alleen het fenotype polair. Dus als de hoge concentratie actieve Rac links zit, hebben we topotaxis. Wanneer de hoge concentratie actieve Rac juist rechts zit, hebben we tegenovergestelde topotaxis.

- Als we k_{ER} verhogen (groter dan 2) en E_{0R} constant houden, zien we dat het gebied met de hoge concentratie actieve Rac zich uitbreidt naar onder. Dit wordt veroorzaakt doordat de standaard activatiesnelheid van Rac nu een stuk hoger is dan die van Rho ($k_{ER} > k_E$), waardoor de activatiesnelheid Rac altijd hoger is dan die van Rho ($b_R \gg b_\rho$). Dan wordt er meer contact met het ECM gestimuleerd door Rac en daardoor ook de concentratie actieve Rho. Door het massabehoud is bij een hoge waarde van k_{ER} een lage waarde voor de concentratie inactieve Rac. Daardoor zal de concentratie Rac juist snel lager worden en kan de concentratie actieve Rho eerder overheersen. Er is nu dus een lagere γ_E nodig voor hetzelfde effect bij heatmapset 2.10(b) dan bij heatmapset 2.10(a).

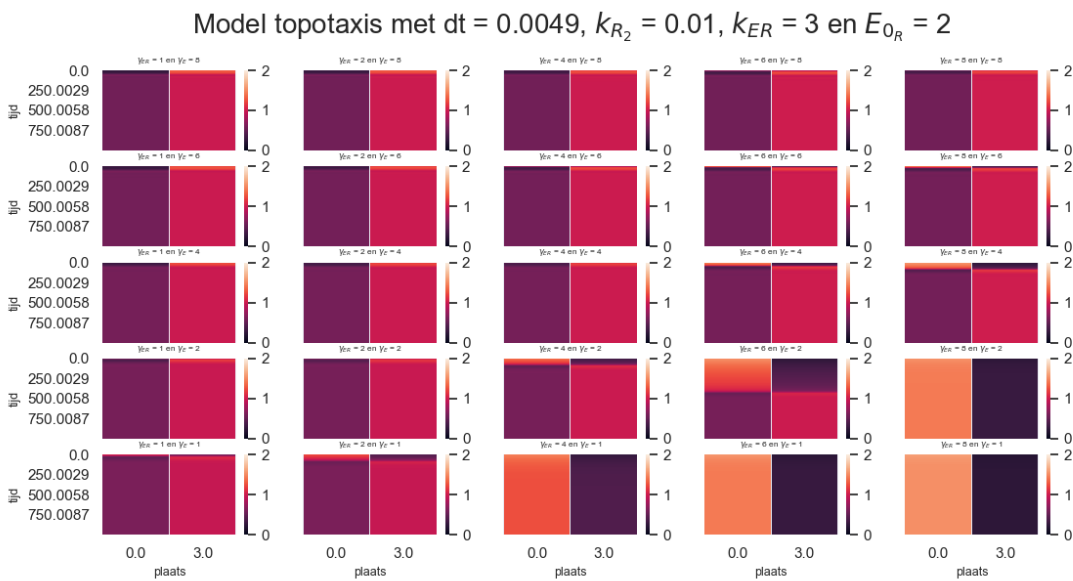


Figuur 2.10: Heatmaps Topotaxis met parameters $k_{ER} = 2, 5$ en $E_{0R} = 1$ weergegeven voor γ_{ER} en γ_E gelijk aan 1,2,4,6 of 8. De overige parameters staan in Tabel 2 in kolom 'Waarde bij Model 2.2'. De waarden van k_{R_2} , k_{ER} en E_{0R} zijn gegeven in de titels van de heatmaps samen met de genomen tijdstap.

- Wanneer we juist E_{0R} verhogen, zien we van heatmapsets 2.11(a) naar heatmapsets 2.11(b) een afname van het aantal heatmaps met fenotype polair met de hoge concentratie actieve Rac aan de linkerkant van de cel. Dit komt doordat het, zoals eerder gezegd, bij een hogere E_{0R} -waarde minder eenvoudig is voor het ECM om Rac te activeren. Als er geldt dat $E_{0R} \gg E_0$, hebben we dus net wat lagere activatiesnelheid van Rac dan van Rho. Door de gekozen beginwaarden (hoger voor concentraties Rac, Rho en contact met ECM aan linkerkant) hebben we dan dat er vaker een hoge concentratie actieve Rho en dus lage concentratie actieve Rac aan de linkerkant is.



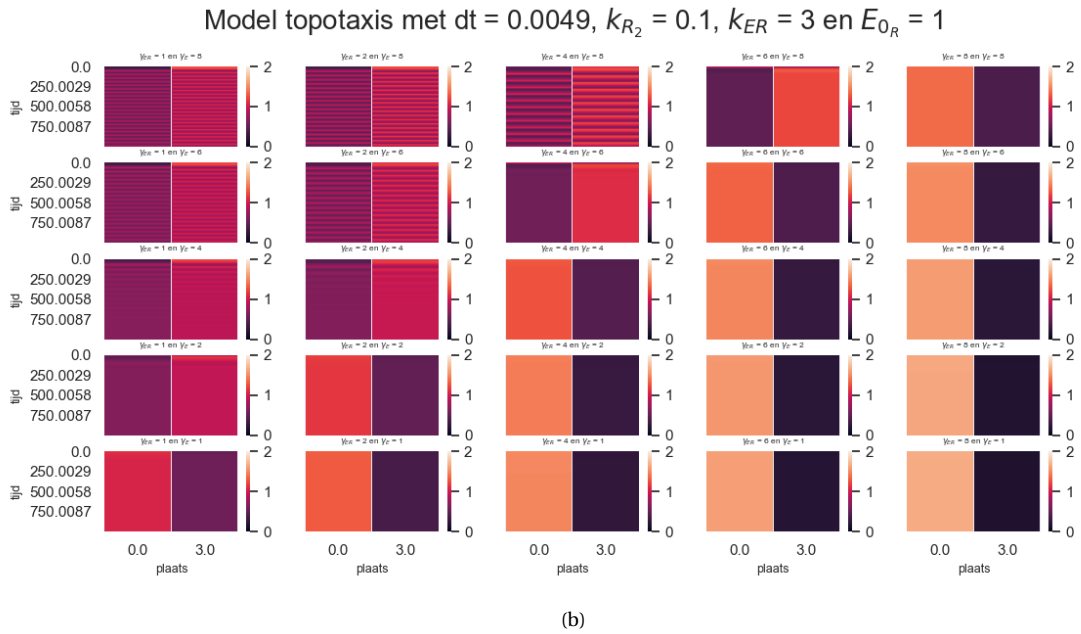
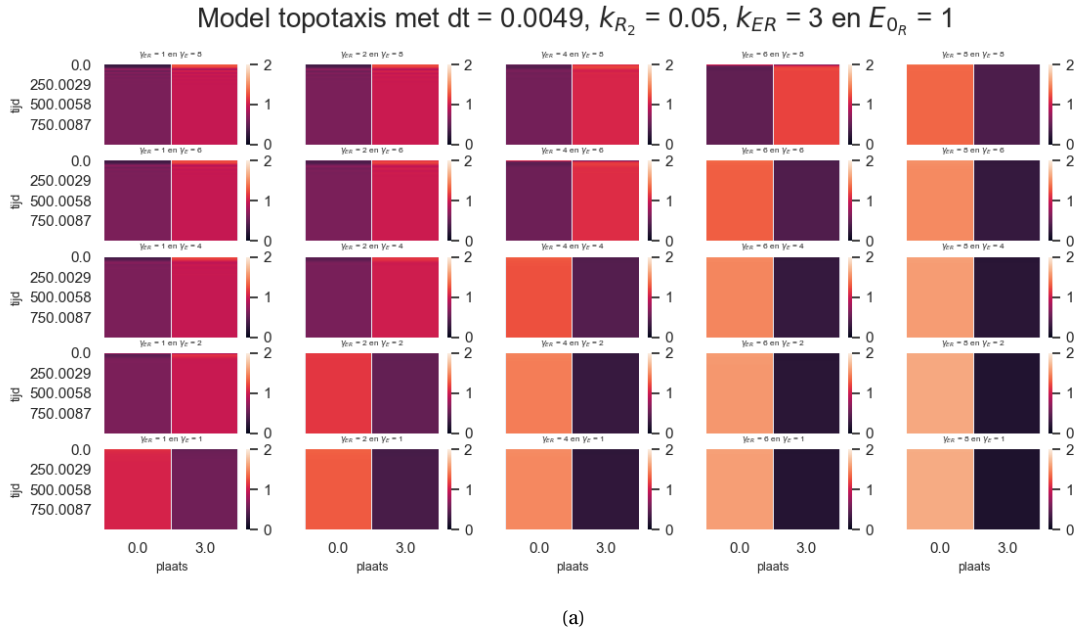
(a)



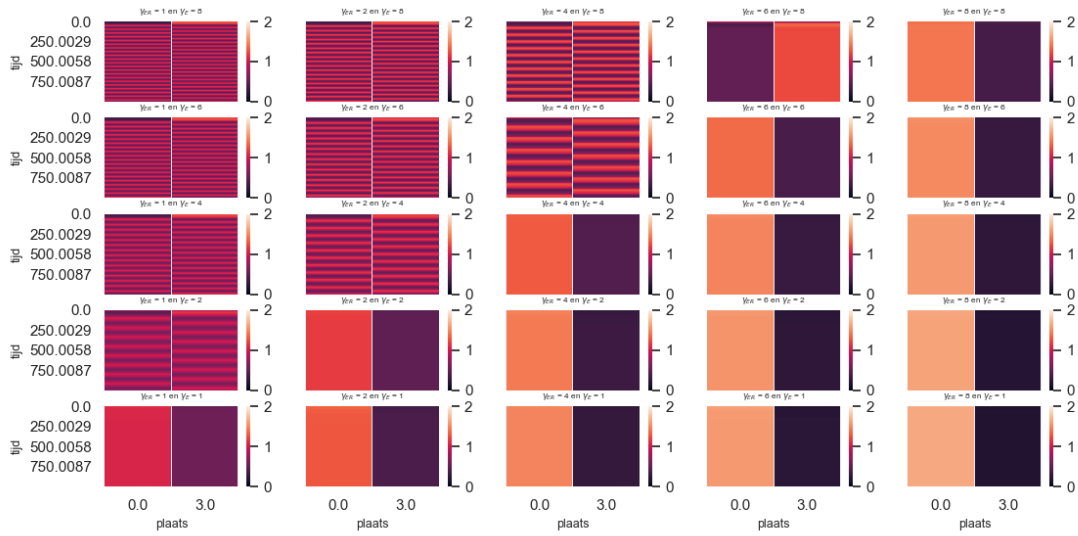
(b)

Figuur 2.11: Heatmaps Topotaxis met parameters $k_{ER} = 3$ en $E_{R_0} = 0.1, 2$ weergegeven voor γ_{ER} en γ_E gelijk aan 1,2,4,6 of 8. De overige parameters staan in Tabel 2 in kolom 'Waarde bij Model 2.2'. De waarden van k_{R_2} , k_{ER} en E_{0R} zijn gegeven in de titels van de heatmaps samen met de genomen tijdstap.

De reden waarom we aannamen dat het verschil in k_R bij beide lamellipodia groot moet zijn, is dat bij een kleiner verschil de cel gaat twijfelen en ook oscillaties mogelijk worden. We zien in Figuur 2.12 dat hoe dichter de waarde van k_{R_2} bij die van k_{R_1} zit, hoe meer heatmaps in Figuur 2.12 oscillaties binnen het tijden $t = 0$ en $t = 1000$ tonen.

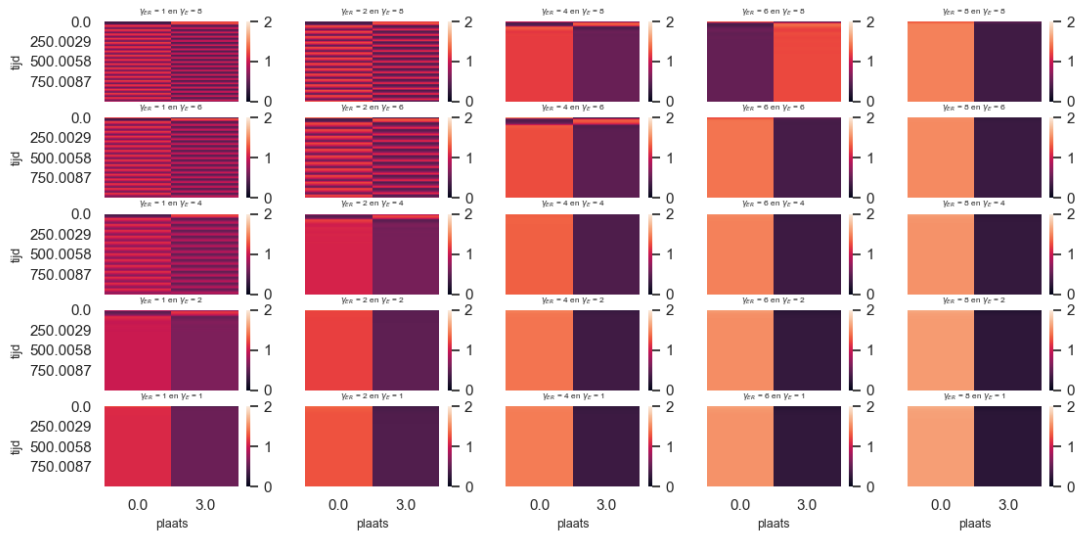


Model topotaxis met $dt = 0.0049$, $k_{R_2} = 0.2$, $k_{ER} = 3$ en $E_{0R} = 1$



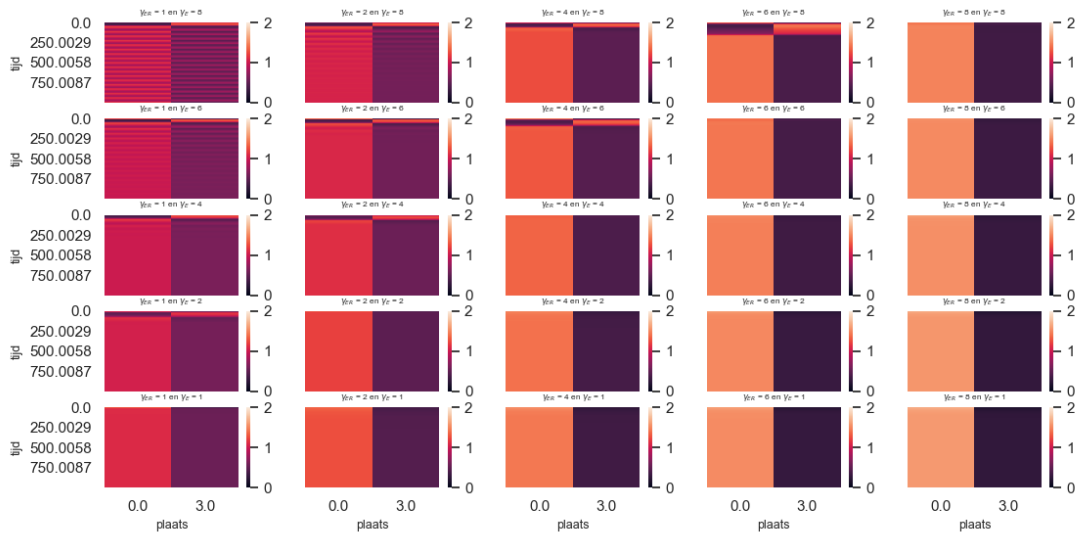
(c)

Model topotaxis met $dt = 0.0049$, $k_{R_2} = 0.3$, $k_{ER} = 3$ en $E_{0R} = 1$

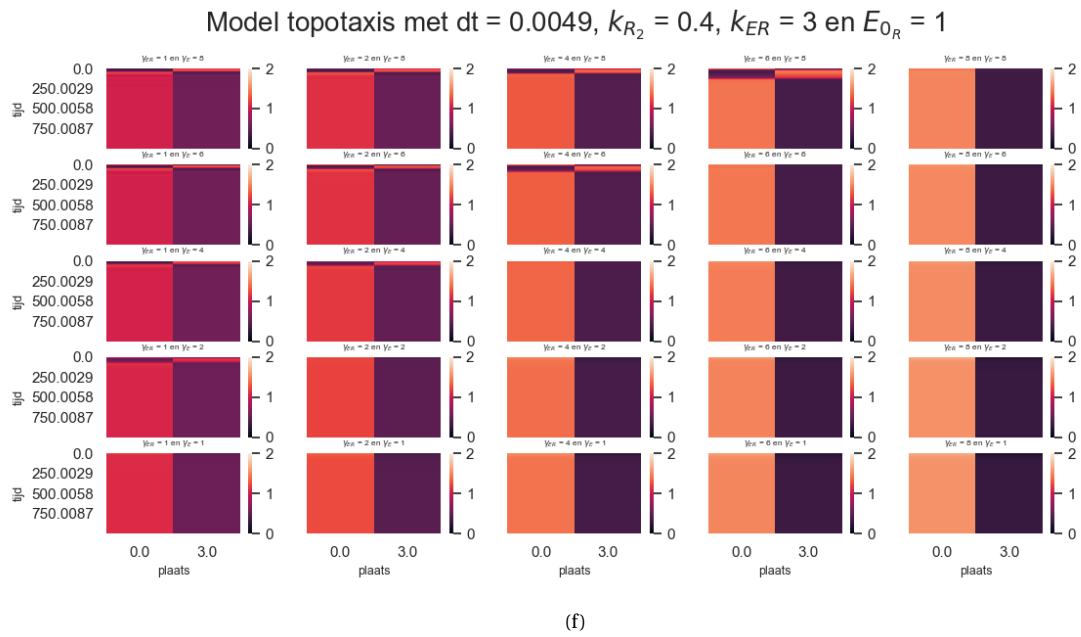


(d)

Model topotaxis met $dt = 0.0049$, $k_{R_2} = 0.35$, $k_{ER} = 3$ en $E_{0R} = 1$



(e)



Figuur 2.12: Heatmaps Topotaxis met veranderende gradiënt weergegeven voor γ_{ER} en γ_E gelijk aan 1,2,4,6 of 8. De overige parameters staan in Tabel 2 in kolom 'Waarde bij Model 2.2'. De waarden van k_{R_2} , k_{ER} en E_{0_R} zijn gegeven in de titels van de heatmaps samen met de genomen tijdstap.

Hoofdstuk 3

Model met diffusie (1D)

We breiden nu Model 2.2 uit in dimensie. In Model 2.2 hadden we twee compartimenten van de cel gekozen die verbonden waren door massabehoud. In dit hoofdstuk gaan we de celmigratie eendimensionaal modelleren. Daardoor kunnen we nu ook diffusie meenemen in het model. Dat doen we, omdat eiwitten zich ook verspreiden in de cel. Ze blijven namelijk niet netjes in één compartiment. We nemen nu dus aan dat er sprake is van diffusie, oftewel $D \neq 0$ en $D_I \neq 0$. Hierbij hebben we dat, zoals in de introductie besproken, $D \ll D_I$, omdat inactieve eiwitten Rac en Rho sneller zich verplaatsen dan hun actieve versie door de plaatsing van de twee vormen. De actieve vorm is gebonden aan het celmembraan en de inactieve vorm zit in het cytosol (cytoplasma zonder organellen). Omdat we in 1D modelleren, vindt de diffusie alleen plaats in de lengte, vanaf de voorkant van de cel naar de achterkant van de cel of andersom en we maken hier dus geen onderscheid in de hoogte of breedte. We stellen hierbij een dwarsdoorsnede van de cel voor of dat de cel op één ECM vezeldraad loopt.

Model 3 wordt dan:

$$\begin{cases} \frac{\partial R}{\partial t} = A_R(\rho)R_I - \delta R + D \frac{\partial^2 R}{\partial x^2}, & \frac{\partial R_I}{\partial t} = -A_R(\rho)R_I + \delta R + D_I \frac{\partial^2 R_I}{\partial x^2} \\ \frac{\partial \rho}{\partial t} = A_\rho(R, E)\rho_I - \delta \rho + D \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2}, & \frac{\partial \rho_I}{\partial t} = -A_\rho(R, E)\rho_I + \delta \rho + D_I \frac{\partial^2 \rho_I}{\partial x^2} \\ \frac{\partial E}{\partial t} = \epsilon(a(R) - d(\rho)E) \end{cases} \quad (3.1)$$

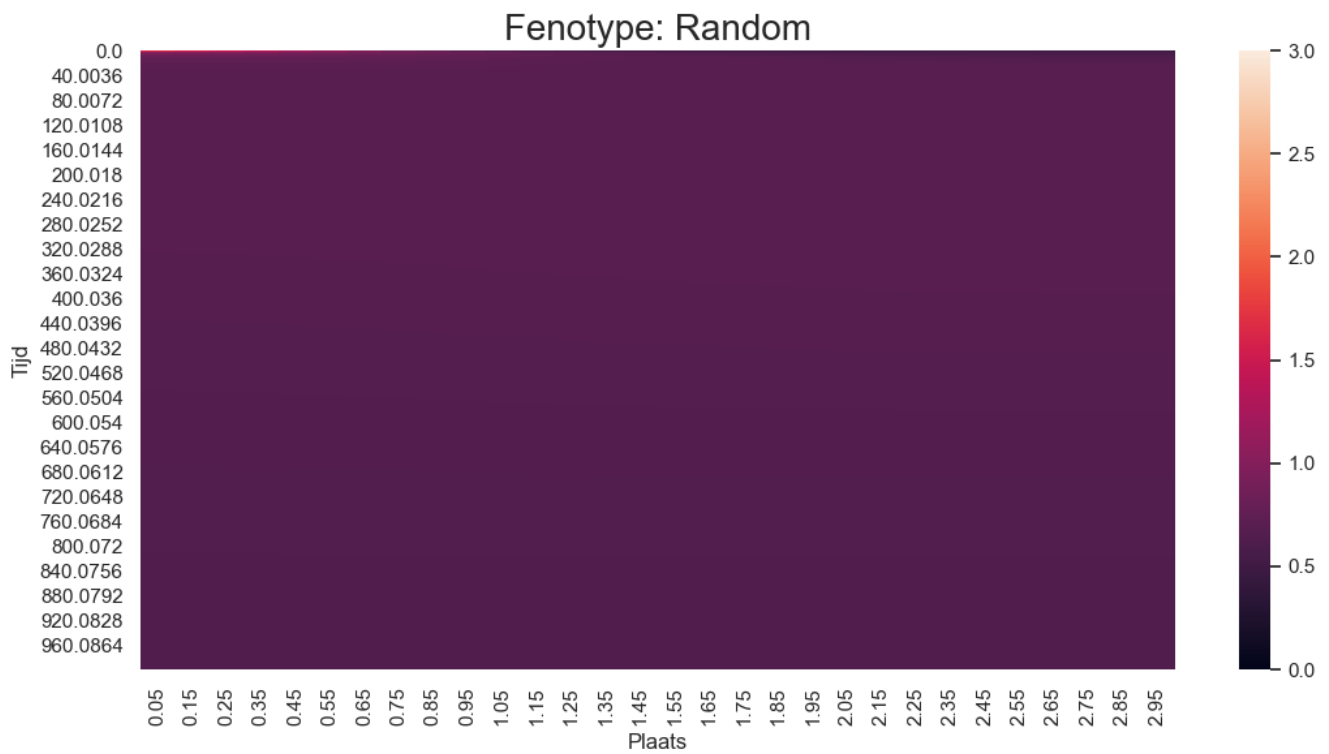
met A_R, A_ρ, I_R, I_ρ als in vergelijkingen (4) en $a(R), d(\rho)$ als in vergelijkingen (5). De beginwaarde voor concentratie actieve Rac is voor een tiende lengte van de cel vanaf links 4 en verder 0. De beginwaarden voor concentratie actieve Rho en contact met ECM zijn overal in de cel 0 en voor concentraties inactieve Rac en Rho overal in de cel 1.5. Deze beginwaarden zijn ook gegeven in Tabel 5.

Om Model 3.1 op te lossen, gebruiken we de volgende numerieke methode: methode van lijnen. Hierbij discretiseren we eerst naar de plaats en dan naar de tijd. Het discretiseren naar de plaats doen we met een centrale differentiebenadering. Bij de randen gebruiken we no-flow randvoorwaarden, omdat de eiwitten Rac en Rho niet lekken uit de cel en er ook geen instroom of bron van is in de cel. Verder verdelen we de cel in heel dit hoofdstuk in 30 stukken, oftewel $N = 30$. Hierbij zit de eerste plaats op de rand van de cel ($N = 1$) en daar tegenover van zit de laatste plaats ($N = 30$) op de rand van de cel. Alle andere plaatsen zitten er in een rechte lijn tussen. Het discretiseren naar de tijd doen we net als in Hoofdstuk 2 met de voorwaartse Euler methode. De manier waarop we de methode van lijnen hebben gebruikt staat in meer detail uitgelegd in de appendix (Paragraaf 3.4.2).

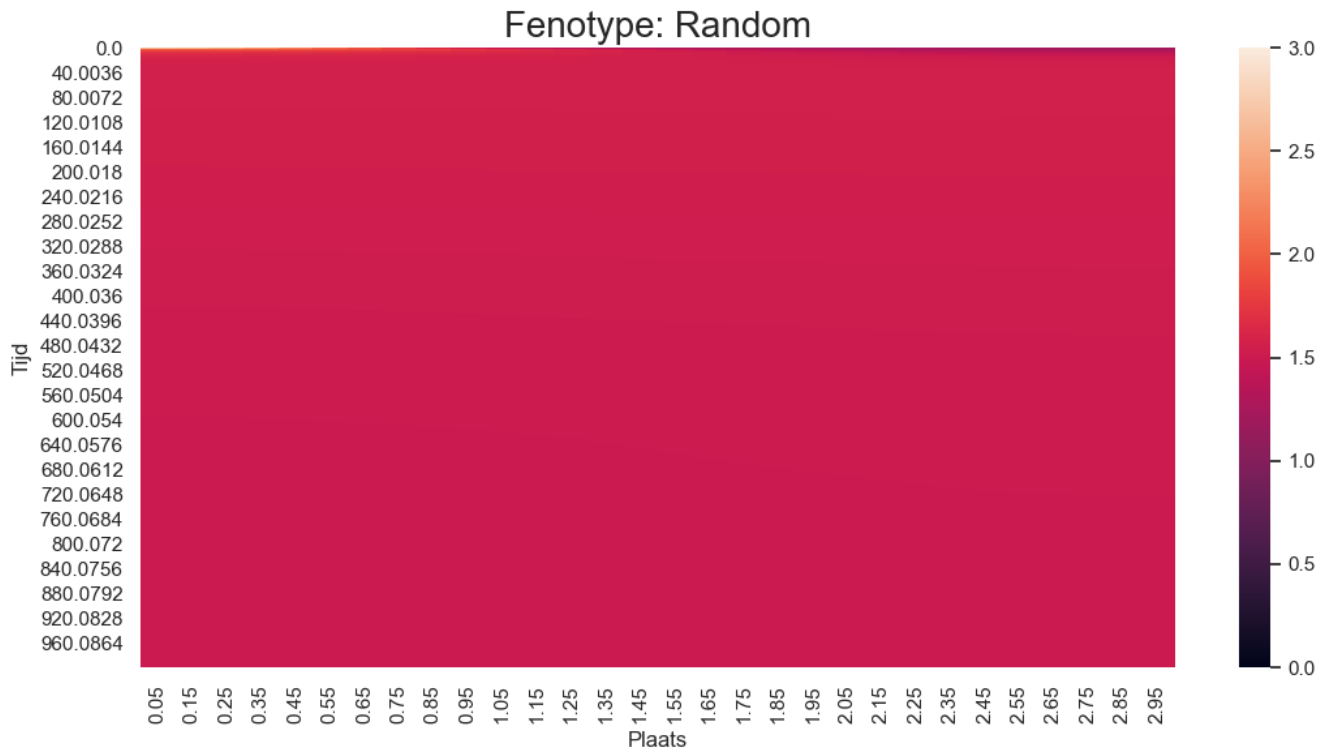
3.1 Fenotypes Model 3.1

We laten in de vorm van heatmaps van de concentratie actieve Rac zien dat we ook in Model 3.1, Model met diffusie, elk fenotype (random, oscillerend en polair) tegenkomen voor bepaalde waarden van parameters tussen tijd $t = 0$ en $t = 1000$. Wederom zijn deze waarden onder de figuren te vinden. In Figuur 3.2 en in Figuur 3.1 zien we het fenotype random. Beide heatmaps bestaan zo goed als uit één kleur. Het fenotype oscillerend

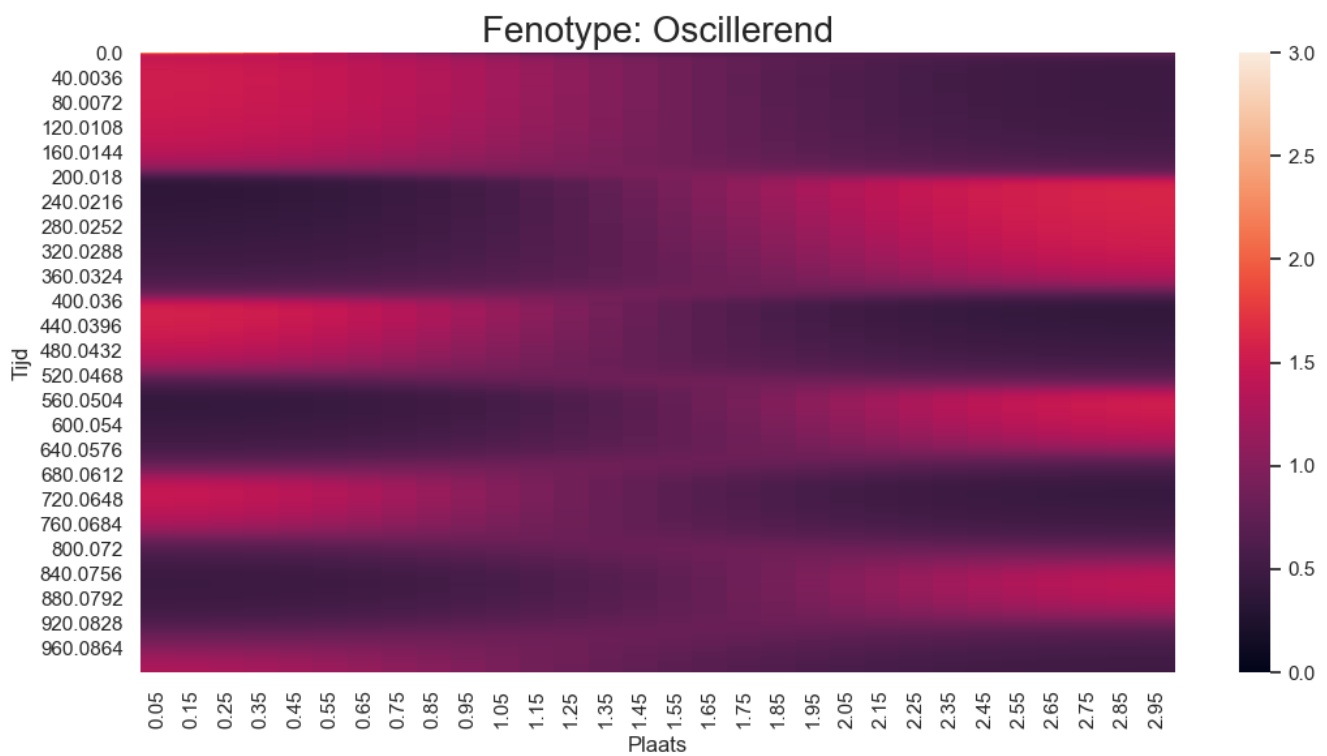
zien we in Figuur 3.3 terug. We zien hier de kleuren paars en rosé/oranje snel elkaars plek innemen. Als laatste zien we in Figuur 3.4 ook nog het fenotype polair. De kleur paars gaat hier van de ene kant van de heatmap naar de tegenovergestelde kant over in de kleur geel.



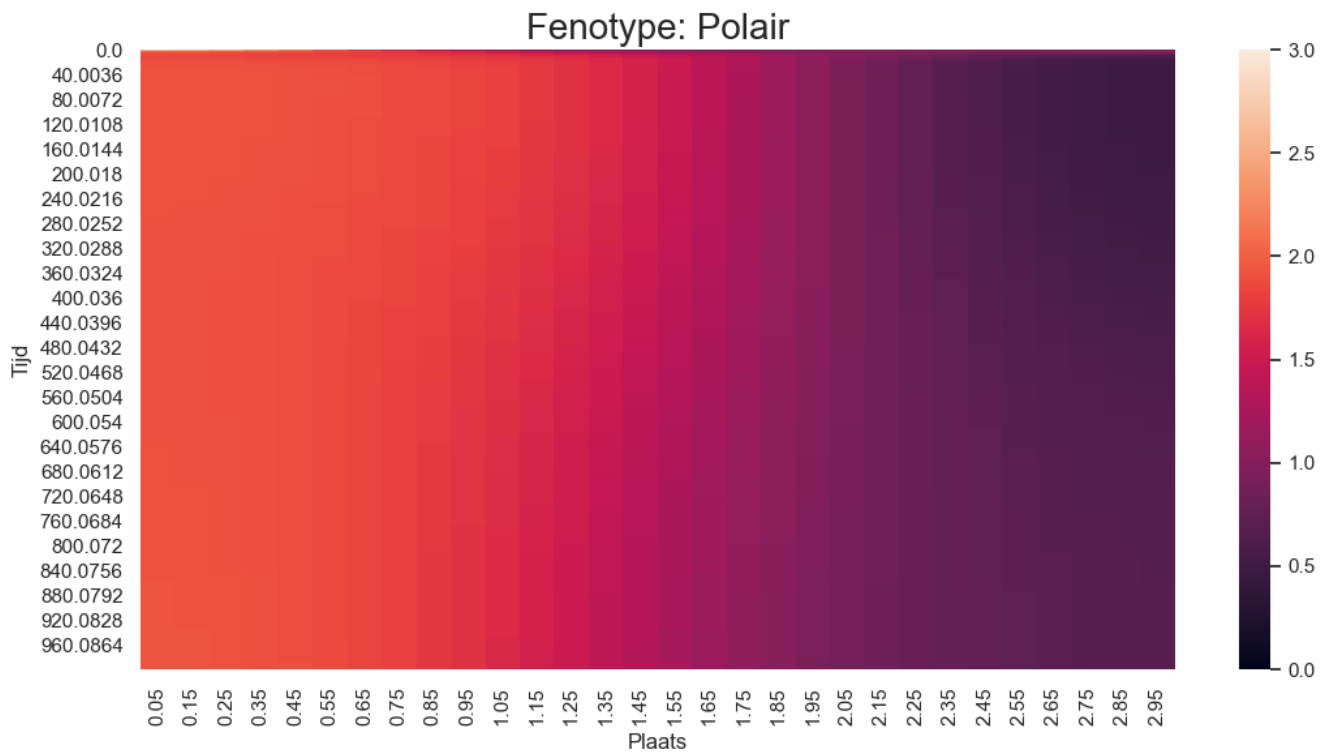
Figuur 3.1: Heatmap van (lage) concentratie actieve Rac met het fenotype: Random. We hebben dat $\gamma_E = 2$, $k_R = 1.5$ en de overige parameters staan in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 3.1'.



Figuur 3.2: Heatmap van (hoge) concentratie actieve Rac met het fenotype: Random. We hebben dat $b_R = 1$, $\gamma_E = 6$ en de overige parameters staan in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 3.1'.



Figuur 3.3: Heatmap van concentratie actieve Rac met het fenotype: Oscillerend. We hebben dat $b_R = 2$, $\gamma_E = 6$, $k_E = 4$ en de overige parameters staan in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 3.1'.



Figuur 3.4: Heatmap van concentratie actieve Rac met het fenotype: Polair. We hebben dat $b_R = 4$, $\gamma_E = 2$ en de overige parameters staan in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 3.1'.

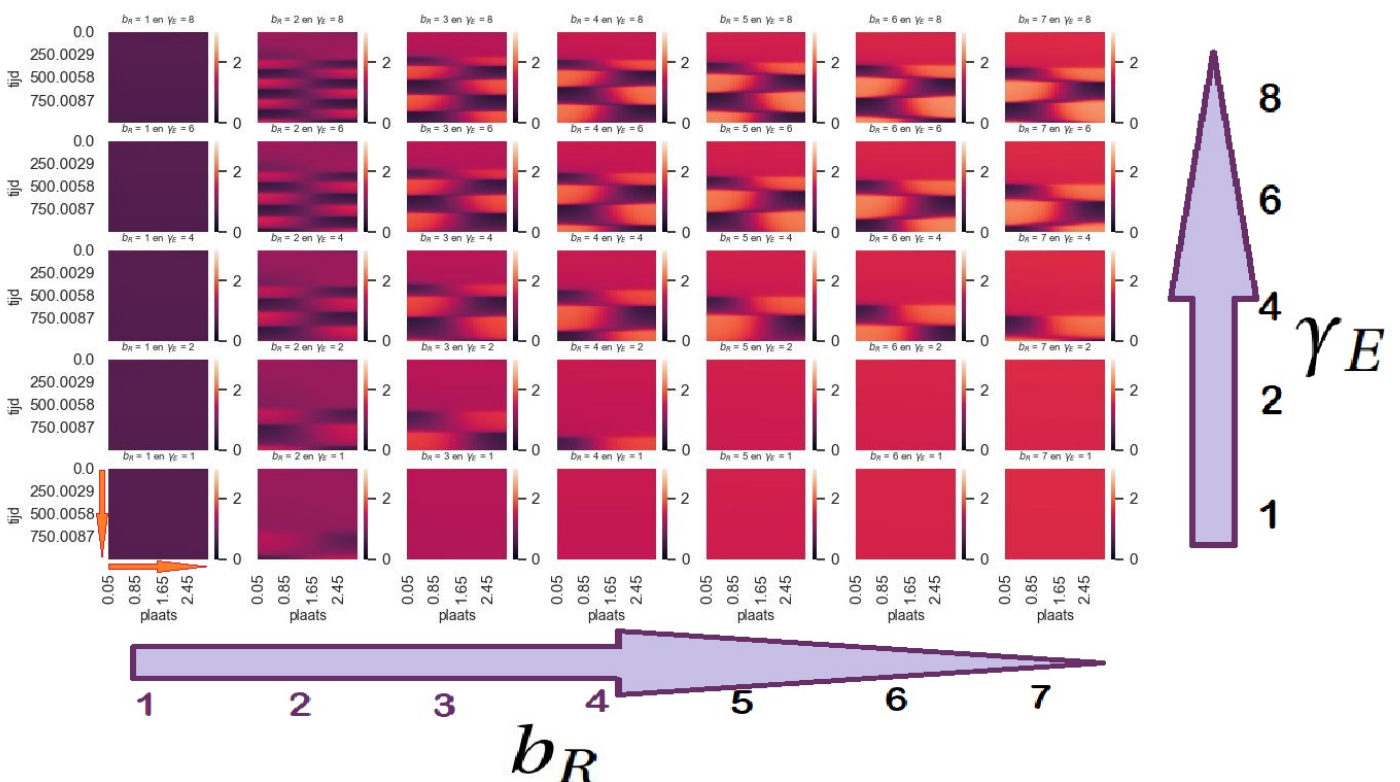
3.2 Parameteronderzoek Model 3.1: b_R vs γ_E

We hebben in de vorige paragraaf voor elk fenotype een voorbeeld gevonden bij Model 3.1. We gaan in deze paragraaf verder onderzoeken bij welke parameters, in het speciaal b_R, γ_E, k_R, k_E en L , welke fenotypes voorkomen tussen tijd $t = 0$ en tijd $t = 1000$. We doen dit voor $k_R = 0.1, 1.5, 1.75, 2, 2.5$, $k_E = 2, 6$, $L = 3, 6$ met $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$ in de vorm van heatmaps van de concentratie actieve Rac die te zien zijn in Figuur 3.5, Figuur 3.6, Figuur 3.7 en Figuur 3.8. Merk op dat we dezelfde parametervariatie gebruiken als in het 2-compartmentenmodel, Model 2.2.

We lezen de heatmapsets vergelijkbaar af als in het vorige hoofdstuk. De tijd loopt dus van boven naar beneden op de y -as van een enkele heatmap en de plaats neemt toe van links naar rechts op de x -as van een heatmap. Op de x -as van de heatmapset neemt γ_{ER} van links naar rechts toe en hetzelfde geldt voor γ_E van onder naar boven op de y -as van de heatmapset.

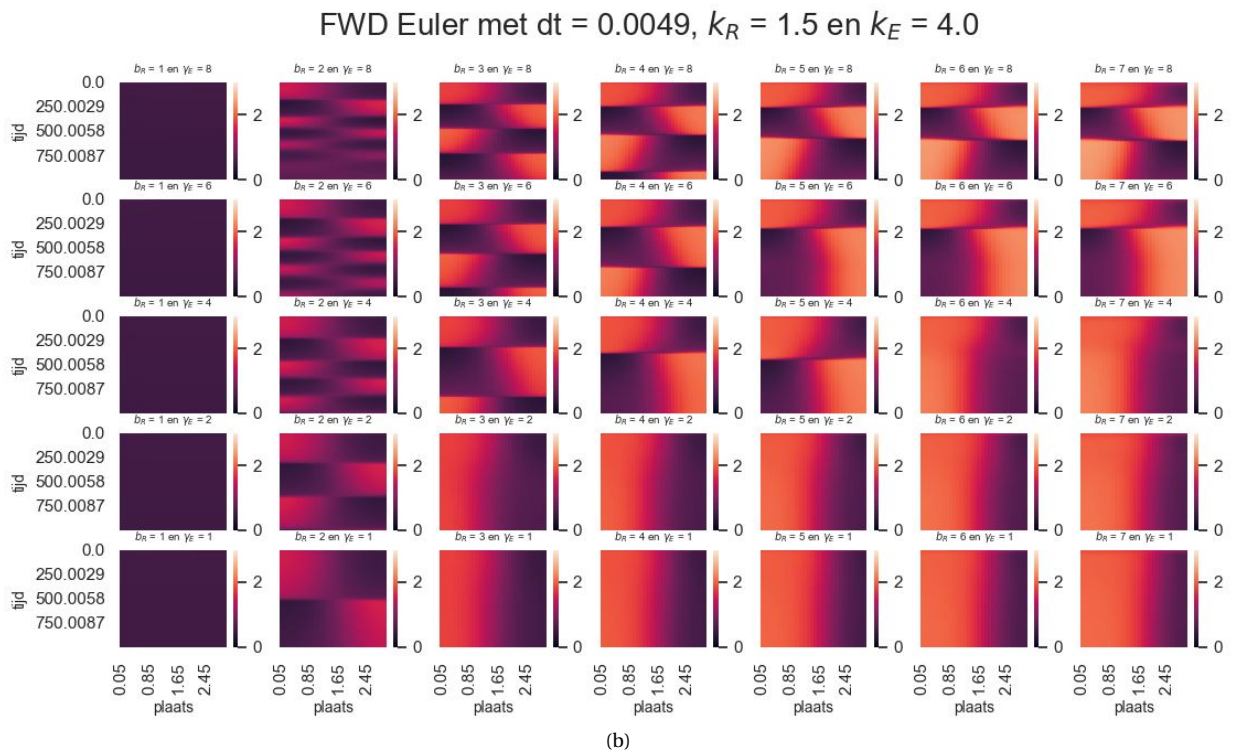
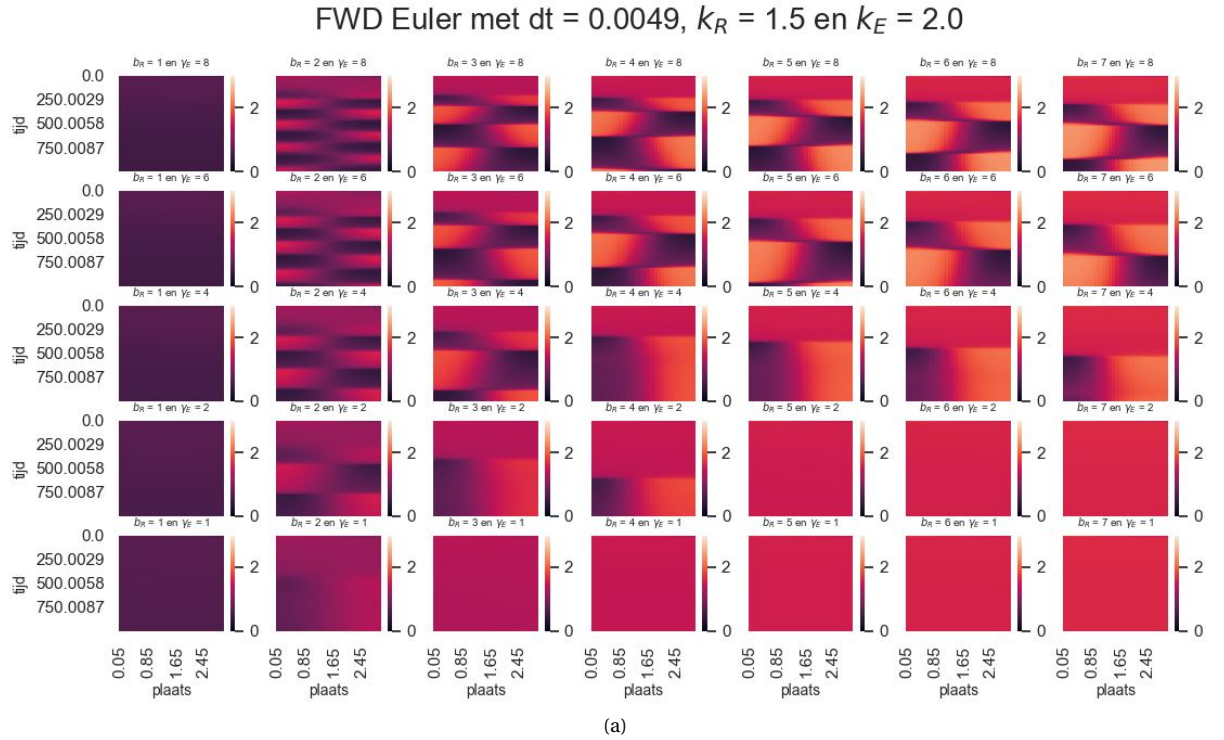
- Wanneer b_R laag is (bijvoorbeeld gelijk aan 1) of γ_E en k_E laag zijn (bijvoorbeeld respectievelijk 1 en 2), is er sprake van het fenotype random, zoals in Figuur 3.5. Dit komt overeen met wat we in Subparagraaf 2.2.1 hebben beredeneerd, namelijk dat er nu respectievelijk een te lage concentratie van actieve Rac of Rho is overal in de cel om deze in beweging te brengen. Dit blijft het geval als we k_R en k_E verhogen, omdat deze alleen bijdragen aan het verhogen van de concentratie ECM en actieve Rho en dus juist de concentratie Rac verlagen. Als we hogere waarden van parameter b_R en/of γ_E nemen, waardoor er genoeg concentratie actieve Rac en/of Rho is om na een tijdje op verschillende plekken in de cel anders te zijn, vinden we ook de fenotypes oscillatie en polariteit afhankelijk van de overige parameters. Bij de heatmaps met fenotype oscillerend hiervan zien we de frequentie van de oscillatie toenemen als parameter γ_E wordt verhoogd. Deze observaties werden ook in [7] gedaan en zien we in Figuur 3.5 terug. Figuur 3.5 toont echter geen heatmaps met fenotype polair. Dit fenotype komt pas voor na het verhogen van k_R en/of k_E wat in alle heatmapsets van Figuur 3.6 en van Figuur 3.7 te zien is.

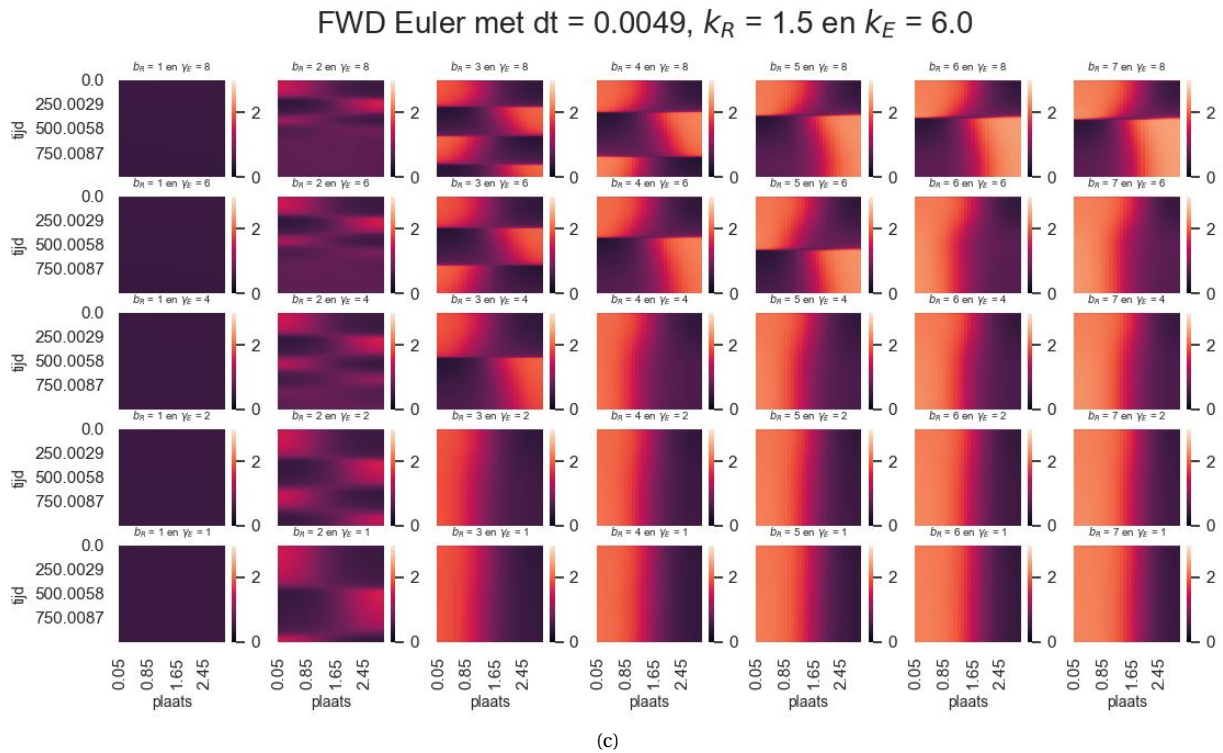
FWD Euler met $dt = 0.0049$, $k_R = 0.1$ en $k_E = 2.0$



Figuur 3.5: Figuur voor $k_R = 0.5$ en $k_E = 3$ bestaand uit een verzameling heatmaps met waarden $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$. Hierbij geeft de kleurcode de concentratie actieve Rac aan. Hoe lichter de kleur, des te hoger de concentratie. De overige parameters staan in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij model 3.1'.

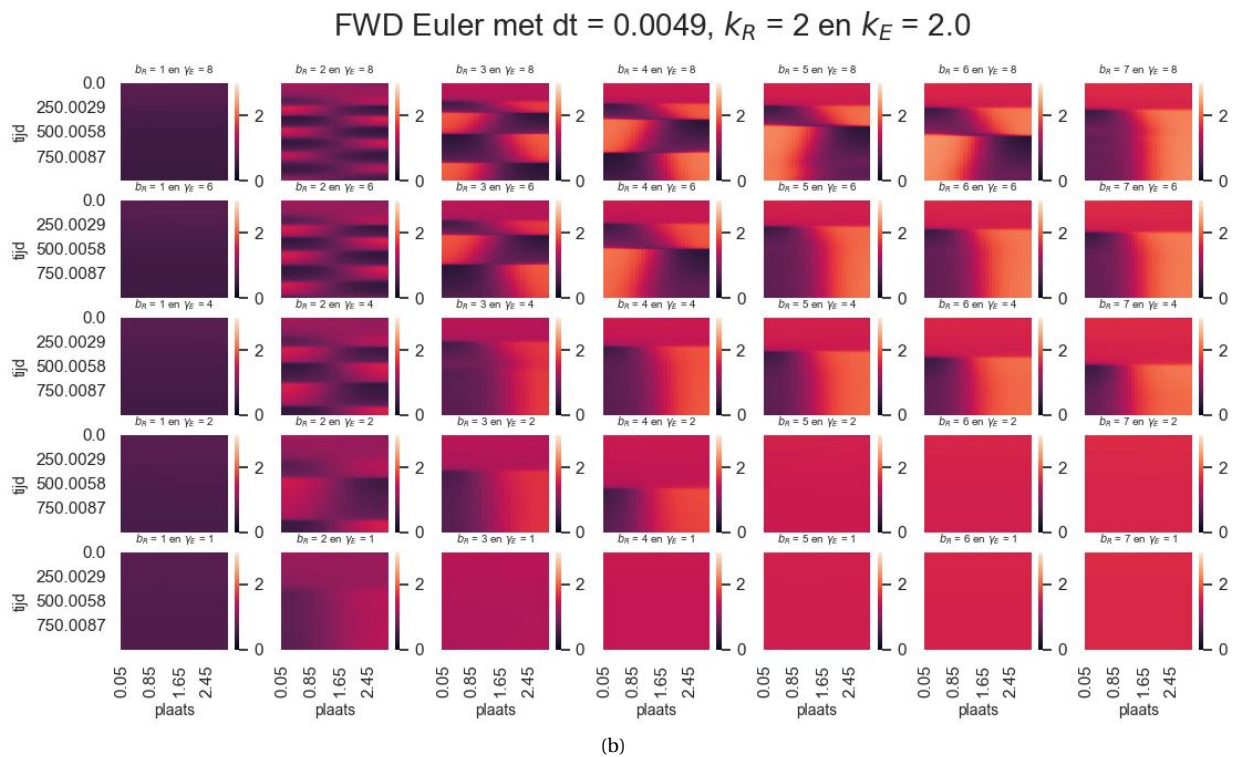
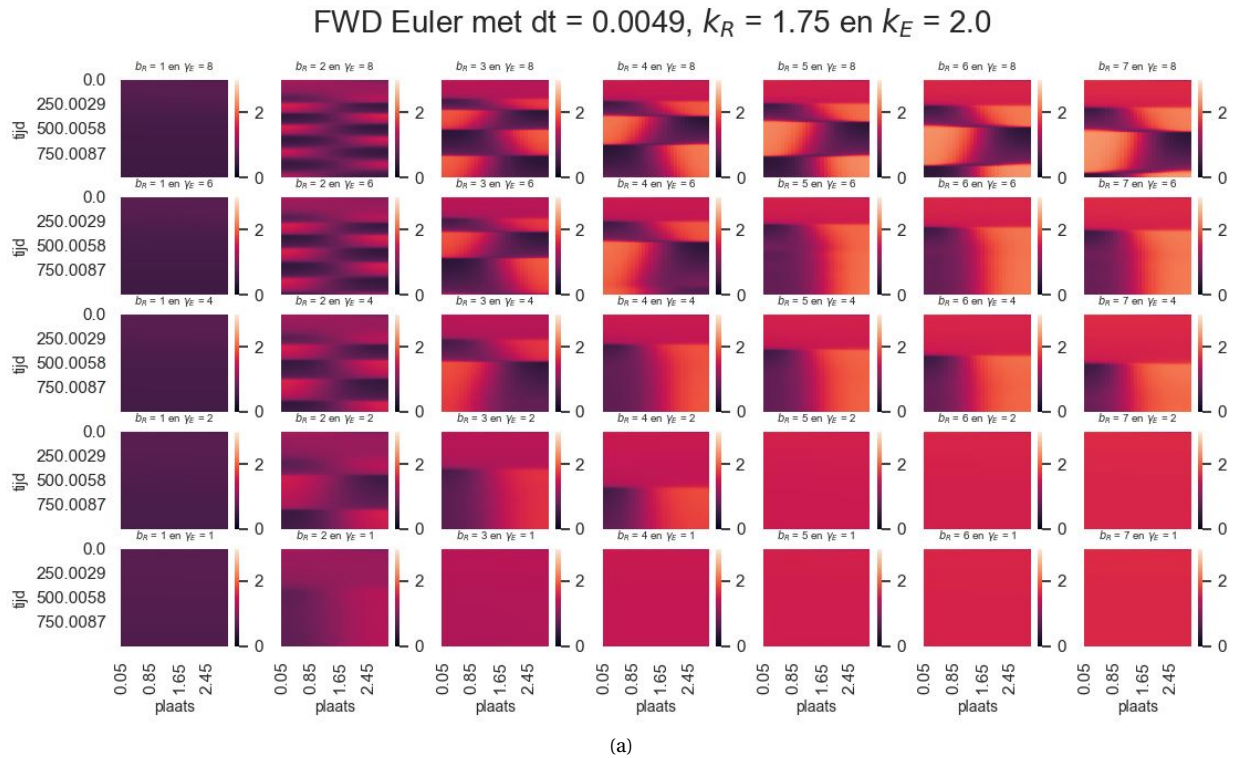
- Als we parameter k_E verhogen en k_R constant houden, merken we op dat de hoeveelheid heatmaps met fenotype polariteit sterk groeit net zoals in Subparagraaf 2.2.1. We kijken hierbij naar Figuur 3.6. De groei van het aantal heatmaps met fenotype polair valt op als we eerst naar heatmapset 3.6(a), dan naar heatmapset 3.6(b) en als laatste naar heatmapset 3.6(c) kijken. Daarnaast zien we dat na minder tijdverloop oscillaties en polariteit verschijnen in de heatmaps. Dit verschil zien we goed als we heatmapsets 3.6(a) en 3.6(b) met elkaar vergelijken.

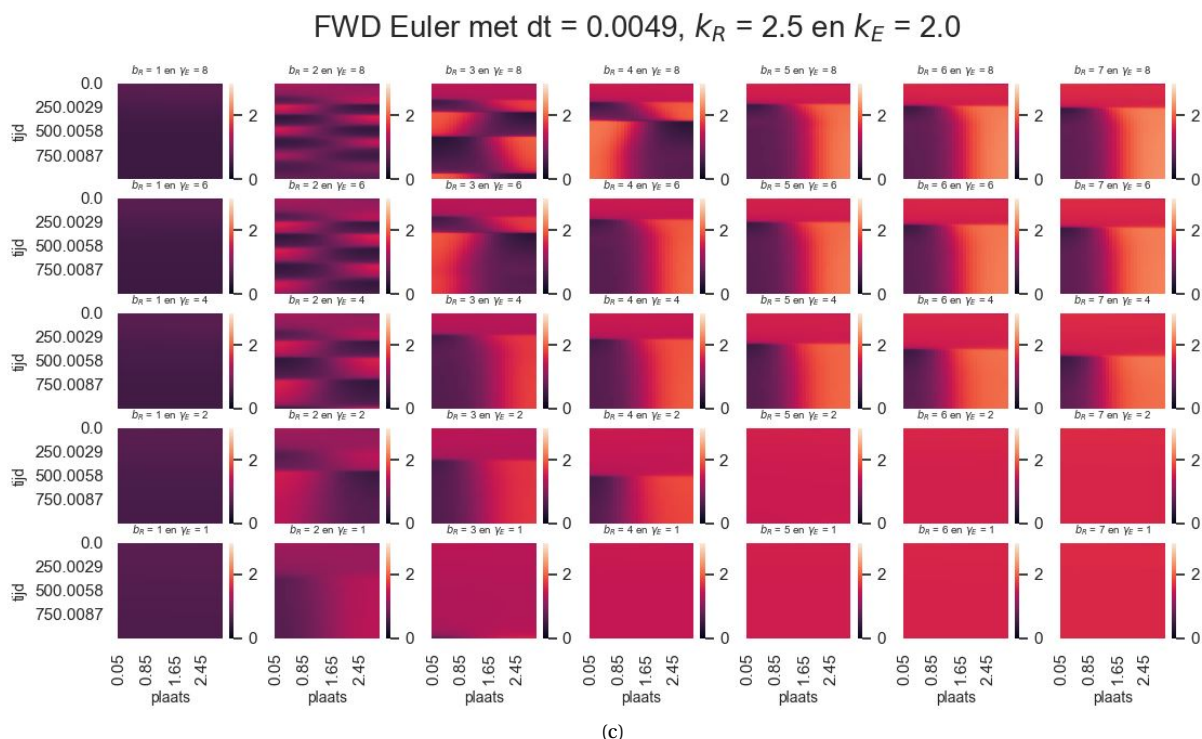




Figuur 3.6: Figuren voor $k_R = 0.5, 1.5$ en $k_E = 2, 6$ bestaand uit een verzameling heatmaps met waarden $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$. De overige parameters zijn gegeven in Tabel 1 in kolom 'Waardes bij Model 3.1'.

- Als we parameter k_R verhogen, zien we dat steeds meer heatmaps met fenotype oscillerend veranderen in heatmaps met fenotype polair. Dit zagen we ook in Subparagraaf 2.2.1 gebeuren en komt overeen met [2], [7]. Deze krimp van heatmaps met fenotype oscillerend en groeit van heatmaps met fenotype polair is terug te zien in Figuur 3.7, wanneer je van heatmapset 3.7(a) naar 3.7(b) en uiteindelijk naar 3.7(c) gaat kijken.

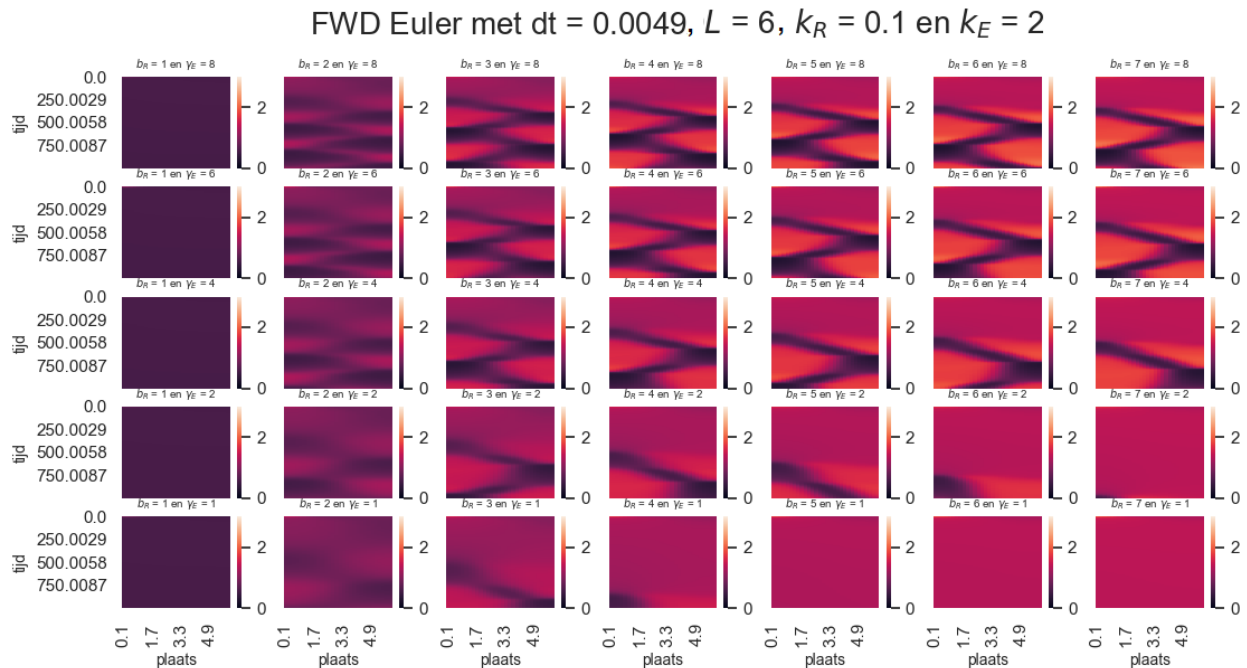




Figuur 3.7: Figuren voor $k_R = 1.75, 2, 2.5$ en $k_E = 2$ bestaand uit een verzameling heatmaps met waarden $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$. De overige parameters zijn gegeven in Tabel 1 in kolom 'Waardes bij Model 3.1'.

- Zoals hierboven beschreven, zijn er verschillende (globale) overeenkomsten tussen de resultaten van het veranderen van parameters b_R , γ_E , k_R en k_E in Model 3.1 en Model 2.2, maar, als we de resultaten van dichtbij bekijken, zijn er ook duidelijk verschillen. Model 2.2 heeft bijvoorbeeld een snellere groei van het aantal heatmaps met een bepaald fenotype dan Model 3.1. Als we heatmapssets van het 2-compartimenten model 2.6(e), 2.6(f), 2.6(g) en 2.6(h) vergelijken met de heatmapssets van het model met diffusie in 1D 3.6(a), 3.6(b) en 3.6(c), zien we een enorm verschil tussen de snelheid waarmee de hoeveelheid heatmaps met fenotype polair en de concentratie actieve Rac aan de voor- en achterkant van de cel. Bij zowel Model 2.2 als Model 3.1 zien we dat het verschil in concentratie actieve Rac in voor- en achterkant met het verhogen van k_E steeds groter wordt bij het fenotype polair en ook van kant wisselt. Dit gebeurt echter bij Model 2.2 sneller dan bij Model 3.1. De verschillen tussen de resultaten van deze twee modellen wordt verder besproken in Hoofdstuk Conclusie & Discussie.

- Wanneer we de lengte van de cel verhogen, kunnen oscillaties veranderen in een lopende golf. Bij een lopende golf 'loopt' de golf naar de overkant in plaats van te 'teleporteren' zoals bij oscillaties. We zien dit bijvoorbeeld gebeuren als we heatmapsets 3.5 en 3.8 met elkaar vergelijken bij de meeste heatmaps met $b_R \geq 3$. Doordat de lengte bij heatmapset 3.8 ($L = 6$) groter is dan bij heatmapset 3.5 ($L = 3$), is het aantal heatmaps met fenotype oscillatie of lopende golf gegroeid. Merk op dat dit een groot verschil is met het 2-compartimentenmodel (Model 2.2). In Model 2.2 kunnen we namelijk door de simplificatie niet dit soort gedrag van de cel beschrijven.



Figuur 3.8: Figuur voor $L = 6$, $k_R = 0.1$ en $k_E = 2$ bestaand uit een verzameling heatmaps met waarden $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$. De overige parameters zijn gegeven in Tabel 1 in kolom 'Waardes bij Model 3.1'.

3.3 Topotaxis Model 3.1

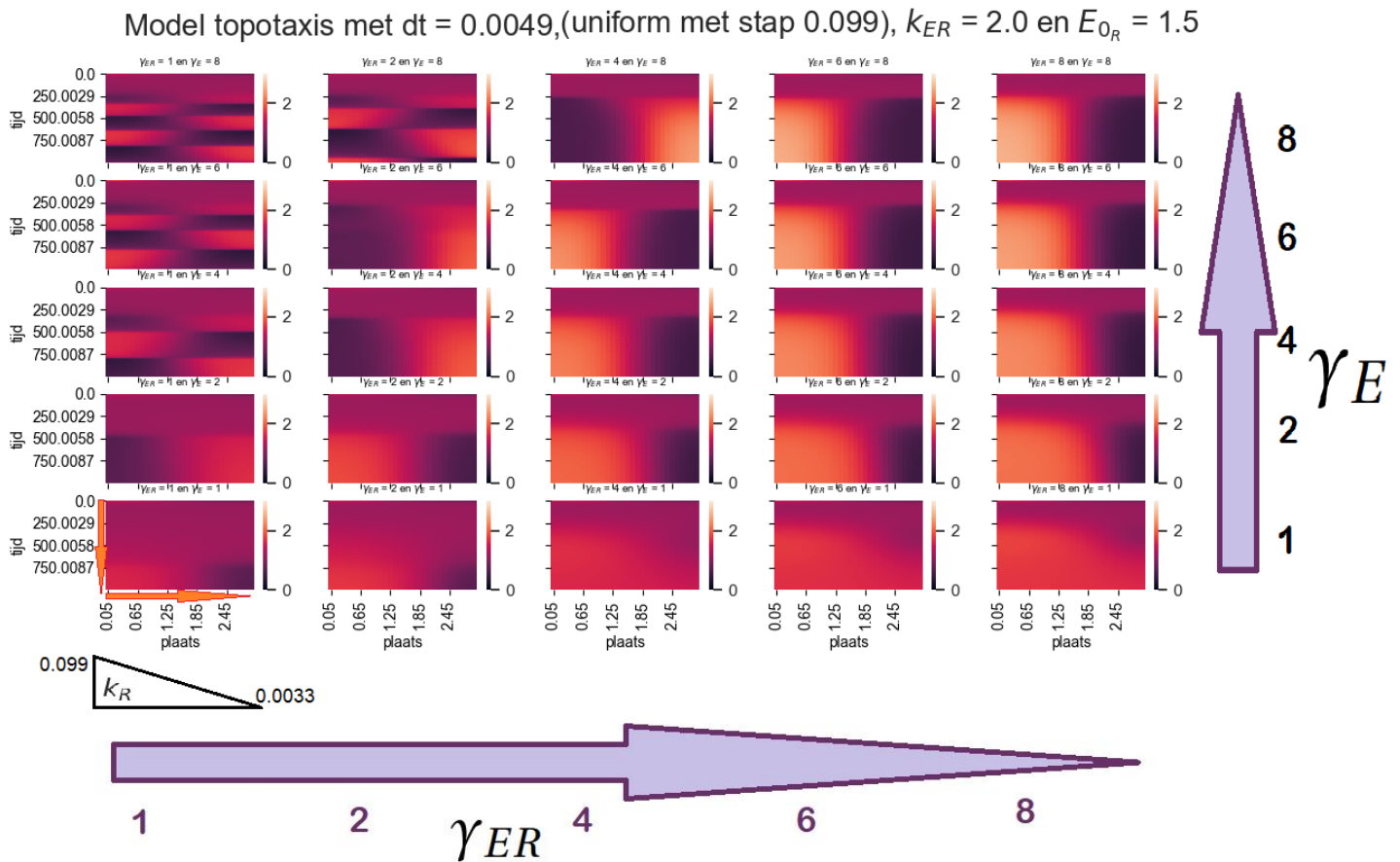
We modelleren topotaxis op dezelfde manier als bij het 2-compartimentenmodel in Paragraaf 2.3. We nemen nu opnieuw aan dat b_R gegeven is door vergelijking 2.3 in plaats van b_R constant zoals in de eerdere paragrafen van dit hoofdstuk. De parameters van vergelijking 2.3, namelijk k_{ER} , γ_{ER} en E_{0R} , hebben in Model 3.1 dezelfde betekenis en zijn constant. Echter nemen we nu aan dat k_R een vector is met N elementen. We nemen aan dat de waarde van k_R uniform toeneemt (afneemt) van rechts naar links en dat het eerste element van k_R , zeg k_{R_1} , veel kleiner (groter) is dan het laatste element, zeg k_{R_N} . Dit staat onder de figuren aangegeven. In Figuur 3.9 staat de richting van de gradiënt k_R aangegeven. Deze geldt ook voor Figuur 3.10, Figuur 3.11 en 3.12. Bij Figuur 3.13 geldt het omgekeerde, dan loopt de gradiënt niet van hoog naar laag maar van laag naar hoog.

We gaan in deze paragraaf parameters k_{ER} , γ_{ER} en E_{0R} vergelijken met parameters k_E , γ_E en E_0 , omdat de parameters respectievelijk dezelfde functie hebben maar de eerste voor Rac en de tweede voor Rho. We kunnen zo goed onderzoeken wat de invloed is van het ECM op de concentraties actieve Rac en Rho, wanneer de ene parameter van Rac anders is dan dezelfde parameter bij Rho.

We herhalen nog een keer dat wanneer $k_{ER} > k_E$ geldt, er standaard meer Rac geactiveerd wordt dan Rho. Dan wordt het gebied met fenotype random kleiner en groeit die van fenotypes oscillerend en polair. Als $\gamma_{ER} > \gamma_E$, is de activateringssterkte groter van Rac dat geactiveerd wordt door het ECM. Dan is de kans groter dat de cel zich upgradient beweegt (naar links in Figuur 3.10). Als laatste wordt Rac eenvoudiger geactiveerd

door het ECM als $E_{0R} > E_0$. Een vergelijkbare redenering kan je maken wanneer één of meerdere van de parameters van b_R kleiner dan of gelijk aan die van b_ρ zijn.

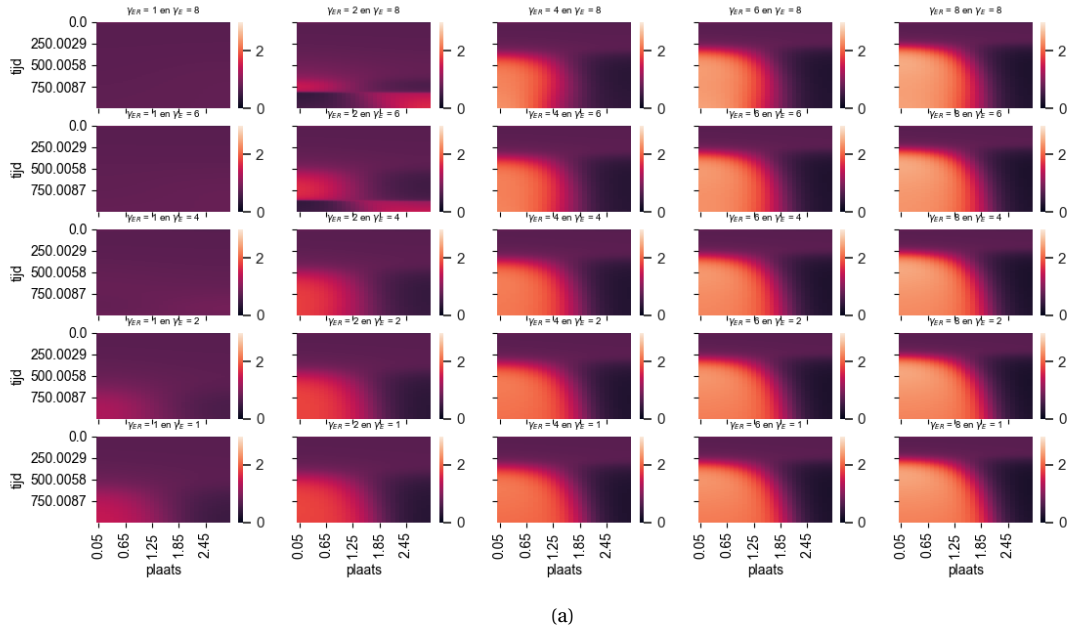
- We verwachten dat, wanneer $k_{R1} \gg k_{RN}$, $k_{ER} = k_E$ en $E_{0R} = E_{0R}$, de cel zich upgradient (richting plaats 1, oftewel naar links in de heatmaps) beweegt als $\gamma_{ER} \geq \gamma_E$. We zien dit ongeveer terug in Figuur 3.9. Dat dit ongeveer overeenkomt, wordt hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door de gekozen beginwaarden van Rac, Rho en ECM. We hebben namelijk als beginwaarde van actieve Rac een hogere waarde gegeven aan de linkerkant van de cel dan bij de rechterkant. Door het kleine verschil tussen k_{R1} en k_{RN} zien we fenotypes die we niet verwachten bij $k_{R1} \gg k_{RN}$, $k_{ER} = k_E$ en $E_{0R} = E_{0R}$, zoals in heatmapset 3.9 te zien is. Zo is de concentratie actieve Rac links hoog in heatmaps met $(\gamma_{ER} = 4, \gamma_E = 6)$ en $(\gamma_{ER} = 6, \gamma_E = 8)$, terwijl we deze rechts verwachten.



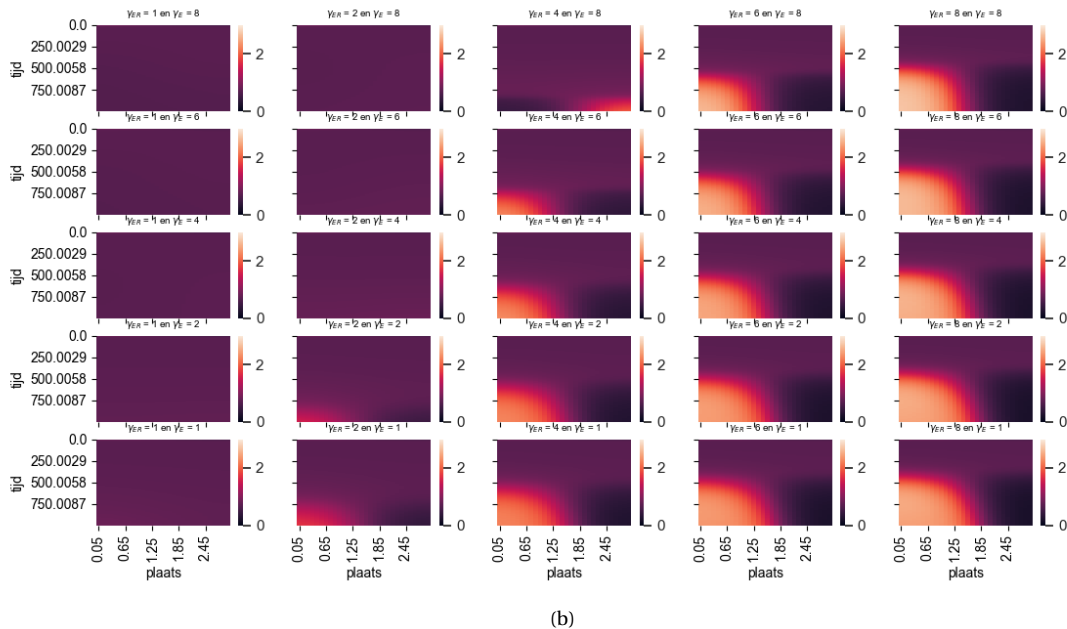
Figuur 3.9: Heatmapset voor $k_{ER} = 2$ en $E_{0R} = 1.5$ bestaand uit verschillende heatmaps voor $\gamma_{ER} = 1, 2, 4, 6, 8$ en $\gamma_R = 1, 2, 4, 6, 8$. De overige parameters zijn gegeven in Tabel 2 in kolom 'Waarde bij Model 3.1'.

- Daarnaast zien we in heatmapsets 3.10(a) en 3.10(b) zowat geen heatmaps met fenotype polair waarbij de hoge concentratie actieve Rac rechts zit. Dit komt doordat bij $k_{ER} = 1$ de concentratie Rac dat standaard geactiveerd wordt zo laag is dat het verschil tussen de concentratie actieve Rac links en rechts in de cel voornamelijk door de beginwaarden wordt bepaald. Omdat de waarde van de concentratie actieve Rac links veel hoger is dan rechts en ook hoger dan die van Rho, krijgen we het resultaat van heatmapssets 3.10(a) en 3.10(b).

Model topotaxis met $dt = 0.0049$, upgradient (uniform met stap 0.099), $k_{ER} = 1.0$ en $E_{0R} = 1.0$



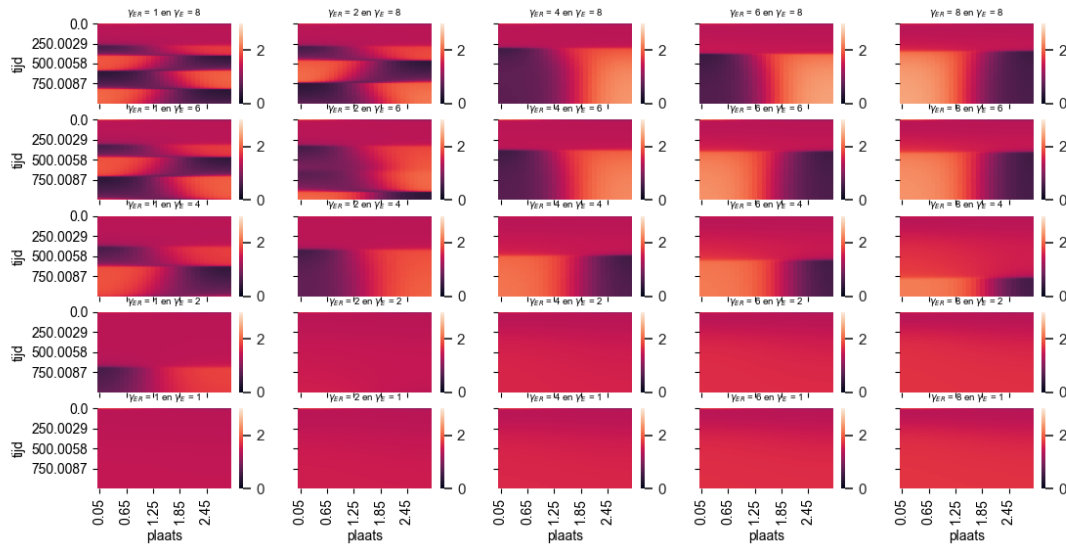
Model topotaxis met $dt = 0.0049$, upgradient (uniform met stap 0.099), $k_{ER} = 1.0$ en $E_{0R} = 1.5$



Figuur 3.10: Figuren voor $k_{ER} = 1$ en $E_{0R} = 1, 1.5$ bestaand uit een verzameling heatmaps met waarden $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$. Vector k_R neemt van plaats 1 tot en met N uniform af. De elementen van k_R hebben de volgende waarden: $k_{R1} = 0.099, k_{R2} = 0.0957, k_{R3} = 0.0924, \dots, k_{RN} = 0.0033$. De overige parameters zijn gegeven in Tabel 2 in kolom 'Waarde bij Model 3.1'.

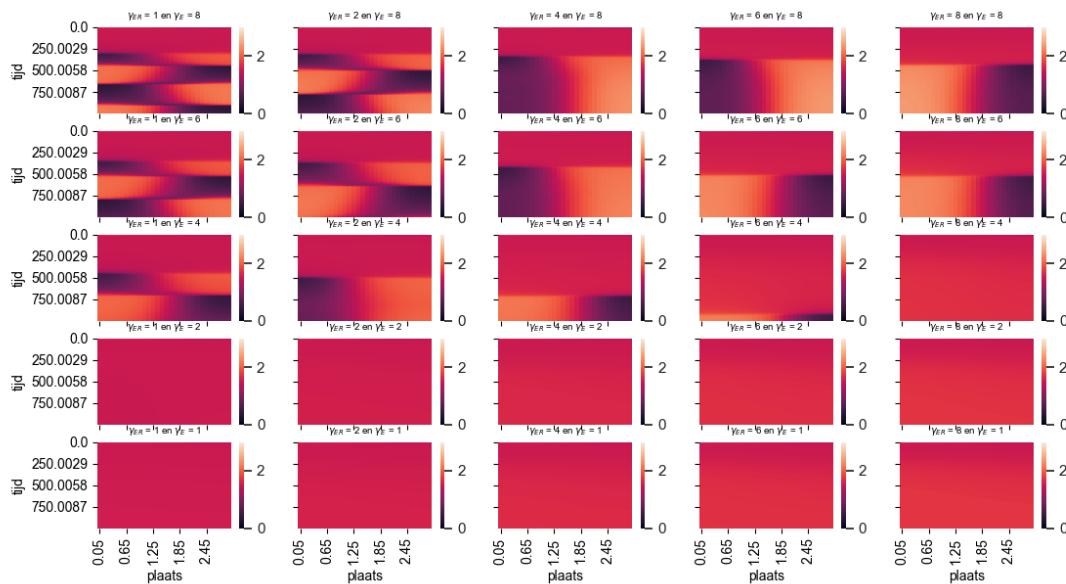
- Wanneer we k_{ER} verlagen en $\gamma_{ER} = \gamma_E, E_{0R} = E_0$, zien we in Figuur 3.11 bij heatmapsets 3.12(a) en 3.11(b) ook dat het aantal heatmaps met én fenotype random én een lage concentratie Rac groeit. Dit komt doordat dat de concentratie Rac dat standaard geactiveerd (k_{ER}) lager is. Als we k_{ER} juist verhogen, groeit het aantal heatmaps dat fenotype oscillatie heeft en het aantal heatmaps met én fenotype random én een hoge concentratie Rac doordat er nu genoeg actieve Rac is maar wellicht een te lage concentratie Rho in verhouding (fenotype random).

Model topotaxis met $dt = 0.0049$, upgradient (uniform met stap 0.099), $k_{ER} = 3.0$ en $E_{0R} = 1.5$



(a)

Model topotaxis met $dt = 0.0049$, upgradient (uniform met stap 0.099), $k_{ER} = 4.0$ en $E_{0R} = 1.5$

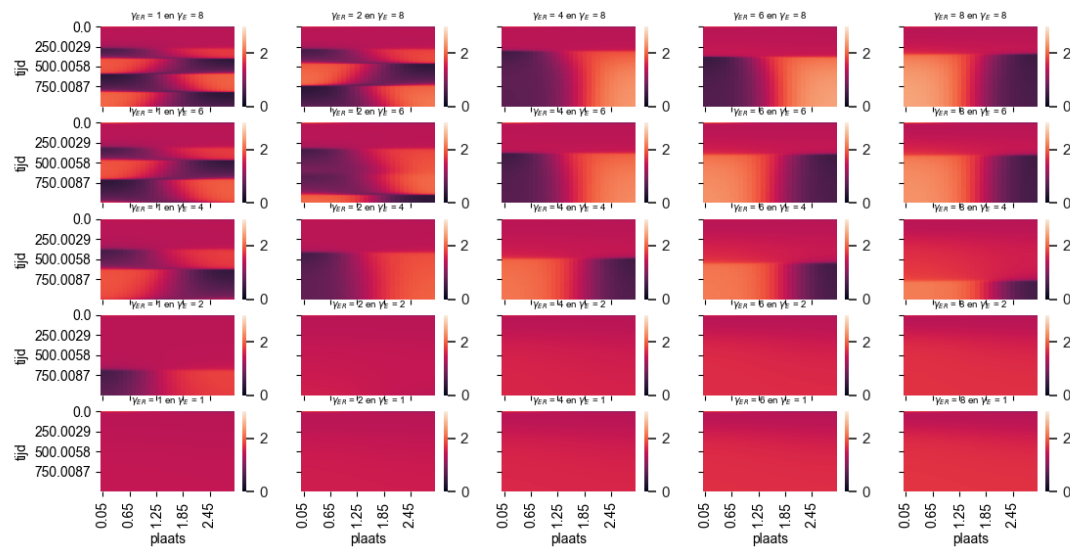


(b)

Figuur 3.11: Figuren voor $k_{ER} = 2, 3, 4$ en $E_{0R} = 1.5$ bestaand uit een verzameling heatmaps met waarden $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$. Vector k_R neemt van plaats 1 tot en met N uniform af. De elementen van k_R hebben de volgende waarden: $k_{R_1} = 0.099, k_{R_2} = 0.0957, k_{R_3} = 0.0924, \dots, k_{R_N} = 0.0033$. De overige parameters zijn gegeven in Tabel 2 in kolom 'Waarde bij Model 3.1'.

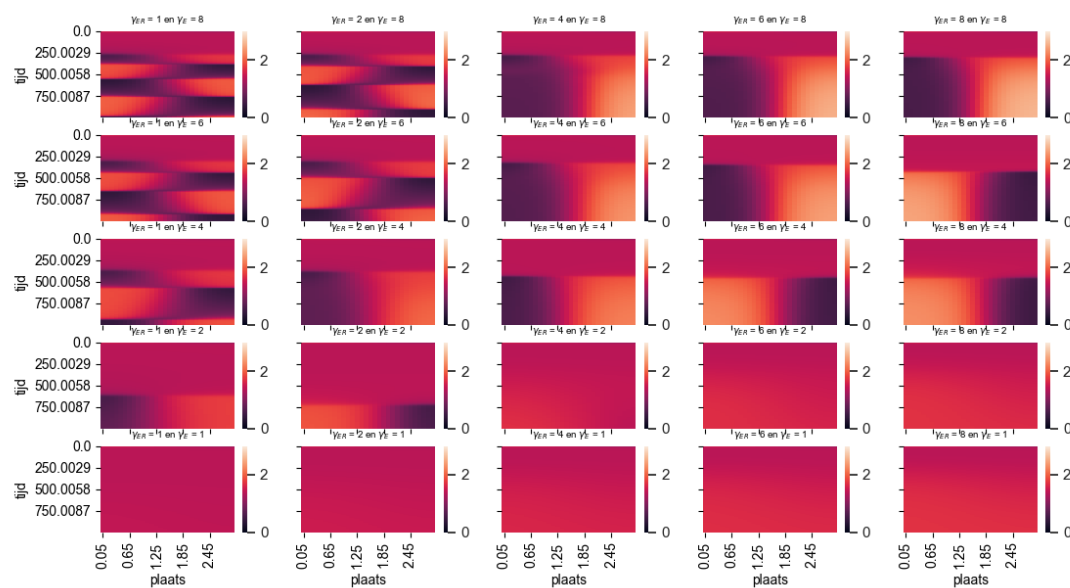
- Als we E_{0R} verlagen en $k_{ER} = k_E, \gamma_{ER} = \gamma_E$, maken we het ECM eenvoudiger om Rac te activeren dan Rho te activeren. Dit resulteert in Figuur 3.12 in meer heatmaps met het fenotype polariteit in heatmapset 3.12(a) waarbij de cel upgradient beweegt dan bij heatmapset 3.12(b).

Model topotaxis met $dt = 0.0049$, upgradient (uniform met stap 0.099), $k_{ER} = 3.0$ en $E_{0R} = 1.5$



(a)

Model topotaxis met $dt = 0.0049$, upgradient (uniform met stap 0.099), $k_{ER} = 3.0$ en $E_{0R} = 2.0$

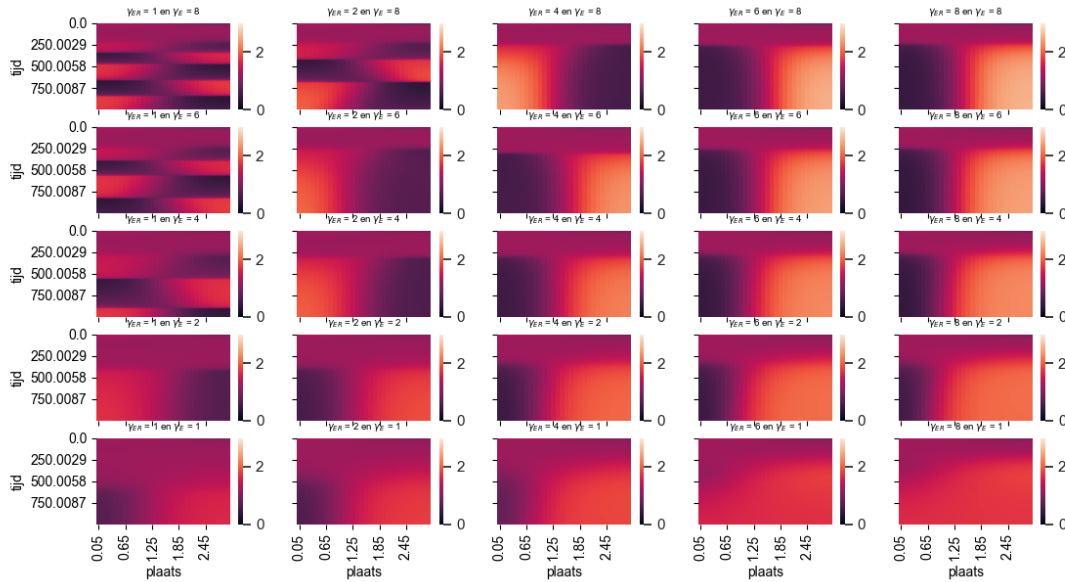


(b)

Figuur 3.12: Figuren voor $k_{ER} = 1, 2, 3, 4$ en $E_{0R} = 1, 1.5, 2$ bestaand uit een verzameling heatmaps met waarden $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$. Vector k_R neemt van plaats 1 tot en met N uniform af. De elementen van k_R hebben de volgende waarden: $k_{R1} = 0.099, k_{R2} = 0.0957, k_{R3} = 0.0924, \dots, k_{RN} = 0.0033$. De overige parameters zijn gegeven in Tabel 2 in kolom 'Waarde bij Model 3.1'.

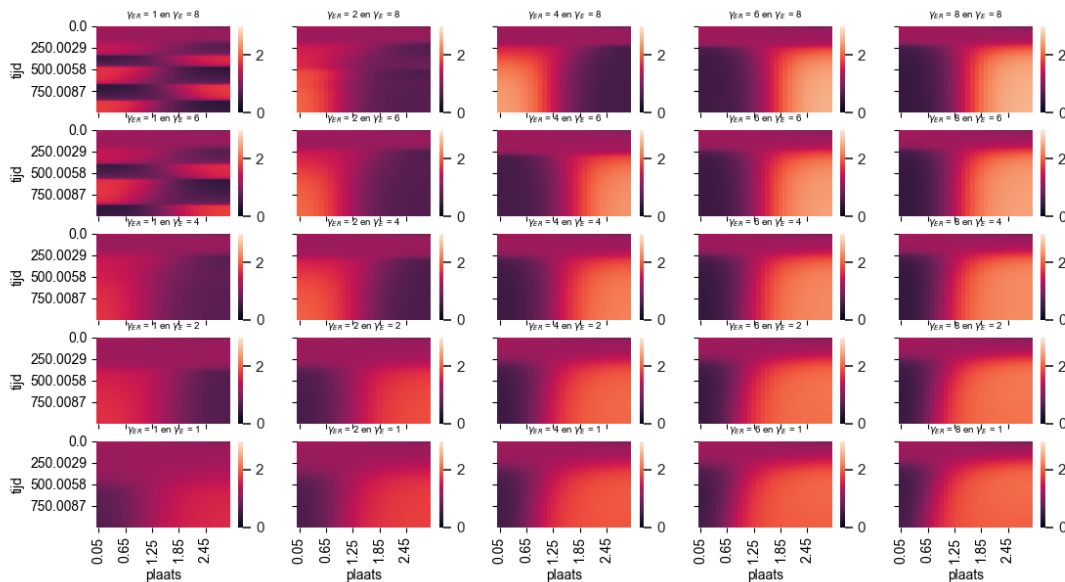
- Als we kijken naar grotere verschillen tussen k_{R1} en k_{RN} zien we dat het aantal heatmaps met fenotype oscillerend omlaag gaat bij heatmapset 3.13(a) naar heatmapset 3.13(b) naar heatmapset 3.13(c) en dat de oscillatie van de overgebleven heatmaps met fenotype oscillerend een lagere frequentie hebben. Verder heeft de onderste rij van heatmapset 3.13(b) nu duidelijker het fenotype polair dan in heatmapset 3.13(a). Hierdoor zien we ook een toename in het aantal heatmaps met het fenotype polair waarbij de cel upgradient beweegt bij het vergroten van het verschil tussen k_{R1} en k_{RN} .

Model topotaxis met $dt = 0.0049$, upgradient (uniform met stap 0.6), $k_{ER} = 2.0$ en $E_{0R} = 1.5$

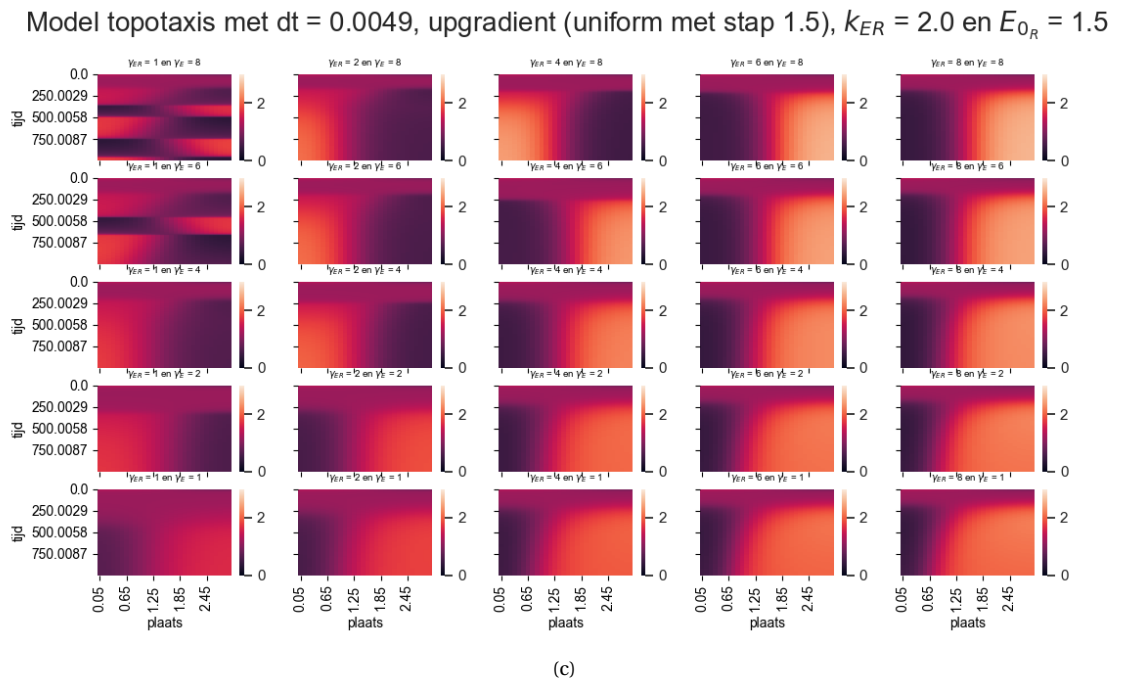


(a)

Model topotaxis met $dt = 0.0049$, upgradient (uniform met stap 0.9), $k_{ER} = 2.0$ en $E_{0R} = 1.5$



(b)



Figuur 3.13: Figuren voor $k_{ER} = 1, 2, 3, 4$ en $E_{0R} = 1, 1.5, 2$ bestaand uit een verzameling heatmaps met waardes $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$. Vector k_R neemt van plaats 1 tot en met N uniform toe. Zo betekent uniform met stap 0.9 dat de elementen van k_R de volgende waarden hebben: $k_{R_1} = 0.03, k_{R_2} = 0.06, k_{R_3} = 0.09, \dots, k_{R_N} = 0.9$. Op een vergelijkbare manier geldt hetzelfde voor de uniform met stap 0.099, 0.6, 0.9 en 1.5. De overige parameters zijn gegeven in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 3.1'.

3.4 Catch-slip versie Model 3.1

We gaan nu kijken naar het catch-slip model. Dit model is realistischer, omdat het gebaseerd is op experimentele data van binding met het ECM [3]. In het catch-slip versie van Model 3.1 nemen we aan, zoals in de introductie beschreven staat, dat het contact met het ECM over tijd beschreven kan worden door differentiaalvergelijking

$$\frac{\partial E}{\partial t} = \epsilon \left(k_R(E_t - E) - (k_0 \exp\left(\frac{F}{p(E + E_s)}\right) + k_{0_c} \exp\left(-\frac{F}{p(E + E_s)}\right)) \right) \quad (3.2)$$

met kracht

$$F(R, \rho) = \beta_\rho \frac{\rho}{1 + \rho} - \beta_R \frac{R}{1 + R}$$

en E_t de maximale grootte van de binding met het ECM, E_s de schalingsfactor van binding met het ECM, p schalingsfactor van kracht F en k_0 en k_{0_c} de sterkte waarmee de integrin zich ontbindt van het ECM door respectievelijk slip en catch. Kracht F is de kracht die uitgeoefend wordt op de bindingen van de integrinen met het ECM. Deze kracht is minimaal gelijk aan 0 [7]. In de functie van F is de invloed van actieve Rac en Rho op het hoeveelheid contact met het ECM meegenomen. We zien in de functie dat actieve Rac de grootte van de kracht F vermindert en actieve Rho de grootte juist verhoogd. In de functie van $\frac{\partial E}{\partial t}$ zien we dat de functie wordt afgetrokken. Daardoor zorgt actieve Rac inderdaad voor meer contact met het ECM (uitrekken van de cel) en Rho voor minder contact met het ECM (samentrekken van de cel). Wanneer de concentratie actieve Rac zorgt voor lokale uitrekking van de cel is er geen kracht aanwezig die uitgeoefend wordt op de integrin-ECM bindingen. Dat gebeurt als we aannemen dat de het lamellipodium bij het uitrekken ongebonden is met ECM [7]. Wanneer de cel lokaal gaat samentrekken, is wel de kracht F aanwezig.

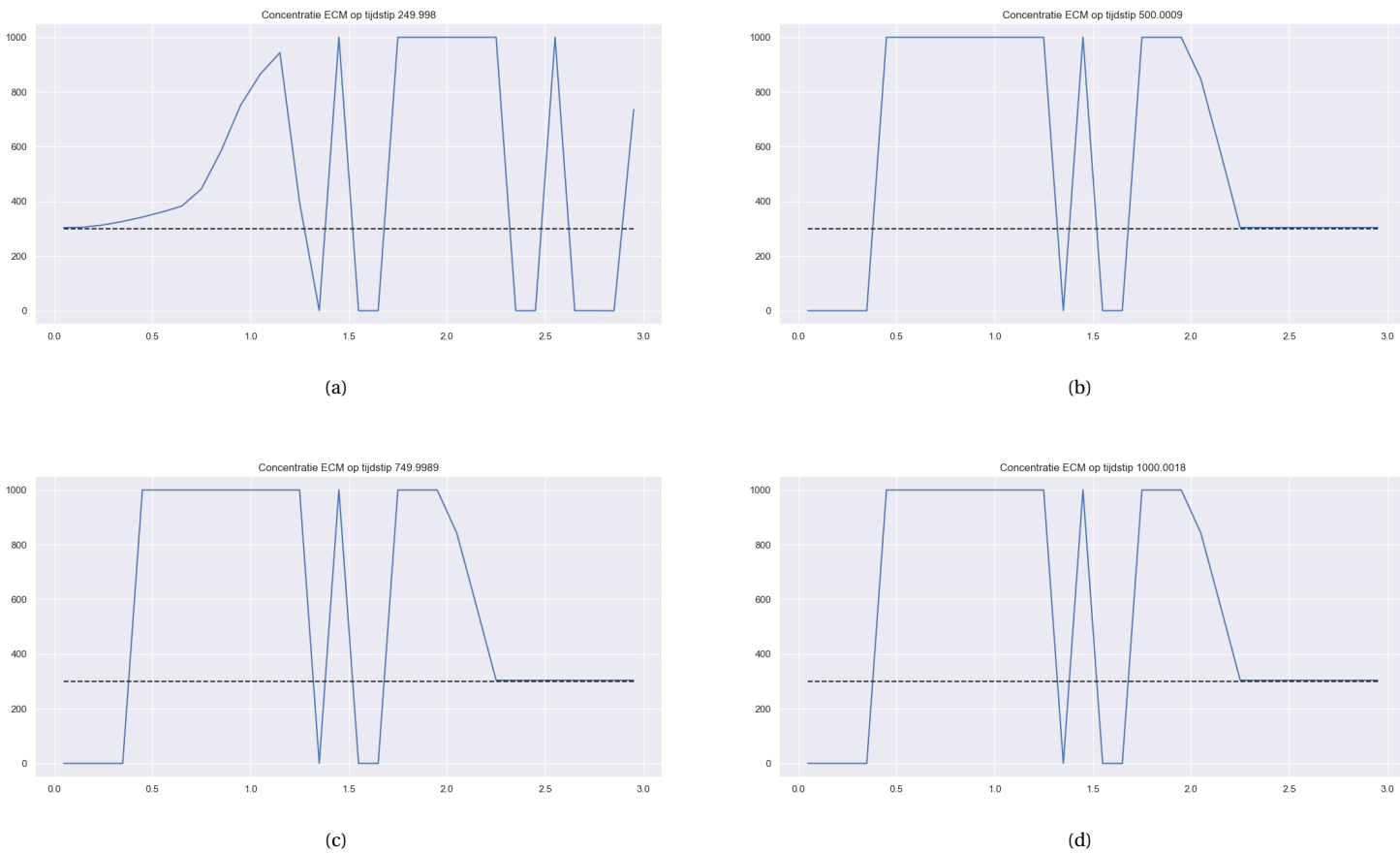
In dit hoofdstuk gaan we onderzoeken of dit catch-slip model overeenkomt met het oude model, Model 3.1, met behulp van verschillende heatmaps voor E_t met heatmaps voor verschillende waarden van b_R en γ_E . Voordat we dit gaan doen, gaan we eerst nog wat meer in op de op het catch-slip model zelf.

3.4.1. Catch- en Slip-bindingen

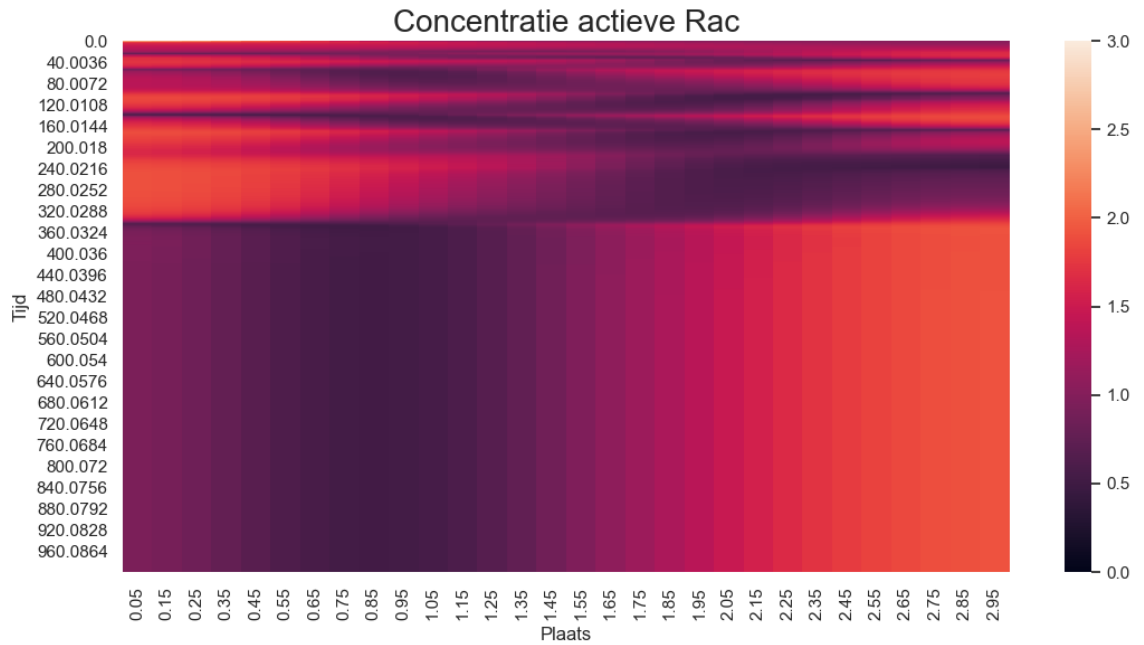
Zoals in de introductie gezegd, worden catch-bindingen sterker als de kracht erop toeneemt tot een bepaald moment en breken dan plots. Slip-bindingen worden echter zwakker als de kracht toeneemt. Dit kunnen we weergeven in de vorm van grafieken. Een voorbeeld is gegeven in Figuur 3.14. Hierbij staat op de x -as de plaats in de cel en op de y -as de hoeveelheid contact van de cel met het ECM. De zwarte stippellijn geeft de waarde van E_0 aan. Figuur 3.15 is de bijbehorende heatmap van de concentratie actieve Rac.

E_0 staat voor de helft van de maximale grootte die een binding moet hebben voor het activeren van Rho. Als er meer contact is tussen de cel en het ECM, dan zal de concentratie actieve Rho sneller stijgen. Kracht F zal dan ook stijgen en zal blijven stijgen tot het moment dat kracht F zo groot is dat de bindingen breken. De cel heeft zich dan samengetrokken en het contact met het ECM vermindert snel. Ook de concentratie actieve Rho gaat omlaag. Hierdoor kan de concentratie actieve Rac toenemen en daarmee ook het contact van de cel met het ECM en zijn we het cirkeltje rond [7]. Grafieken 3.14(a), 3.14(b), 3.14(c) en 3.14(d) zien er hakkerig uit door die snelle stijgingen en dalingen van kracht F .

We zien in Figuur 3.15 dat tot ongeveer tijd $t = 350$ we fenotype oscillerend hebben en daarna polariteit, oftewel wave-pinning. Bij het fenotype oscillatie zien we dat de concentratie ECM eerst boven (onder) de waarde van E_0 blijft tot hij zijn piek (dal) heeft bereikt. Daarna daalt (stijgt) de concentratie ECM vrij snel tot onder (boven) E_0 . Dit zien we in Grafiek 3.14(a) gebeuren en is kenmerkend gedrag van slip-bindingen (catch-bindingen) bij oscillaties [7]. In Grafiek 3.14(b), 3.14(c) en 3.14(d) hebben we het fenotype polariteit. De grafieken zijn ongeveer gelijk aan elkaar, omdat bij het fenotype polariteit de concentraties actieve Rac en Rho in tijd op elke plaats in de cel gelijk blijven. We zien dat Grafiek 3.14(b), 3.14(c) en 3.14(d) langer horizontaal zijn dan Grafiek 3.14(a). Langer horizontaal zijn boven (onder) E_0 en na dalen (stijgen) weer lang horizontaal zijn dichtbij E_0 is kenmerkend voor slip-bindingen (catch-bindingen). Een voorbeeld van het gedrag van concentratie ECM bij een slip-binding is duidelijk te zien rondom plaats 2.5.



Figuur 3.14: 'Tijdsnaps' van concentratie actieve Rac met $b_R = 3$, $\gamma_E = 6$, $E_t = 2000$ en de overige parameters staan in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 3.1' en in Tabel 3.



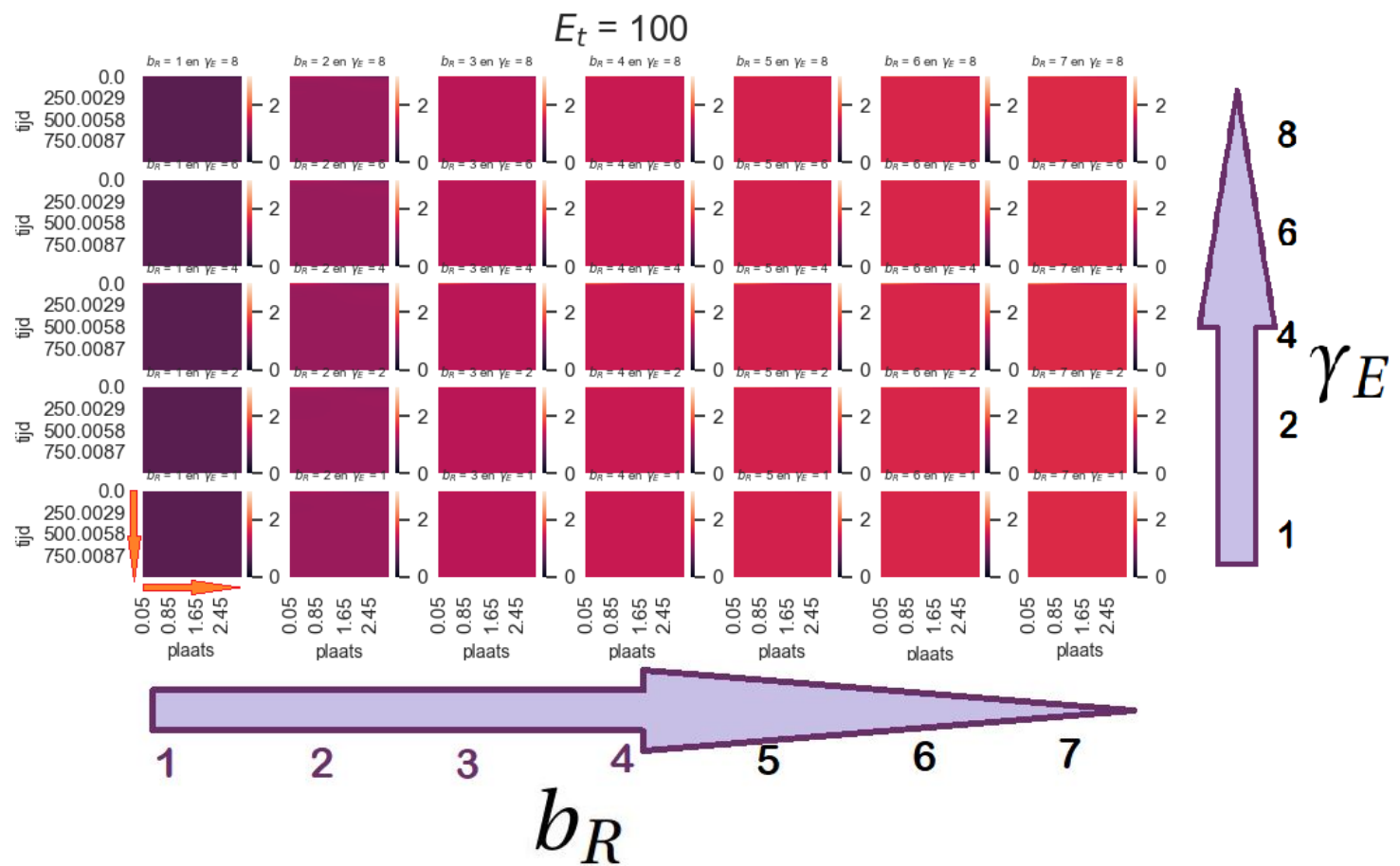
Figuur 3.15: Heatmap concentratie actieve Rac. We hebben dat $b_R = 3$, $\gamma_E = 6$ en $E_t = 2000$. De overige parameters staan in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 3.1' en in Tabel 3.

3.4.2. Parameteronderzoek: b_R vs γ_E

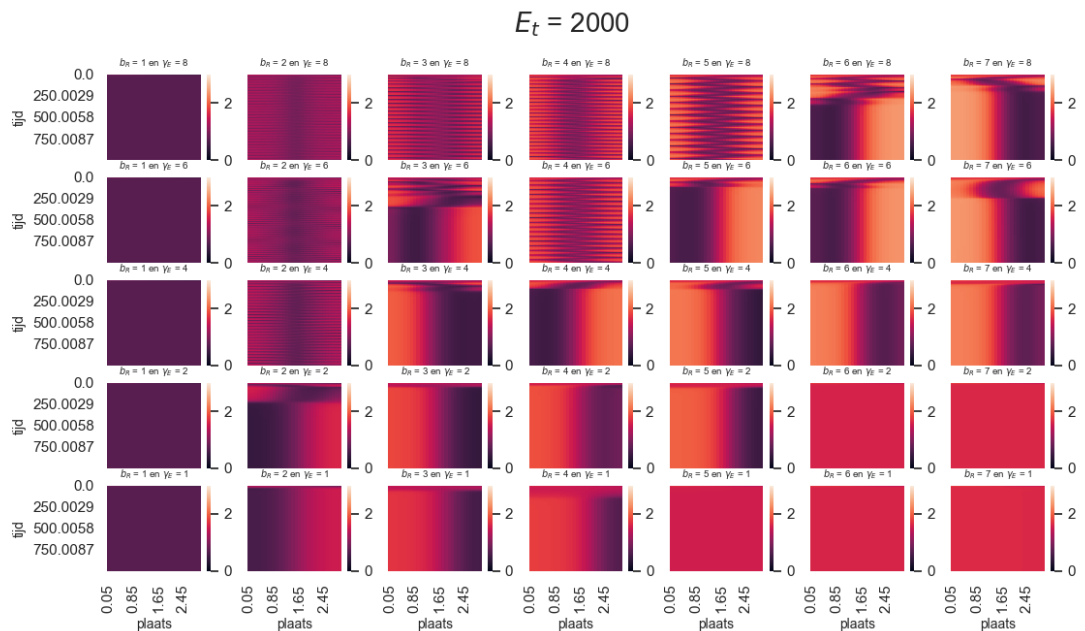
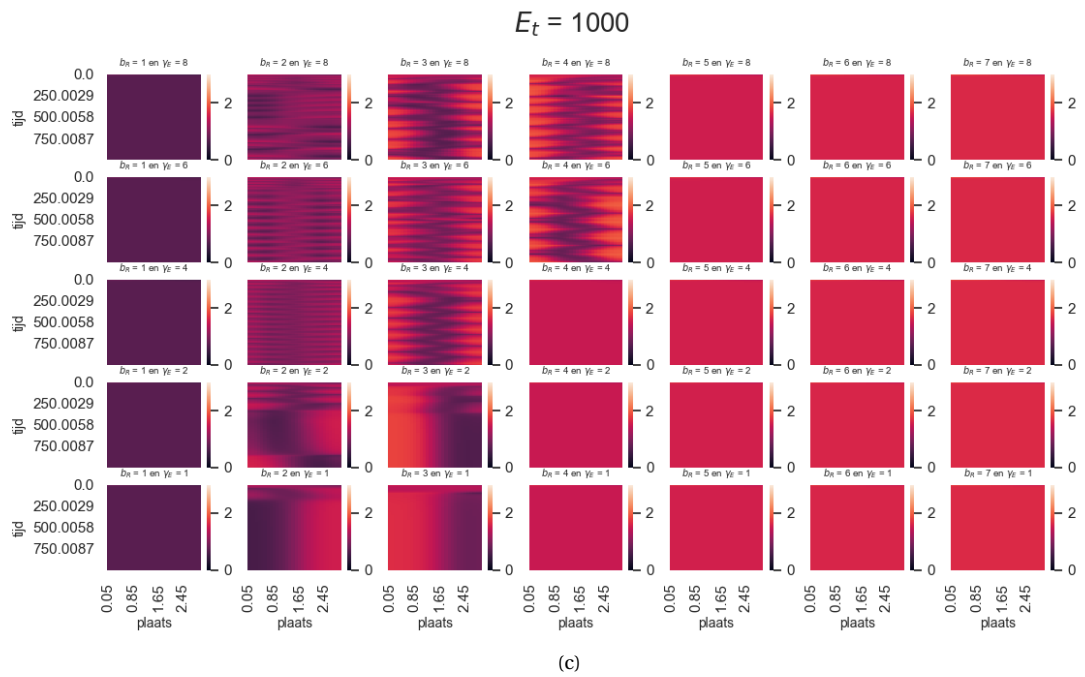
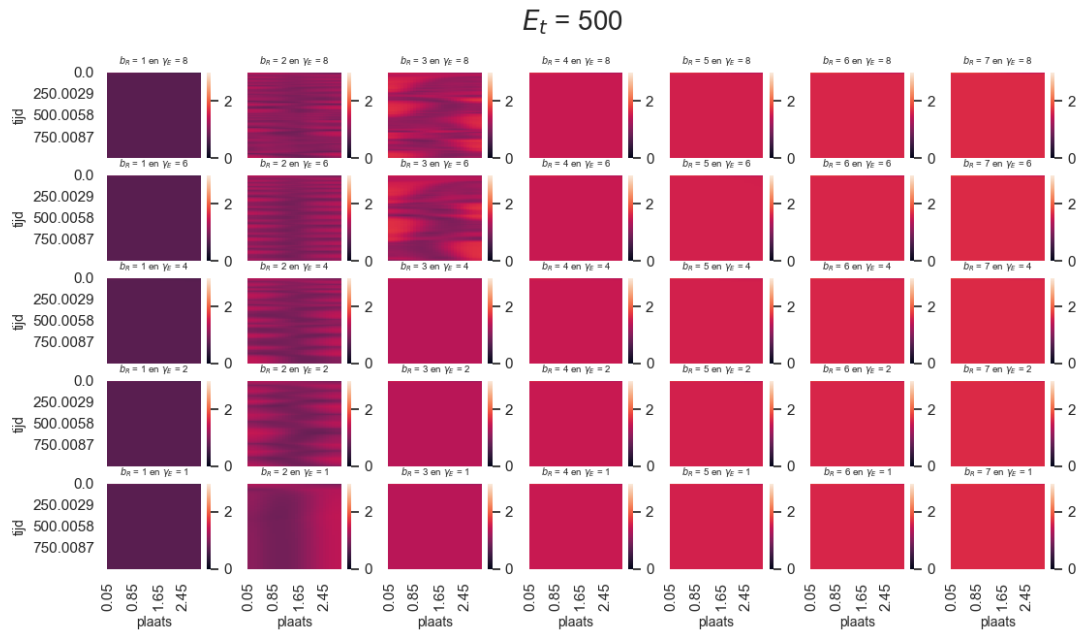
Als we kijken naar de invloed van parameters E_t , b_R en γ_E in de heatmaps van Figuur 3.16, zien we dat het verhogen van E_t een vergelijkend effect heeft in Model 3.2 als k_R verhogen in Model 3.1 op het fenotype. Dit komt doordat ze beiden in hun 'eigen' model zorgen voor het vergroten van het contact van de cel met het ECM. We zien ook hier dat het aantal heatmaps met fenotype oscillerend eerst groeit, waarna het later krimpt én het aantal heatmaps met fenotype polair stijgt. Dit komt overeen met [7] en zien we terug in Figuur 3.16.

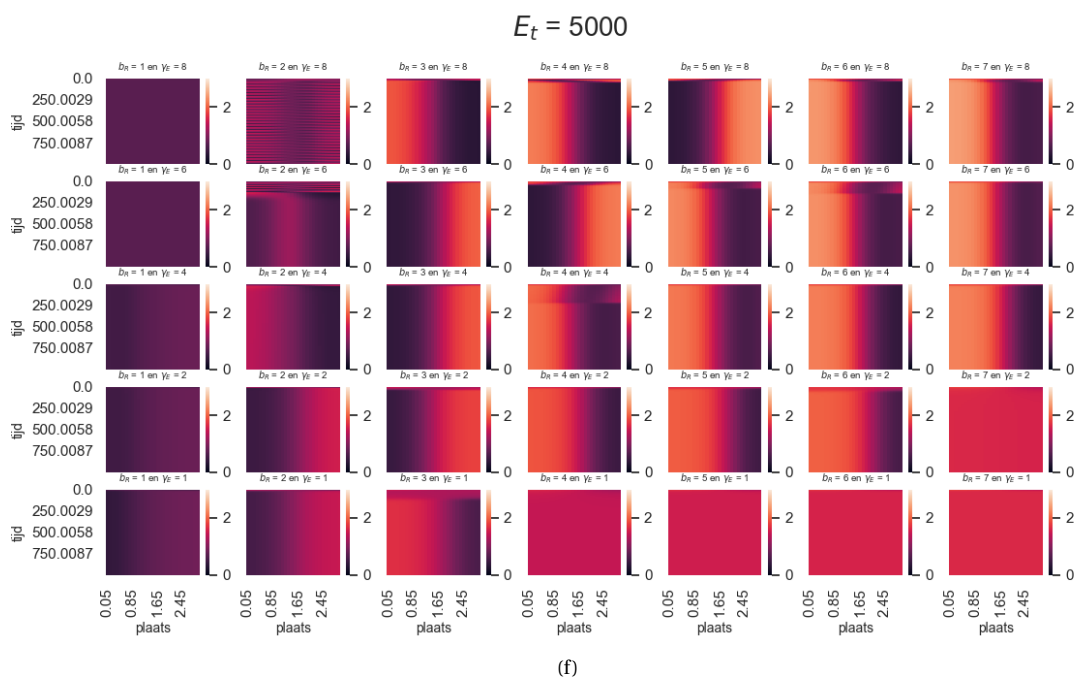
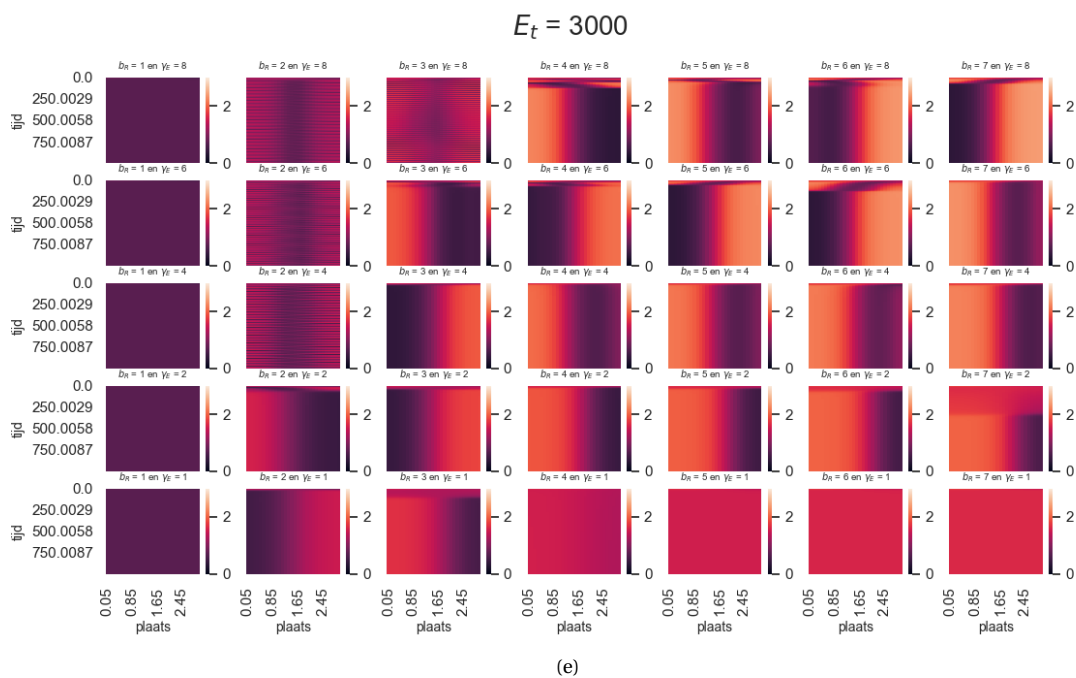
We zien nu ook duidelijk verschillende soorten oscillaties. We kunnen onderscheid maken tussen regelmatige en onregelmatige oscillaties. Met regelmatige oscillaties bedoelen we een beweging dat op een sinusoïde lijkt. De oscillatie heeft dus vrijwel een constante amplitude en periode. Dit zien we duidelijk in verschillende heatmaps van heatmapset 3.16(d) in Figuur 3.16 waarbij $E_t = 2000$, zoals bij de waarden ($b_R = 4, \gamma_E = 6, 8$) en ($b_R = 5, \gamma_E = 8$). Een onregelmatige oscillatie bestaat uit pieken en dalen die wat onregelmatig en niet altijd met een even grote amplitude terugkomen. Dit zien we duidelijk terug in heatmap met $b_R = 3$ en $\gamma_E = 6$ of 8 van heatmapset 3.16(b) in Figuur 3.16 waarbij $E_t = 500$. Merk op dat als we E_t iets verhogen, we onregelmatige oscillaties terug zien in sommige heatmaps waar het fenotype random was, zoals te zien is in heatmapssets 3.16(a), 3.16(b) en 3.16(c). Als we E_t nog wat verhogen vinden we juist meer heatmaps met regelmatige oscillaties waarbij eerst onregelmatige oscillaties te zien waren, zoals getoond wordt in heatmapssets 3.16(d), 3.16(e) en 3.16(f). We zouden onregelmatige oscillaties kunnen zien als een nieuw soort fenotype dat wellicht een overgang is tussen het fenotype random en het fenotype regelmatige oscillaties en beschreven kan worden door het catch-slip model.

De manier van aflezen van de heatmaps hieronder is vergelijkbaar als in paragraaf 3.2 en is ook aangegeven in Figuur 3.16(a).



(a)





Figuur 3.16: Figuren voor $E_t = 100, 500, 1000, 2000, 3000, 5000$ bestaan uit een verzameling heatmaps met waarden $b_R = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$ en $\gamma_E = 1, 2, 4, 6, 8$. De overige parameters staan in Tabel 1 in kolom 'Waarde bij Model 3.1' en in Tabel 3.

Conclusie & Discussie

We hebben aan de hand van een aantal verschillende wiskundige modellen celmigratie gemodelleerd. We keken in het speciaal naar het fenomeen topotaxis en de rol van het extracellulaire matrix (ECM) wat een vezelrijke omgeving tussen de cellen is. Deze modellen zijn gebaseerd op een wave-pinning model die spontane polarisatie van een cel beschrijft. In totaal kan een cel drie fenotypes hebben, namelijk random, oscillerend en polair. Bij het fenotype random staat de cel stil, bij oscillerend gaat de cel wisselend naar voren en naar achter, en bij polair gaat de cel blijvend één kant op. Deze fenotypes kunnen elkaar binnen een bepaald tijds-interval ook opvolgen. Tijdens de celmigratie 'loopt' de cel op het eiwit fibronectine. Dit doet de cel door met speciale receptoren in het celmembraan (integrinen) zich aan de fibronectine te binden en zo contact te maken met het ECM. De celbeweging wordt voornamelijk door twee eiwitten veroorzaakt, namelijk Rac en Rho van de Rho-GTPases familie. Ze kunnen zowel in actieve als inactieve vorm voorkomen. Actieve Rac zorgt voor de uitrekking van de cel aan de voorkant en Rho zorgt voor samentrekking van de cel aan de achterkant. De voorkant van de cel is de kant met de hoogste concentratie actieve Rac.

We vroegen ons bij elk van de algemene modellen, namelijk Model zonder diffusie (2-compartimenten model dat alleen afhankelijk is van de tijd) en Model met diffusie in één dimensie van plaats (afhankelijk van tijd en plaats in 1D), de volgende vragen af:

1. Kunnen deze modellen de drie fenotypes beschrijven?
2. Wat voor invloed heeft een aantal parameters op het voorkomen van een fenotype?
3. Wanneer treedt topotaxis op?
4. Wat is de invloed van het ECM op het voorkomen van een fenotype?
5. Komen de resultaten van de modellen overeen met experimentele data?

We zullen deze vragen nu één voor één van boven naar beneden beantwoorden.

1. We hebben in Hoofdstuk 2 en Hoofdstuk 3 gezien dat de alle drie fenotypes (random, oscillerend en polair) apart en elkaar opvolgend kunnen voorkomen onder bepaalde omstandigheden. Zowel in Hoofdstuk 2 als Hoofdstuk 3 is in Paragraaf 1 een voorbeeld bij dat model (zonder/met diffusie) weergegeven van elk fenotype.
2. Bij zowel het model zonder diffusie (alleen afhankelijk van tijd), Model 2.2, als het model met diffusie (afhankelijk van tijd en plaats), Model 3.1, vonden we terug dat het veranderen van de parameterwaarden $b_R, \gamma_R, \gamma_\rho, \gamma_E, k_R$ en k_E het fenotype kunnen veranderen, meerdere fenotypes elkaar op kunnen laten volgen en frequentie van golven (bij fenotype oscillatie) kunnen laten verschillen. Hierbij staat b_R voor de activatiesnelheid van Rac, γ_E voor de ECM feedback aan Rho, γ_R voor de Rac feedback aan het ECM om uit te trekken, γ_ρ voor de Rho feedback aan het ECM om samen te trekken, k_R voor de standaard toenamesnelheid van het contact met ECM en k_E staat voor de standaard activatiesnelheid van Rho. We hebben specifiek gekozen voor de parameters b_R, γ_E en k_E om te onderzoeken, omdat parameter b_R en parameters γ_E en k_E elkaars tegenpolen zijn in dit model. b_R staat dus voor de activatiesnelheid van Rac en γ_E en k_E verhogen de activatiesnelheid van Rho (b_ρ). Daarnaast kunnen we in experimenten het verhogen van de hoeveelheid fibronectine dat de feedback van ECM aan Rac stimuleert vergelijken met het verhogen van parameter γ_E . Ook γ_R en γ_ρ werken elkaar tegen [2]. Zo vergroot γ_ρ het contact van de cel met het ECM, terwijl γ_R deze juist verkleint. We kunnen parameter γ_R vergelijken met hoe binnendringend/snel verspreidend een cel is. Hoe meer invasieve de cel is, hoe

hoger de waarde van γ_R wordt. Als laatste hebben we gekozen voor parameter k_R om het contact van de cel met het ECM eenvoudig te beïnvloeden en zo de omgeving van het ECM na te kunnen bootsen.

De gebieden met een bepaalde fenotype groeien of krimpen met het veranderen van één van de parameters $b_R, \gamma_R, \gamma_\rho, \gamma_E, k_R$ en k_E bij Model 2.2 en Model 3.1 vergelijkbaar, maar toch verschillend. Zo zijn er bij Model 3.1 ten eerste meer/duidelijkere verschillen in frequenties van het fenotype oscillerend. Ten tweede kunnen we door het toevoegen van de diffusieterm in plaats van oscillaties ook lopende golven krijgen. Ten derde zien we bij Model 3.1 overgangen van fenotypes binnen een tijdsinterval veel vaker voorkomen, bijvoorbeeld van oscillerend naar random. Deze drie punten maken voor ons de doorslag dat Model 3.1 celmigratie beter weergeeft dan Model 2.2.

3. We hebben verder ook onderzocht wanneer topotaxis voorkomt, omdat dit fenomeen ook bij kanker voorkomt. Bij topotaxis heeft de cel het fenotype polair en beweegt upgradient. Upgradient bewegen betekent dat de cel naar het gebied in het ECM gaat waar hij meer contact kan maken ermee. In een specifiek lab experiment wordt dit nagebootst door de afstand tussen pilaren bedekt met het eiwit fibronectine steeds groter te maken, waardoor de cel meer contact kan maken met het eiwit fibronectine en dus met het ECM [5]. Zo gaan agressievere melanoomcellen (huidkankercellen) vaak upgradient (topotaxis) en niet agressieve melanoomcellen downgradient (tegenovergestelde van upgradient en ook wel tegengestelde topotaxis genoemd). De gradiënt kunnen we nabootsen door in plaats van k_R (standaard toenamesnelheid van het contact met ECM) constant te nemen het een functie van plaats te laten zijn dat uniform op- of afloopt. We namen hierbij aan dat het ECM naast Rho ook Rac activeert, omdat zo het ECM meer invloed heeft op de richting van de migratie van de cel. Hierdoor was b_R niet langer constant. We onderzochten topotaxis aan de hand van de parameters van de formules voor b_R en b_ρ , namelijk vergelijkingen 2.3 en 5, en parameter k_R . Wanneer het eerste en laatste waarde van k_R echter dicht bij elkaar zitten qua waarden, zien we ook het fenotype oscillerend voorkomen. De topotaxis modellen zonder en met diffusie, respectievelijk Model 2.2 en Model 3.1 met b_R als in vergelijking 2.3, zijn vergelijkbaar. Het model zonder diffusie geeft echter bijna alleen maar het fenotype polair aan. De cel gaat hier alleen maar naar rechts of alleen maar naar links als de begin- en eindwaarde van functie k_R erg verschillen. Als deze waardes dicht bij elkaar zitten, zien we ook het fenotype oscillerend terug. In deze situatie twijfelt de cel over welke kant hij op zal gaan en geeft de dichtheid fibronectine niet de doorslag. In het model met diffusie vinden we ook het fenotype random en kom het fenotype oscillerend vaker voor (wel rondom dezelfde plek: lage waarde feedback ECM aan Rac γ_{ER} , en hoge waarde feedback ECM aan Rho γ_E). Dus ook hier vinden we dat het model met diffusie in 1D topotaxis beter beschrijft dan het model zonder diffusie, omdat de resultaten van model met diffusie realistischer zijn en nog voor verschillende waardes van parameters alle drie de fenotypes bevat.
4. Ook onderzochten we of Model 3.1 zich anders gedraagt dan het meer realistische catch-slip model. Bij het catch-slip model wordt de differentiaalvergelijking voor het contact met het ECM van Model 3.1 vervangen door een differentiaalvergelijking gebaseerd op observaties van lab-experimenten [3]. Het grootste verschil met het standaard model met diffusie, Model 3.1, is dat we ook naast oscillatie een lopende golf zien voor celledge 3. In plaats van dat concentratie actieve Rac op de twee helften van de cel om en om hoog of laag is, verplaatst het lage gedeelte zich over de tijd naar de tegenovergestelde kant van de cel. Verder geeft het catch-slip model een vergelijkbaar resultaat als Model 3.1. Alleen het gebied met fenotype oscillerend is best wat gekrompen voor waardes van b_R en γ_E en ingenomen door de andere fenotypes. Dit is ook in bron [7] geconcludeerd. Daarnaast is in verschillende experimenten catch-slip gedrag aangetoond bij specifieke integrin-fibronectine bindingen [3]. Daarom vinden we dat het catch-slip model de celmigratie beter beschrijft in 1D dan het Model 3.1.
5. De resultaten van Model 2.2, Modelmodel diffusie en Model 3.2 komen overeen met experimenten beschreven in [2], [3] en [7], zoals ook beschreven staat in de hoofdstukken van deze modellen zelf.

In de toekomst zouden we alle bovenstaande deelonderwerpen ook willen onderzoeken in 2D en/of 3D, aangezien de cel in werkelijkheid natuurlijk een 3D figuur is. Dan zouden we willen onderzoeken of er een groot verschil is tussen hoe vaak een bepaald fenotype bij de twee- of driedimensionale versie voorkomt en hoe vaak bij de eendimensionale versie. Als het een klein verschil is, dan is de eendimensionale versie beter. Het model in 1D is eenvoudiger te begrijpen, maar realistischer dan het model zonder diffusie en wat alleen afhankelijk is van de tijd. We zouden ook nog kunnen kijken wat voor effect de 2D of 3D versie heeft op de

concentratie Rac, Rho in de cel en contact met het ECM, aangezien de cel nu in plaats van links en rechts op het ECM ook andere kanten op kan zoals naar boven of beneden. Verder zouden we nog verder onderzoek willen doen op het gebied van de onderlinge invloed van cellen op elkaar. We hebben in heel deze scriptie alleen gekeken naar één cel op zichzelf staand. Dit is echter niet realistisch, aangezien in het lichaam heel veel cellen aanwezig zijn. Ze communiceren met elkaar en beïnvloeden elkaars gedrag. We zouden ook graag nog specifiek de migratie van witte bloedcellen willen onderzoeken. Witte bloedcellen reizen veel door het lichaam om virussen, bacteriën en vuil op te ruimen. Om deze binnendringers te vinden krijgen ze signalen van het lichaam. We zouden dan willen uitzoeken hoe deze signalen hun migratie bepalen en hen zo naar de binnendringer(s) toe brengen. Als laatste zouden we nog de voorspellingen uit deze scriptie willen toetsen. Dit willen we gaan doen door cellen of het ECM aan te passen in experimenten, bijvoorbeeld een genafwijking of andere afstand van pilaren bedekt met fibronectine, en deze veranderingen te linken aan bepaalde parameters, zoals gedaan is in [2] en [4].

Appendix

Appendix A:

Numerieke oplossing van het 2-compartimenten model

Model 2.2 kunnen we numeriek oplossen. We kiezen hierbij voor 'Voorwaartse Euler' methode. Hier wordt $y(t)$ uit $\frac{dy}{dt} = f(t, y)$ benaderd door voor elke nieuwe tijdstap $n + 1$ een variabele $w^{n+1} \approx y(t^{n+1})$ te schatten met:

$$w^{n+1} = w^n + \Delta t f(t^n, y^n),$$

waarbij Δt de tijdstap is.

Dit wordt in het geval van model (2.2):

$$\begin{aligned} R_k^{n+1} &= R_k^n + \Delta t (A_R(\rho_k^n) R_I - \delta R_k^n) \\ \rho_k^{n+1} &= \rho_k^n + \Delta t (A_\rho(R_k^n, E_k^n) \rho_I - \delta \rho_k^n) \\ E_k^{n+1} &= E_k^n + \Delta t \epsilon (a(R_k^n) - d(\rho_k^n) E_k^n) \end{aligned}$$

A.1. Stabiliteit

Deze Voorwaartse Euler methode is stabiel als tijdstap Δt voldoet aan [9]:

$$|1 + \Delta t \lambda| \leq 1 \quad (3.3)$$

waarbij λ de eigenwaardes van de Jacobian matrix zijn, gegeven door

$$J_{R_k, \rho_k, E_k} = \begin{pmatrix} -A_R - \delta & -A_R \frac{m \rho_k^{m-1}}{1 + \rho_k^m} R_I & 0 \\ -A_\rho \frac{m R_k^{m-1}}{1 + R_k^m} \rho_I & -A_\rho - \delta & \gamma_E \frac{E_0^m m E_k^{m-1}}{(E_0^m + E_k^m)^2} \rho_I \\ \epsilon \gamma_R \frac{R_0^m m R_k^{m-1}}{(R_0^m + R_k^m)^2} & -\epsilon \gamma_\rho \frac{\rho_0^m m \rho_k^{m-1}}{(\rho_0^m + \rho_k^m)^2} E_k & -\epsilon d(\rho_k) \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

We trekken van deze Jacobian de identiteitsmatrix met dezelfde grootte af en berekenen de determinant ervan die we gelijk zetten aan 0. Als we dit oplossen in Python, krijgen we voor $0 \leq R, \rho, E \leq 2$ met stapjes van 0.5 met parameters $\delta = 1.0, \epsilon = 0.1, m = 3, b_R = 5, R_T = 2, \rho_T = 2, R_0 = 0.85, \rho_0 = 0.85, E_0 = 1, \gamma_R = 0.3, \gamma_\rho = 0.4, \gamma_E = 2, k_R = 0.2, k_\rho = 0.2, k_E = 3$ met vergelijking (3.3) krijgen we dat het volgende resultaat:

Tabel 3.1: Voor stapjes van 0.5 bij R, ρ, E

Tijdstap	Aantal keer stabiel van de 125 keer	% stabiel
10^1	0	0%
10^0	8	6.4%
10^{-1}	122	97.6%
10^{-2}	122	97.6%
10^{-3}	122	97.6%
10^{-4}	122	97.6%
10^{-5}	122	97.6%
10^{-6}	122	97.6%
10^{-7}	122	97.6%
10^{-8}	122	97.6%
10^{-9}	122	97.6%
10^{-10}	122	97.6%
10^{-11}	122	97.6%
10^{-12}	122	97.6%
10^{-13}	122	97.6%
10^{-14}	122	97.6%
10^{-15}	123	98.4%
10^{-16}	125	100%
10^{-17}	125	100%

Tabel 3.2: Voor stapjes van 0.1 bij R, ρ, E

Tijdstap	Aantal keer stabiel van de 729 keer	% stabiel
10^1	0	0%
10^0	401	4.33%
10^{-1}	8751	94.49%
10^{-2}	8751	94.49%
10^{-3}	8751	94.49%
10^{-4}	8751	94.49%
10^{-5}	8751	94.49%
10^{-6}	8751	94.49%
10^{-7}	8751	94.49%
10^{-8}	8751	94.49%
10^{-9}	8751	94.49%
10^{-10}	8751	94.49%
10^{-11}	8751	94.49%
10^{-12}	8751	94.49%
10^{-13}	8752	94.50%
10^{-14}	8771	94.71%
10^{-15}	8980	96.97%
10^{-16}	9261	100%
10^{-17}	9261	100%

We hebben gevonden dat voor alle waarden van R, ρ en E de tijdstap $\Delta t = 10^{-16}$ stabiel is. Deze tijdstap is echter heel klein en als we deze zouden gebruiken voor de berekeningen, zou het heel lang duren voordat de code in python gerund is. Omdat $\Delta t = 0.0049$ de hoogst mogelijke tijdstap bij het model in 1D met diffusie, 3.1, waarbij die nog stabiel is, nemen we ook deze tijdstap hier. Op die manier krijgen we een beter beeld hoe groot de verschillen zijn tussen beiden modellen. Je ziet in de tabel dat deze tijdstap 97.6% van de gevallen stabiel is, wat vrij hoog is. In paragraaf 2.1 zien we dat de waarden in het begin wat vreemd zijn. Dit is waarschijnlijk die 2.4% instabiliteit.

Appendix B:

Numerieke oplossing van Rac-Rho model met diffusie

Om Model 3.1 op te lossen, maken we gebruik van de methode van lijnen [9]. We gaan nu eerst Model 3.1 met alle afgeleiden naar t gelijk aan 0 naar de plaats discretiseren en later de semi-gediscretiseerde versie van het model naar de tijd.

B.1. Discretisatie naar de plaats

De vergelijkingen die we naar de plaats gaan discretiseren zijn, waarbij $0 < x < L$:

$$\begin{cases} -D \frac{\partial^2 R}{\partial x^2} = A_R(\rho)R_I - \delta R, & -D_I \frac{\partial^2 R_I}{\partial x^2} = -A_R(\rho)R_I + \delta R \\ -D \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} = A_\rho(R, E)\rho_I - \delta \rho, & -D_I \frac{\partial^2 \rho_I}{\partial x^2} = -A_\rho(R, E)\rho_I + \delta \rho \\ 0 = \epsilon(a(R) - d(\rho)E) \end{cases} \quad (3.5)$$

met A_R, A_ρ, I_R, I_ρ als in vergelijkingen (4) en $a(R), d(\rho)$ als in vergelijkingen (5).

Hierbij nemen we aan dat we als randvoorwaarden te maken hebben met Neumann randvoorwaarden, omdat geen eiwitten uit de randen van de cel lekken en er geen verval of bron van de eiwitten in de cel aanwezig is. Oftewel:

$$\begin{aligned} D \frac{\partial R}{\partial \mathbf{n}} &= 0, \text{ als } x=0, L \\ D \frac{\partial \rho}{\partial \mathbf{n}} &= 0, \text{ als } x=0, L \end{aligned}$$

waarbij \mathbf{n} is de normaal vector (in dit geval $\mathbf{n} = \mathbf{n}$).

Omdat n en D constanten zijn, kunnen we dit vereenvoudigen tot de randvoorwaarden:

$$\begin{aligned} \frac{\partial R}{\partial x} &= 0, \text{ als } x=0, L \\ \frac{\partial \rho}{\partial x} &= 0, \text{ als } x=0, L \end{aligned} \quad (3.6)$$

We noteren de exacte oplossing van R, ρ, E, R_I en ρ_I respectievelijk door $R_i, \rho_i, E_i, R_{I_i}$ en ρ_{I_i} . De numerieke oplossing van R, ρ, E, R_I en ρ_I respectievelijk door u_i, v_i, w_i, u_{I_i} en v_{I_i} . De discretisaties, met centrale differentiebenadering methode, van de eerste en tweede afgeleiden naar x zijn:

$$\begin{aligned} \frac{\partial R_i}{\partial x} + \mathcal{O}(h^2) &= \frac{u_{i+1} - u_{i-1}}{2h} \\ \frac{\partial \rho_i}{\partial x} + \mathcal{O}(h^2) &= \frac{v_{i+1} - v_{i-1}}{2h} \\ \frac{\partial^2 R_i}{\partial x^2} + \mathcal{O}(h^2) &= \frac{u_{i-1} - 2u_i + u_{i+1}}{h^2} \\ \frac{\partial^2 \rho_i}{\partial x^2} + \mathcal{O}(h^2) &= \frac{v_{i-1} - 2v_i + v_{i+1}}{h^2} \end{aligned}$$

We krijgen vergelijkbare vergelijkingen voor de inactieve versies van R en ρ .

Als we Model 3.5 discretiseren met centrale differentiebenadering methode krijgen we:

$$\begin{cases} -D \frac{u_{i-1} - 2u_i + u_{i+1}}{h^2} = A_R(v_i) u_i - \delta u_i, & -D_I \frac{u_{i-1} - 2u_i + u_{i+1}}{h^2} = -A_R(v_i) u_i + \delta u_i \\ -D \frac{v_{i-1} - 2v_i + v_{i+1}}{h^2} = A_\rho(u_i, w_i) v_i - \delta v_i, & -D_I \frac{v_{i-1} - 2v_i + v_{i+1}}{h^2} = -A_\rho(u_i, w_i) v_i + \delta v_i \\ 0 = \epsilon(a(u_i) - d(v_i) w_i) \end{cases}$$

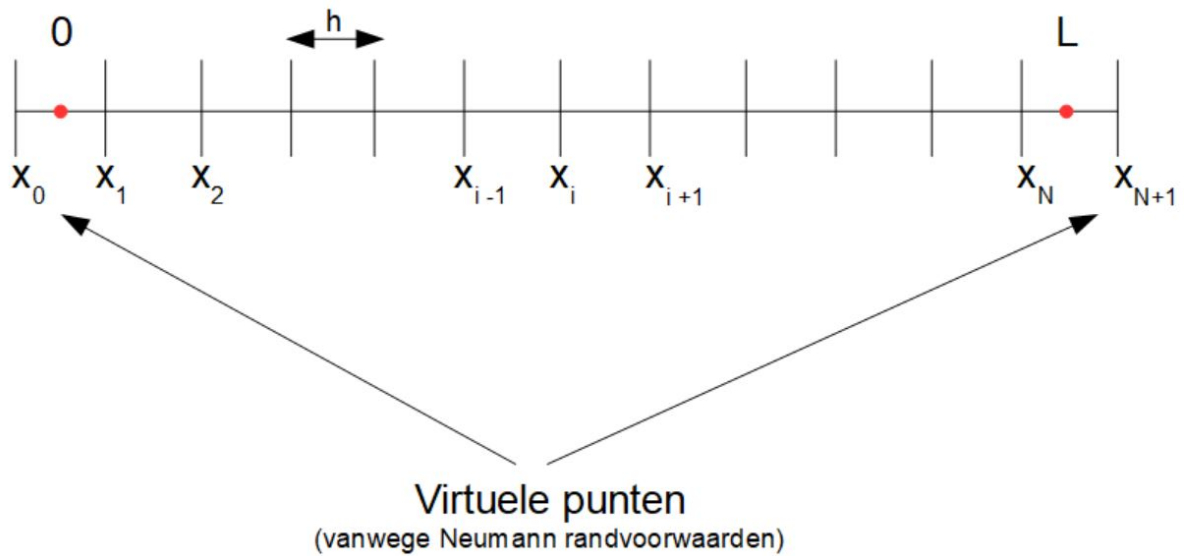
Dit kunnen we als volgt omschrijven (ϵ is constant):

$$\begin{cases} \frac{Du_{i-1} - (2D + \delta h^2) u_i + Du_{i+1}}{h^2} = A_R(v_i) u_i \\ \frac{D_I u_{i-1} - (2D_I + A_R(v_i) h^2) u_i + D_I u_{i+1}}{h^2} = \delta u_i \\ \frac{Dv_{i-1} - (2D + \delta h^2) v_i + Dv_{i+1}}{h^2} = A_\rho(u_i, w_i) v_i \\ \frac{D_I v_{i-1} - (2D_I + A_\rho(u_i, w_i) h^2) v_i + D_I v_{i+1}}{h^2} = \delta v_i \\ d(v_i) w_i = a(u_i) \end{cases} \quad (3.7)$$

waarbij

$$\begin{aligned} A_R(v_i) &= \frac{b_R}{1 + v_i^m} \\ A_\rho(u_i, w_i) &= \frac{b_\rho(w_i)}{1 + u_i^m} \\ a(u_i) &= k_R + \gamma_{u_i} \frac{u_i^m}{R_0^m + u_i^m} \\ d(v_i) &= k_\rho + \gamma_\rho \frac{v_i^m}{\rho_0^m + v_i^m} \end{aligned} \quad (3.8)$$

Merk op dat A_R en A_ρ geen constanten zijn. Omdat we het liefst symmetrische matrices willen krijgen, pakken we voor allen de discretisatie met als grid



Figuur 3.17: Positie van de discretisatie punten voor 1D cel

Merk op dat hier $h = \frac{L}{N}$. Als we de randvoorwaarden discretiseren met centrale differentiebenadering me-

thode krijgen we,

$$\frac{u_1 - u_0}{h} = 0 \quad \Leftrightarrow u_0 = u_1 \quad (3.9)$$

$$\frac{u_N - u_{N-1}}{h} = 0 \quad \Leftrightarrow u_N = u_{N-1} \quad (3.10)$$

$$\frac{v_1 - v_0}{h} = 0 \quad \Leftrightarrow v_0 = v_1 \quad (3.11)$$

$$\frac{v_N - v_{N-1}}{h} = 0 \quad \Leftrightarrow v_N = v_{N-1} \quad (3.12)$$

$$(3.13)$$

We krijgen vergelijkbare vergelijkingen voor de inactieve vorm van R en ρ .

Als we vergelijkingen (3.9) invullen in de vergelijkingen (3.7) krijgen we:

- Voor $i = 1$:

$$\left\{ \begin{array}{l} -\frac{(D + \delta h^2) u_1 + D u_2}{h^2} = A_R(v_1) u_{I_1} \\ -\frac{(D_I + A_R(v_1) h^2) u_{I_1} + D_I u_{I_2}}{h^2} = \delta u_1 \\ -\frac{(D + \delta h^2) v_1 + D v_2}{h^2} = A_\rho(u_1, w_1) v_{I_1} \\ -\frac{(D_I + A_\rho(u_1, w_1) h^2) v_{I_1} + D_I v_{I_2}}{h^2} = \delta v_1 \\ d(v_1) w_1 = a(u_1) \end{array} \right.$$

- Voor $i = N$:

$$\left\{ \begin{array}{l} -\frac{D u_{N-1} - (D + \delta h^2) u_N}{h^2} = A_R(v_N) u_{I_N} \\ -\frac{D_I u_{I_{N-1}} - (D_I + A_R(v_N) h^2) u_{I_N}}{h^2} = \delta u_N \\ -\frac{D v_{N-1} - (2D + \delta h^2) v_N}{h^2} = A_\rho(u_N, w_N) v_{I_N} \\ -\frac{D_I v_{I_{N-1}} - (D_I + A_\rho(u_N, w_N) h^2) v_{I_N}}{h^2} = \delta v_N \\ d(v_N) w_N = a(u_N) \end{array} \right.$$

- Voor $i \in \{2, \dots, N-1\}$:

$$\left\{ \begin{array}{l} -\frac{D u_{i-1} - (2D + \delta h^2) u_i + D u_{i+1}}{h^2} = A_R(v_i) u_{I_i} \\ -\frac{D_I u_{I_{i-1}} - (2D_I + A_R(v_i) h^2) u_{I_i} + D_I u_{I_{i+1}}}{h^2} = \delta u_i \\ -\frac{D v_{i-1} - (2D + \delta h^2) v_i + D v_{i+1}}{h^2} = A_\rho(u_i, w_i) v_{I_i} \\ -\frac{D_I v_{I_{i-1}} - (2D_I + A_\rho(u_i, w_i) h^2) v_{I_i} + D_I v_{I_{i+1}}}{h^2} = \delta v_i \\ d(v_i) w_i = a(u_i) \end{array} \right.$$

We kunnen dit ook in matrix-vector vorm zetten ($-P\mathbf{x} = \mathbf{f}$). Hieronder definiëren we P ... matrices en vectoren

f.. voor Rac, Rho en ECM.

$$P_R = \frac{1}{h^2} \begin{pmatrix} -D - \delta h^2 & D & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 \\ D & -2D - \delta h^2 & D & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0 & D & -2D - \delta h^2 & D & 0 & \dots & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & 0 & D & -2D - \delta h^2 & D & 0 \\ 0 & \dots & \dots & \dots & 0 & D & -2D - \delta h^2 & D \\ 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 & D & -D - \delta h^2 \end{pmatrix}$$

met $P_\rho = P_R$

$$P_{R_i} = \frac{1}{h^2} \begin{pmatrix} -D_I - A_R h^2 & D_I & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 \\ D_I & -2D_I - A_R h^2 & D_I & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0 & D_I & -2D_I - A_R h^2 & D_I & 0 & \dots & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & 0 & D_I & -2D_I - A_R h^2 & D_I & 0 \\ 0 & \dots & \dots & \dots & 0 & D_I & -2D_I - A_R h^2 & D_I \\ 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 & D_I & -D_I - A_R h^2 \end{pmatrix}$$

$$P_{\rho_i} = \frac{1}{h^2} \begin{pmatrix} -D_I - A_\rho h^2 & D_I & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 \\ D_I & -2D_I - A_\rho h^2 & D_I & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0 & D_I & -2D_I - A_\rho h^2 & D_I & 0 & \dots & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & 0 & D_I & -2D_I - A_\rho h^2 & D_I & 0 \\ 0 & \dots & \dots & \dots & 0 & D_I & -2D_I - A_\rho h^2 & D_I \\ 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 & D_I & -D_I - A_\rho h^2 \end{pmatrix},$$

met $A_R = A_R(v_i)$, $A_\rho = A_\rho(u_i)$ voor rij i

$$P_E = \begin{pmatrix} d(u_1) & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0 & d(u_2) & 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0 & 0 & -d(u_3) & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & \dots & 0 & d(u_{N-2}) & 0 & 0 \\ 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 & d(u_{N-1}) & 0 \\ 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 0 & d(u_N) \end{pmatrix} \quad (3.14)$$

en

$$\mathbf{f}_R = \begin{pmatrix} A_R(v_1) u_{I_1} \\ A_R(v_2) u_{I_2} \\ A_R(v_3) u_{I_3} \\ \vdots \\ \vdots \\ A_R(v_{N-2}) u_{I_{N-2}} \\ A_R(v_{N-1}) u_{I_{N-1}} \\ A_R(v_N) u_{I_N} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{f}_{R_I} = \begin{pmatrix} \delta u_1 \\ \delta u_2 \\ \delta u_3 \\ \vdots \\ \vdots \\ \delta u_{N-2} \\ \delta u_{N-1} \\ \delta u_N \end{pmatrix}, \quad \mathbf{f}_\rho = \begin{pmatrix} A_\rho(u_1, w_1) v_{I_1} \\ A_\rho(u_2, w_2) v_{I_2} \\ A_\rho(u_3, w_3) v_{I_3} \\ \vdots \\ \vdots \\ A_R(u_{N-2}, w_{N-2}) v_{I_{N-2}} \\ A_R(u_{N-1}, w_{N-1}) v_{I_{N-1}} \\ A_R(u_N, w_N) v_{I_N} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{f}_{\rho_I} = \begin{pmatrix} \delta v_1 \\ \delta v_2 \\ \delta v_3 \\ \vdots \\ \vdots \\ \delta v_{N-2} \\ \delta v_{N-1} \\ \delta v_N \end{pmatrix}, \quad \mathbf{f}_E = \begin{pmatrix} a(u_1) \\ a(u_2) \\ a(u_3) \\ \vdots \\ \vdots \\ a(u_{N-2}) \\ a(u_{N-1}) \\ a(u_N) \end{pmatrix}$$

We definiëren \mathbf{u} , \mathbf{v} en \mathbf{w} als volgt:

$$\mathbf{u} = \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \\ \vdots \\ \vdots \\ u_{N-2} \\ u_{N-1} \\ u_N \end{pmatrix}, \quad \mathbf{u}_I = \begin{pmatrix} u_{I_1} \\ u_{I_2} \\ u_{I_3} \\ \vdots \\ \vdots \\ u_{I_{N-2}} \\ u_{I_{N-1}} \\ u_{I_N} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{v} = \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ \vdots \\ \vdots \\ v_{N-2} \\ v_{N-1} \\ v_N \end{pmatrix}, \quad \mathbf{u}_I = \begin{pmatrix} v_{I_1} \\ v_{I_2} \\ v_{I_3} \\ \vdots \\ \vdots \\ v_{I_{N-2}} \\ v_{I_{N-1}} \\ v_{I_N} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{w} = \begin{pmatrix} w_1 \\ w_2 \\ w_3 \\ \vdots \\ \vdots \\ w_{N-2} \\ w_{N-1} \\ w_N \end{pmatrix}$$

Met behulp van bovenstaande vergelijkingen kunnen we vergelijkingen (3.7) nu ook schrijven als:

$$\begin{aligned}
-P_R \mathbf{u} &= \mathbf{f}_R \\
-P_{R_I} \mathbf{u}_I &= \mathbf{f}_{R_I} \\
-P_\rho \mathbf{v} &= \mathbf{f}_\rho \\
-P_{\rho_I} \mathbf{v}_I &= \mathbf{f}_{\rho_I} \\
P_E \mathbf{w} &= \mathbf{f}_E,
\end{aligned} \tag{3.15}$$

waarbij A_R, A_ρ, a en d gegeven als in vergelijkingen (3.8).

B.2. Discretisatie naar de tijd

Nu we de semi-discretisatie van Model 3.1 hebben gevonden, kunnen we de volgende vergelijkingen discretiseren naar de tijd:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} &= P_R \mathbf{u} + \mathbf{f}_R \\
\frac{\partial \mathbf{u}_I}{\partial t} &= P_{R_I} \mathbf{u}_I + \mathbf{f}_{R_I} \\
\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} &= P_\rho \mathbf{v} + \mathbf{f}_\rho \\
\frac{\partial \mathbf{v}_I}{\partial t} &= P_{\rho_I} \mathbf{v}_I + \mathbf{f}_{\rho_I} \\
\frac{\partial \mathbf{w}}{\partial t} &= \epsilon (\mathbf{f}_E - P_E \mathbf{w})
\end{aligned} \tag{3.16}$$

We gebruiken opnieuw de Voorwaartse Euler methode. Hier worden R, ρ, E, R_I en ρ_I uit $\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{g}_R(t, \mathbf{u})$, $\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} = \mathbf{g}_\rho(t, \mathbf{v})$, $\frac{\partial \mathbf{w}}{\partial t} = \mathbf{g}_E(t, \mathbf{w})$, $\frac{\partial \mathbf{u}_I}{\partial t} = \mathbf{g}_{R_I}(t, \mathbf{u}_I)$ en $\frac{\partial \mathbf{v}_I}{\partial t} = \mathbf{g}_{\rho_I}(t, \mathbf{v}_I)$ benaderd door voor elke tijdstap $n + 1$ een variabele te schatten, respectievelijk $\mathbf{x}^{n+1} \approx \mathbf{u}(t^{n+1})$, $\mathbf{y}^{n+1} \approx \mathbf{v}(t^{n+1})$, $\mathbf{z}^{n+1} \approx \mathbf{w}(t^{n+1})$, $\mathbf{x}_I^{n+1} \approx \mathbf{u}_I(t^{n+1})$ en $\mathbf{y}_I^{n+1} \approx \mathbf{v}_I(t^{n+1})$. En voor elke tijdstap $n + 1$ schatten we de variabele $\mathbf{f}^{n+1} \approx \mathbf{f}(t^{n+1})$, omdat deze nog afhankelijk is van variabelen die afhankelijk zijn van de tijd. Dan krijgen we

$$\begin{aligned}
\mathbf{x}^{n+1} &= \mathbf{x}^n + \Delta t (P_R \mathbf{x}^n + \mathbf{f}_R^n) \\
\mathbf{x}_I^{n+1} &= \mathbf{x}_I^n + \Delta t (P_{R_I} \mathbf{x}_I^n + \mathbf{f}_{R_I}^n) \\
\mathbf{y}^{n+1} &= \mathbf{y}^n + \Delta t (P_\rho \mathbf{y}^n + \mathbf{f}_\rho^n) \\
\mathbf{y}_I^{n+1} &= \mathbf{y}_I^n + \Delta t (P_{\rho_I} \mathbf{y}_I^n + \mathbf{f}_{\rho_I}^n) \\
\mathbf{z}^{n+1} &= \mathbf{z}^n + \Delta t (\epsilon (\mathbf{f}_E^n - P_E \mathbf{z}^n))
\end{aligned} \tag{3.17}$$

B.3. Stabiliteit

We vinden dan voor $0 \leq R, \rho, E \leq 2$ met stapjes van 0.5 met parameters $\delta = 1.0, \epsilon = 0.001, n = 3, b_R = 5, R_T = 3, \rho_T = 6, R_0 = 1, \rho_0 = 2.4, E_0 = 1.5, \gamma_R = 5, \gamma_\rho = 10, \gamma_E = 2, k_R = 0.2, k_\rho = 0.45, k_E = 2, D = 0.1, D_I = 1$ met $0 < x < L, L = 3$ en $0 \leq t \leq 1000$ dat bepaalde tijdstappen Δt stabiel zijn voor bepaalde N . Hiervoor kunnen we de Courant-Friedrichs-Lewy voorwaarde (CFL) gebruiken [9]. Deze zegt dat bij de Voorwaartse Euler methode tijdstap Δt stabiel is als

$$\frac{C \Delta t}{h^2} \leq \frac{1}{2},$$

met C de diffusie coëfficiënt. Als we voor C de grootste diffusie coëfficiënt kiezen uit D en D_I dan geldt dat de daarbij gevonden tijdstap voor alle vergelijkingen, zie Model 3.1, stabiel is. Omdat we aangenomen hebben dat $D \ll D_I$, vinden we dat Δt stabiel is als er geldt dat

$$\frac{D_I \Delta t}{h^2} \leq \frac{1}{2},$$

We vinden dan dat

Tabel 3.3: Stabiliteit (CFL condition) met $D_I = 1$

dt stabiel	N
10^1	Nooit stabiel
10^0	≤ 3
10^{-1}	≤ 7
10^{-2}	≤ 22
10^{-3}	≤ 68
10^{-4}	≤ 213

Merk op dat bij onze methode N minstens 1 moet zijn vanwege $h = \frac{L}{N}$.

We kiezen voor tijdstap $\Delta t = 0.0049$ met $N = 30$. We kiezen voor $N = 30$, omdat dan bij onze methode van discretiseren naar de plaats het verschil tussen 2 gridpunten gelijk is aan 0.1, oftewel $h = \frac{L}{N} = 0.1$, met $L = 3$. Zie hiervoor Figuur 3.17. Deze stap in de ruimte is klein zo klein genoeg om de bewegingen van de concentratie van de eiwitten in de cel waar te nemen, maar groot genoeg dat het runnen van de code niet heel lang duurt. Ook om die reden kiezen we de tijdstap $\Delta t = 0.0049$. Daarnaast is deze tijdstap bij $N = 30$ stabiel is.

Appendix C: Python 3.9 Code

C.1. Python libraries

```
import numpy as np
import math
```

C.2. Code algemene functies

'tijdparameters' is een functie dat de waarden van de begintijd, eindtijd en tijdstap geeft.

```
def tijdparameters():
    t_begin = 0
    t_eind = 1000
    dt = 0.0049

    return t_begin, t_eind, dt
```

'modeldeelST' is een functie dat parameters A_R , A_ρ , B_E en L_E berekent. B_E en L_E zijn termen die in Holmes et al. (2017) gebruikt worden die in de scriptie respectievelijk gegeven zijn door symbolen a en d zoals in Rens et al. (2021).

```
def modeldeelST(n, b_R, R, rho, E, R_0, rho_0, E_0, gamma_R, gamma_rho, gamma_E,
k_R, k_rho, k_E):

    A_R = b_R / (1 + rho**n)
    b_rho = k_E + gamma_E * (E**n / (E_0**n + E**n))
    A_rho = b_rho / (1 + R**n)
    B_E = k_R + gamma_R * (R**n / (R_0**n + R**n))
    L_E = k_rho + gamma_rho * (rho**n / (rho_0**n + rho**n))

    return np.float32(A_R), np.float32(A_rho), np.float32(B_E), np.float32(L_E)
```

'modeldeel_topoST' is een functie dat parameters A_R , A_ρ , B_E en L_E berekent voor de topotaxis versie. B_E en L_E zijn termen die in Holmes et al. (2017) gebruikt worden die in de scriptie respectievelijk gegeven zijn door symbolen a en d zoals in Rens & Edelstein-Keshet (2021).

```
def modeldeel_topoST(n, R, rho, E, R_0, rho_0, E_0, gamma_R, gamma_rho, gamma_E,
k_R, k_rho, k_E, k_ER, gamma_ER, E_0_R):

    b_R = k_ER + gamma_ER * (E**n / (E_0_R**n + E**n))
    A_R, A_rho, B_E, L_E = modeldeelST(n, b_R, R, rho, E, R_0, rho_0, E_0,
gamma_R, gamma_rho, gamma_E, k_R, k_rho, k_E)

    return A_R, A_rho, B_E, L_E
```

C.3. Code model wave-pinning

```

def parametersWP():
#Parameters model wave-pinning
if model == "ST":
    delta = 1.0                #Inactivatiesnelheid van Rac en Rho
    epsilon = 0.001           #1/(ECM tijdschaal)

    n = 3                      #Macht in activatie functie van Rac/Rho/ECM

    b_R = 5                    #Activatiesnelheid van Rac
    b_rho = 5                  #Activatiesnelheid van Rho

    R_T = 4.0                 #Rac totaal
    rho_T = 4.0              #Rho totaal

    R_0 = 1                   #Half-max contact ECM veroorzaakt door Rac
    rho_0 = 2.4               #Half-max contact ECM veroorzaakt door Rho
    E_0 = 1.5                 #Half-max concentratie Rho veroorzaakt door ECM

    gamma_R = 5               #Rac feedback aan ECM voor meer contact
    gamma_rho = 10            #Rho feedback aan ECM voor minder contact
    gamma_E = 4               #ECM feedback aan Rho om samen te trekken

    k_R = 0.1                 #Standaard toenamesnelheid van contact met ECM
    k_rho = 0.45              #Standaard afnamesnelheid van contact met ECM
    k_E = 2.0                 #Standaard activatiesnelheid van Rho

    N = 30                    #Aantal delen warin de cel wordt opgedeeld
    L = 3                      #Diameter van cel
    h = L/N                    #Diameter van stukje cel
    p_arr = np.arange(h/2, L, h) #Lijst van stukjes cel

    D = 0.021                 #Diffusiesnelheidscoëfficiënt voor de actieve vorm van Rac en Rho
    D_I = 1                    #Diffusiesnelheidscoëfficiënt voor de inactieve vorm van Rac en Rho

    return delta, epsilon, n, b_R, R_T, rho_T, R_0, rho_0, E_0, gamma_R,
    gamma_rho, gamma_E, k_R, k_rho, k_E, N, L, h, p_arr, D, D_I

```

'modelform_1D_wp' is een functie dat voor elke tijdstap de concentraties (in)actieve Rac en Rho en het contact met het ECM berekent voor het wave-pinning model in 1D met behulp van de Voorwaartse Euler methode en centrale differentiebenadering (met Neumann Voorwaarden).

```

def modelform_1D_wp(cor_arr, i, t_arr, t, dt, R, rho, R_I, rho_I, N, h, n,
delta, D, D_I, vA_R, vA_rho):

#Voorwaartse Euler Methode
for j in range(N):
    if j == 0:
        diff_R = np.float32((1/h**2)*(-R[j] + R[j+1]))
        diff_rho = np.float32((1/h**2)*(-rho[j] + rho[j+1]))
        diff_R_I = np.float32((1/h**2)*(-R_I[j] + R_I[j+1]))
        diff_rho_I = np.float32((1/h**2)*(-rho_I[j] + rho_I[j+1]))
    elif j == N-1:
        diff_R = np.float32((1/h**2)*(R[j-1] - R[j]))

```

```

diff_rho = np.float32((1/h**2)*(rho[j-1] - rho[j]))
diff_R_I = np.float32((1/h**2)*(R_I[j-1] - R_I[j]))
diff_rho_I = np.float32((1/h**2)*(rho_I[j-1] - rho_I[j]))

else:
    diff_R = np.float32((1/h**2)*(R[j-1] - 2*R[j] + R[j+1]))
    diff_rho = np.float32((1/h**2)*(rho[j-1] - 2*rho[j] + rho[j+1]))
    diff_R_I = np.float32((1/h**2)*(R_I[j-1] - 2*R_I[j] + R_I[j+1]))
    diff_rho_I = np.float32((1/h**2)*(rho_I[j-1] - 2*rho_I[j] + rho_I[j+1]))

dRdt = np.float32(vA_R[j] * R_I[j] - delta * R[j] + D*diff_R)
drhodt = np.float32(vA_rho[j] * rho_I[j] - delta * rho[j] + D*diff_rho)
dR_Idt = np.float32(-vA_R[j] * R_I[j] + delta * R[j] + D_I*diff_R_I)
drho_Idt = np.float32(-vA_rho[j] * rho_I[j] + delta * rho[j] + D_I*diff_rho_I)

cor_arr[0, i, j] = max(np.float32(R[j] + dt * dRdt), 0)
cor_arr[1, i, j] = max(np.float32(rho[j] + dt * drhodt), 0)
cor_arr[2, i, j] = max(np.float32(R_I[j] + dt * dR_Idt), 0)
cor_arr[3, i, j] = max(np.float32(rho_I[j] + dt * drho_Idt), 0)

t_arr[i] = round(t + dt, 5)

return cor_arr, t_arr

```

'EulersystCELSpace1D_zonder_E' is een functie dat de totale concentratie van (in)actieve Rac en Rho en het contact met het ECM berekent voor het wave-pinning model met behulp van beginwaarden.

```

def EulersystCELSpace1D_zonder_E(t_begin, t_eind, dt, N, h, L, p_arr, delta, n,
b_R, b_rho, R_T, rho_T, D, D_I):

    n_steps = int(round((t_eind-t_begin)/dt))
    cor_arr, t_arr = np.zeros((4,n_steps+1, N)), np.zeros(n_steps+1)

    #Beginvoorwaarden
    t_arr[0] = t_begin

    x=-1
    for j in p_arr:
        x += 1
        if j <= 0.3:
            cor_arr[0,0,x] = 4
        else:
            cor_arr[0,0,x] = 0

    cor_arr[1,0] = 0
    cor_arr[2,0] = 1.5
    cor_arr[3,0] = 1.5

    #iteratie
    for i in range(1,n_steps+1):
        #Variabelen
        R, rho, R_I, rho_I = cor_arr[0,i-1], cor_arr[1,i-1], cor_arr[2,i-1], cor_arr[3,i-1]
        t = t_arr[i-1]
        vA_R = b_R / (1 + rho**n)
        vA_rho = b_rho / (1 + R**n)

```

```
#Voorwaartse Euler en centrale differentiebenadering (met Neumann Voorwaarden)
dRdt, drhodt = modelform_1D_wp(cor_arr, i, t_arr, t, dt, R, rho, R_I,
rho_I, N, h, n, delta, D, D_I, vA_R, vA_rho)

return cor_arr, t_arr
```

C.4. Code 2-compartimentenmodel zonder diffusie (Model 2.2)

'parametersTime' is een functie dat alle standaard parameterwaarden geeft van het 2-compartimentenmodel zonder diffusie dat alleen afhankelijk is van de tijd.

```
def parametersTime():
    #parameters
    delta = 1.0          #Inactivatiesnelheid van Rac en Rho
    epsilon = 0.1       #1/(ECM tijdschaal)

    n = 3               #Macht in activatie functie van Rac/Rho/ECM

    b_R = 5            #Activatiesnelheid van Rac

    R_T = 2            #Rac totaal
    rho_T = 2          #Rho totaal

    R_0 = 0.85         #Half-max contact ECM veroorzaakt door Rac
    rho_0 = 0.85       #Half-max contact ECM veroorzaakt door Rho
    E_0 = 1            #Half-max concentratie Rho veroorzaakt door ECM

    gamma_R = 0.3      #Rac feedback aan ECM voor meer contact
    gamma_rho = 0.4    #Rho feedback aan ECM voor minder contact
    gamma_E = 2        #ECM feedback aan Rho om samen te trekken

    k_R = 0.2          #Standaard toenamesnelheid van contact met ECM
    k_rho = 0.2        #Standaard afnamesnelheid van contact met ECM
    k_E = 3            #Standaard activatiesnelheid van Rho

    return delta, epsilon, n, b_R, R_T, rho_T, R_0, rho_0, E_0,
           gamma_R, gamma_rho, gamma_E, k_R, k_rho, k_E
```

'forwardEuler' is een functie die de Voorwaartse Euler methode toepast in het 2-compartimentenmodel zonder diffusie en dat alleen afhankelijk is van de tijd.

```
def forwardEuler(i, cor_arr, t_arr, t, dt, R_1, rho_1, E_1, R_2, rho_2, E_2,
                R_I, rho_I, dR_1dt, drho_1dt, dE_1dt, dR_2dt, drho_2dt, dE_2dt):
    cor_arr[0, i] = max(np.float32(R_1 + dt * dR_1dt), 0)
    cor_arr[1, i] = max(np.float32(rho_1 + dt * drho_1dt), 0)
    cor_arr[2, i] = max(np.float32(E_1 + dt * dE_1dt), 0)

    cor_arr[3, i] = max(np.float32(R_2 + dt * dR_2dt), 0)
    cor_arr[4, i] = max(np.float32(rho_2 + dt * drho_2dt), 0)
    cor_arr[5, i] = min(max(np.float32(E_2 + dt * dE_2dt), 0), 1000)

    t_arr[i] = t + dt

    return cor_arr, t_arr
```

'EulersystCELTime' is een functie dat voor elke tijdstap de concentraties (in)actieve Rac en Rho en het contact met het ECM berekent voor het 2-compartimentenmodel met behulp van de Voorwaartse Euler methode.

```
def EulersystCELTime(t_init, t_end, dt, delta, epsilon, n, b_R, R_T, rho_T, R_0, rho_0, E_0,
                    gamma_R, gamma_rho, gamma_E, k_R, k_rho, k_E):
```



```

n_steps = int(round((t_end-t_init)/dt))

#Beginwaarden (met wat noise om elke simulatie wat anders te doen zijn)
R_1_init, rho_1_init, E_1_init = 1+3*np.random.normal(1,0.5), 1, 2*np.random.normal(1,0.5)
R_2_init, rho_2_init, E_2_init = 0, 0, 0
cor_arr, t_arr = np.zeros((6,n_steps+1)), np.zeros(n_steps+1)
cor_arr[0,0], cor_arr[1,0], cor_arr[2,0] = R_1_init, rho_1_init, E_1_init
cor_arr[3,0], cor_arr[4,0], cor_arr[5,0] = R_2_init, rho_2_init, E_2_init
t_arr[0] = t_init

for i in range(1,n_steps+1):
    #Variabelen
    R_1, rho_1, E_1 = cor_arr[0,i-1], cor_arr[1,i-1], cor_arr[2,i-1]
    R_2, rho_2, E_2 = cor_arr[3,i-1], cor_arr[4,i-1], cor_arr[5,i-1]
    t = t_arr[i-1]

    #Lamellipodium 1 parameters
    A_R_1, A_rho_1, B_E_1, L_E_1 = modeldeelST(n, b_R, R_1, rho_1, E_1,
    R_0, rho_0, E_0, gamma_R, gamma_rho, gamma_E, k_R, k_rho, k_E)

    #Lamellipodium 2 parameters
    A_R_2, A_rho_2, B_E_2, L_E_2 = modeldeelST(n, b_R, R_2, rho_2, E_2,
    R_0, rho_0, E_0, gamma_R, gamma_rho, gamma_E, k_R, k_rho, k_E)

    #Inactief Rac en Rho
    R_I = R_T - R_1 - R_2
    rho_I = rho_T - rho_1 - rho_2

    #Lamellipodium 1 formules
    dR_1dt, drho_1dt, dE_1dt = modelform(delta, epsilon, A_R_1, A_rho_1,
    B_E_1, L_E_1, R_1, rho_1, E_1, R_I, rho_I)

    #Lamellipodium 2 formules
    dR_2dt, drho_2dt, dE_2dt = modelform(delta, epsilon, A_R_2, A_rho_2,
    B_E_2, L_E_2, R_2, rho_2, E_2, R_I, rho_I)

    #Voorwaardse Euler
    cor_arr, t_arr = forwardEuler(i, cor_arr, t_arr, t, dt, R_1, rho_1,
    E_1, R_2, rho_2, E_2, R_I, rho_I, dR_1dt, drho_1dt, dE_1dt, dR_2dt,
    drho_2dt, dE_2dt)

return cor_arr, t_arr

```

'EulersystCELTime_Topo' is een functie dat voor elke tijdstap de concentraties (in)actieve Rac en Rho en het contact met het ECM berekent voor de topotaxis versie van het 2-compartimentenmodel met behulp van de Voorwaardse Euler methode.

```

def EulersystCELTime_Topo(t_init, t_end, dt, delta, epsilon, n, R_T, rho_T, R_0, rho_0, E_0,
gamma_R, gamma_rho, gamma_E, k_R, k_R_2, k_rho, k_E, k_ER, gamma_ER, E_0_R):

    n_steps = int(round((t_end-t_init)/dt))

    #Beginwaarden (met wat noise om elke simulatie wat anders te doen zijn)
    R_1_init, rho_1_init, E_1_init = 1+3*np.random.normal(1,0.5), 1, 2*np.random.normal(1,0.5)

```

```

R_2_init, rho_2_init, E_2_init = 0, 0, 0
cor_arr, t_arr = np.zeros((6,n_steps+1)), np.zeros(n_steps+1)
cor_arr[0,0], cor_arr[1,0], cor_arr[2,0] = R_1_init, rho_1_init, E_1_init
cor_arr[3,0], cor_arr[4,0], cor_arr[5,0] = R_2_init, rho_2_init, E_2_init
t_arr[0] = t_init

for i in range(1,n_steps+1):
    #Variabelen
    R_1, rho_1, E_1 = cor_arr[0,i-1], cor_arr[1,i-1], cor_arr[2,i-1]
    R_2, rho_2, E_2 = cor_arr[3,i-1], cor_arr[4,i-1], cor_arr[5,i-1]
    t = t_arr[i-1]

    #Lamellipodium 1 parameters
    A_R_1, A_rho_1, B_E_1, L_E_1 = modeldeel_topoST(n, R_1, rho_1, E_1,
    R_0, rho_0, E_0, gamma_R, gamma_rho, gamma_E, k_R, k_rho, k_E, k_ER,
    gamma_ER, E_0_R)

    #Lamellipodium 2 parameters
    A_R_2, A_rho_2, B_E_2, L_E_2 = modeldeel_topoST(n, R_2, rho_2, E_2,
    R_0, rho_0, E_0, gamma_R, gamma_rho, gamma_E, k_R_2, k_rho, k_E, k_ER,
    gamma_ER, E_0_R)

    #Inactief Rac en Rho
    R_I = R_T - R_1 - R_2
    rho_I = rho_T - rho_1 - rho_2

    #Lamellipodium 1 formules
    dR_1dt, drho_1dt, dE_1dt = modelform(delta, epsilon, A_R_1, A_rho_1,
    B_E_1, L_E_1, R_1, rho_1, E_1, R_I, rho_I)

    #Lamellipodium 2 formules
    dR_2dt, drho_2dt, dE_2dt = modelform(delta, epsilon, A_R_2, A_rho_2,
    B_E_2, L_E_2, R_2, rho_2, E_2, R_I, rho_I)

    #Voorwaardse Euler
    cor_arr, t_arr = forwardEuler(i, cor_arr, t_arr, t, dt, R_1, rho_1,
    E_1, R_2, rho_2, E_2, R_I, rho_I, dR_1dt, drho_1dt, dE_1dt, dR_2dt,
    drho_2dt, dE_2dt)

return cor_arr, t_arr

```

C.5. Code model met diffusie (1D) (Model 3.1)

'parametersSpace1D' is een functie dat alle standaard parameterwaarden geeft van het model met diffusie (ST) en zijn Catch-Slip versie (CS) in 1D.

```
def parametersSpace1D(model):
    #Parameters model met diffusie in 1D
    if model == "ST":
        delta = 1.0                #Inactivatiesnelheid van Rac en Rho
        epsilon = 0.001            #1/(ECM tijdschaal)

        n = 3                      #Macht in activatie functie van Rac/Rho/ECM

        b_R = 5                    #Activatiesnelheid van Rac

        R_T = 3.0                  #Rac totaal
        rho_T = 6.0                #Rho totaal

        R_0 = 1                    #Half-max contact ECM veroorzaakt door Rac rho_0 = 2.4
        E_0 = 1.5                  #Half-max concentratie Rho veroorzaakt door ECM

        gamma_R = 5                #Rac feedback aan ECM voor meer contact
        gamma_rho = 10             #Rho feedback aan ECM voor minder contact
        gamma_E = 4                #ECM feedback aan Rho om samen te trekken

        k_R = 0.1                  #Standaard toenamesnelheid van contact met ECM
        k_rho = 0.45               #Standaard afnamesnelheid van contact met ECM
        k_E = 2.0                  #Standaard activatiesnelheid van Rho

        N = 30                     #Aantal delen warin de cel wordt opgedeeld
        L = 3                       #Diameter van cel
        h = L/N                     #Diameter van stukje cel
        p_arr = np.arange(h/2, L, h) #Lijst van stukjes cel

        D = 0.1                    #Diffusiesnelheidscoëfficiënt voor de actieve vorm van Rac en Rho
        D_I = 1                     #Diffusiesnelheidscoëfficiënt voor de inactieve vorm van Rac en Rho

    return delta, epsilon, n, b_R, R_T, rho_T, R_0, rho_0, E_0, gamma_R,
        gamma_rho, gamma_E, k_R, k_rho, k_E, N, L, h, p_arr, D, D_I

    #Parameters model Catch-Slip in 1D
    elif model == "CS":
        delta = 1.0                #Inactivatiesnelheid van Rac en Rho
        epsilon = 0.001            #1/(ECM tijdschaal)

        n = 3                      #Macht in activatie functie van Rac/Rho/ECM

        b_R = 5                    #Activatiesnelheid van Rac

        R_T = 3.0                  #Rac totaal
        rho_T = 6.0                #Rho totaal

        R_0 = 1.0                  #Half-max contact ECM veroorzaakt door Rac
        rho_0 = 2.4                #Half-max contact ECM veroorzaakt door Rho
        E_0 = 300                  #Half-max concentratie Rho veroorzaakt door ECM
```

```

gamma_R = 5           #Rac feedback aan ECM voor meer contact
gamma_rho = 10        #Rho feedback aan ECM voor minder contact
gamma_E = 4           #ECM feedback aan Rho om samen te trekken

k_R = 10              #Schalingsfactor in functie van ECM
k_E = 2               #Standaard activatiesnelheid van Rho

N = 30                #Aantal delen warin de cel wordt opgedeeld
L = 3                 #Diameter van cel
h = L/N               #Diameter van stukje cel
p_arr = np.arange(h/2, L, h) #Lijst van stukjes cel

D = 0.1               #Diffusiesnelheidscoëfficiënt voor de actieve vorm
                       #van Rac en Rho
D_I = 1               #Diffusiesnelheidscoëfficiënt voor de inactieve vorm
                       #van Rac en Rho

E_t = 100             #Maximale grootte van contact met ECM
k_0 = math.exp(-7.78) #Sterkte waarmee de integrin zich ontbindt van het ECM
                       #bij slip-binding
k_0_c = math.exp(4.02) #Sterkte waarmee de integrin zich ontbindt van het ECM
                       #bij catch-binding
E_s = 100             #Contact met ECM voor schaling
p_s = 0.08            #Schaalfactor van kracht F
beta_R = 1000         #Uittrekkende kracht van Rac
beta_rho = 1600       #Samentrekkende kracht van Rho

return delta, epsilon, n, b_R, R_T, rho_T, R_0, rho_0, E_0, gamma_R, gamma_rho,
gamma_E, k_R, k_E, N, L, h, p_arr, D, D_I, E_t, k_0, k_0_c, E_s, p_s, beta_R, beta_rho

```

'modeldeelCS' is een functie dat parameters A_R , A_ρ , B_E en L_E berekent voor het Catch-Slip model. B_E en L_E zijn termen die in Holmes et al. (2017) gebruikt worden en in de scriptie respectievelijk gegeven zijn door symbolen a en d zoals in Rens & Edelstein-Keshet (2021).

```

def modeldeelCS(n, b_R, R, rho, E, R_0, rho_0, E_0, gamma_R, gamma_rho, gamma_E,
k_R, k_E, E_t, k_0, k_0_c, beta_R, beta_rho, p_s, E_s):
    A_R = b_R / (1 + rho**n)
    b_rho = k_E + gamma_E * (E**n / (E_0**n + E**n))
    A_rho = b_rho / (1 + R**n)
    B_E = k_R * (E_t - E)
    F = max(0, beta_rho * (rho/(1+rho)) - beta_R * (R/(1+R)))
    L_E = k_0 * math.exp(F/(p_s*(E+E_s))) + k_0_c * math.exp(-F/(p_s*(E+E_s)))

    return np.float32(A_R), np.float32(A_rho), np.float32(B_E), np.float32(L_E)

```

'modelform1D' is een functie dat voor elke tijdstap de concentraties (in)actieve Rac en Rho en het contact met het ECM berekent voor het model met diffusie met behulp van de Voorwaartse Euler methode en de Centrale Differentiebenadering (met Neumann randvoorwaarden). De letter 'v' voor een sommige al bekende parameters in de functie hieronder geeft aan dat deze parameter nu een vector is.

```

def modelform1D(cor_arr, i, t_arr, t, dt, R, rho, E, R_I, rho_I, R_0, rho_0,
E_0, N, h, n, delta, epsilon, D, D_I, vA_R, vA_rho, vB_E, vL_E):

#Voorwaartse Euler Methode met Centrale Differentiebenadering (Neumann Randvoorwaarden)

```

```

for j in range(N):
    if j == 0:
        diff_R = np.float32((1/h**2)*(-R[j] + R[j+1]))
        diff_rho = np.float32((1/h**2)*(-rho[j] + rho[j+1]))
        diff_R_I = np.float32((1/h**2)*(-R_I[j] + R_I[j+1]))
        diff_rho_I = np.float32((1/h**2)*(-rho_I[j] + rho_I[j+1]))
    elif j == N-1:
        diff_R = np.float32((1/h**2)*(R[j-1] - R[j]))
        diff_rho = np.float32((1/h**2)*(rho[j-1] - rho[j]))
        diff_R_I = np.float32((1/h**2)*(R_I[j-1] - R_I[j]))
        diff_rho_I = np.float32((1/h**2)*(rho_I[j-1] - rho_I[j]))

    else:
        diff_R = np.float32((1/h**2)*(R[j-1] - 2*R[j] + R[j+1]))
        diff_rho = np.float32((1/h**2)*(rho[j-1] - 2*rho[j] + rho[j+1]))
        diff_R_I = np.float32((1/h**2)*(R_I[j-1] - 2*R_I[j] + R_I[j+1]))
        diff_rho_I = np.float32((1/h**2)*(rho_I[j-1] - 2*rho_I[j] + rho_I[j+1]))

    dRdt = np.float32(vA_R[j] * R_I[j] - delta * R[j] + D*diff_R)
    drhodt = np.float32(vA_rho[j] * rho_I[j] - delta * rho[j] + D*diff_rho)
    dEdt = np.float32(epsilon * (vB_E[j] - vL_E[j] * E[j]))
    dR_Idt = np.float32(-vA_R[j] * R_I[j] + delta * R[j] + D_I*diff_R_I)
    drho_Idt = np.float32(-vA_rho[j] * rho_I[j] + delta * rho[j] + D_I*diff_rho_I)

    cor_arr[0, i, j] = max(np.float32(R[j] + dt * dRdt), 0)
    cor_arr[1, i, j] = max(np.float32(rho[j] + dt * drhodt), 0)
    cor_arr[2, i, j] = max(np.float32(E[j] + dt * dEdt), 0)
    cor_arr[3, i, j] = max(np.float32(R_I[j] + dt * dR_Idt), 0)
    cor_arr[4, i, j] = max(np.float32(rho_I[j] + dt * drho_Idt), 0)

t_arr[i] = round(t + dt, 5)

return cor_arr, t_arr

```

'EulersystCELSpace1D_ST' is een functie dat voor elke tijdstap de concentraties (in)actieve Rac en Rho en het contact met het ECM berekent voor het model met diffusie met behulp van de Voorwaartse Euler methode en de Centrale Differentiebenadering (met Neumann randvoorwaarden). De letter 'v' voor een sommige al bekende parameters in de functie hieronder geeft aan dat deze parameter nu een vector is.

```

def EulersystCELSpace1D_ST(t_begin, t_eind, dt, N, h, L, p_arr, delta, epsilon, n,
    b_R, R_T, rho_T, R_0, rho_0, E_0, gamma_R, gamma_rho, gamma_E, k_R, k_rho, k_E, D, D_I):

    n_steps = int(round((t_eind-t_begin)/dt))
    cor_arr, t_arr = np.zeros((5,n_steps+1, N)), np.zeros(n_steps+1)

    #Beginwaarden
    t_arr[0] = t_begin

    x=-1
    for j in p_arr:
        x += 1
        if j <= 0.3:
            cor_arr[0,0,x] = 4
        else:
            cor_arr[0,0,x] = 0

```

```

cor_arr[1,0] = 0
cor_arr[2,0] = 0
cor_arr[3,0] = 1.5
cor_arr[4,0] = 1.5

for i in range(1,n_steps+1):
    #Variabelen
    R, rho, E = cor_arr[0,i-1], cor_arr[1,i-1], cor_arr[4,i-1]
    R_I, rho_I = cor_arr[2,i-1], cor_arr[3,i-1]
    t = t_arr[i-1]
    vA_R, vA_rho, vB_E, vL_E = modeldeelST(n, b_R, R, rho, E, R_0, rho_0, E_0,
    gamma_R, gamma_rho, gamma_E, k_R, k_rho, k_E)

    #Voorwaartse Euler en centrale differentiebenadering (Neumann Randvoorwaarden)
    cor_arr, t_arr = modelform1D(cor_arr, i, t_arr, t, dt, R, rho, E, R_I, rho_I,
    R_0, rho_0, E_0, N, h, n, delta, epsilon, D, D_I, vA_R, vA_rho, vB_E, vL_E)

return cor_arr, t_arr

```

'EulersystCELSpace1D_ST_Topo' is een functie dat voor elke tijdstap de concentraties (in)actieve Rac en Rho en het contact met het ECM berekent voor de topotaxis versie van het model met diffusie met behulp van de Voorwaartse Euler methode en de Centrale Differentiebenadering (met Neumann randvoorwaarden). De letter 'v' voor een sommige al bekende parameters in de functie hieronder geeft aan dat deze parameter nu een vector is.

```

def EulersystCELSpace1D_ST_Topo(t_begin, t_eind, dt, N, h, L, p_arr, delta, epsilon, n,
R_T, rho_T, R_0, rho_0, E_0, gamma_R, gamma_rho, gamma_E, vk_R, k_rho, k_E,
k_ER, gamma_ER, E_0_R, D, D_I):

n_steps = int(round((t_eind-t_begin)/dt))
cor_arr, t_arr = np.zeros((5,n_steps+1, N)), np.zeros(n_steps+1)

#Beginwaarden
t_arr[0] = t_begin

x=-1
for j in p_arr:
    x += 1
    if j <= 0.3:
        cor_arr[0,0,x] = 4
    else:
        cor_arr[0,0,x] = 0

cor_arr[1,0] = 0
cor_arr[2,0] = 0
cor_arr[3,0] = 1.5
cor_arr[4,0] = 1.5

for i in range(1,n_steps+1):
    #Variabelen
    R, rho, E = cor_arr[0,i-1], cor_arr[1,i-1], cor_arr[4,i-1]
    R_I, rho_I = cor_arr[2,i-1], cor_arr[3,i-1]
    t = t_arr[i-1]

```

```

vA_R, vA_rho, vB_E, vL_E = modeldeel_topoST(n, R, rho, E, R_0, rho_0, E_0,
gamma_R, gamma_rho, gamma_E, vk_R, k_rho, k_E, k_ER, gamma_ER, E_0_R)

#Voorwaartse Euler en centrale differentiebenadering (Neumann Randvoorwaarden)
cor_arr, t_arr = modelform1D(cor_arr, i, t_arr, t, dt, R, rho, E, R_I, rho_I,
R_0, rho_0, E_0, N, h, n, delta, epsilon, D, D_I, vA_R, vA_rho, vB_E, vL_E)

return cor_arr, t_arr

```

'EulersystCELSpace1D_ST_Topo' is een functie dat voor elke tijdstap de concentraties (in)actieve Rac en Rho en het contact met het ECM berekent voor het Catch-Slip model met behulp van de Voorwaartse Euler methode en de Centrale Differentiebenadering (met Neumann randvoorwaarden). De letter 'v' voor een sommige al bekende parameters in de functie hieronder geeft aan dat deze parameter nu een vector is.

```

def EulersystCELSpace1D_CS(t_begin, t_eind, dt, N, h, L, p_arr, delta,
epsilon, n,
b_R, R_T, rho_T, R_0, rho_0, E_0, gamma_R, gamma_rho, gamma_E, k_R, k_rho, k_E,
D, D_I, E_t = 100, k_0 = math.exp(-7.78), k_0_c = math.exp(4.02),
beta_R = 1000,
beta_rho = 1600, p_s = 0.08, E_s = 100):

n_steps = int(round((t_eind-t_begin)/dt))
cor_arr, t_arr = np.zeros((5,n_steps+1, N)), np.zeros(n_steps+1)

#Beginwaarden
t_arr[0] = t_begin

x=-1
for j in p_arr:
    x += 1
    if j <= 0.3:
        cor_arr[0,0,x] = 4
    else:
        cor_arr[0,0,x] = 0

cor_arr[1,0] = 0
cor_arr[2,0] = 0
cor_arr[3,0] = 1.5
cor_arr[4,0] = 1.5

for i in range(1,n_steps+1):
    #Variabelen
    R, rho, E = cor_arr[0,i-1], cor_arr[1,i-1], cor_arr[4,i-1]
    R_I, rho_I = cor_arr[2,i-1], cor_arr[3,i-1]
    t = t_arr[i-1]
    vA_R, vA_rho, vB_E, vL_E = modeldeelCS(n, b_R, R, rho, E, R_0, rho_0, E_0,
gamma_R, gamma_rho, gamma_E, k_R, k_E, E_t, k_0, k_0_c, beta_R, beta_rho, p_s, E_s)

    #Voorwaartse Euler en centrale differentiebenadering (Neumann Randvoorwaarden)
    cor_arr, t_arr = modelform1D(cor_arr, i, t_arr, t, dt, R, rho, E, R_I, rho_I,
R_0, rho_0, E_0, N, h, n, delta, epsilon, D, D_I, vA_R, vA_rho, vB_E, vL_E)

return cor_arr, t_arr

```


Bibliografie

- [1] Trepap, X. Chen, Z. Jacobson, K. (2012). Cell Migration. *Comprehensive Physiology*, 2(4), 2369-2392 <https://doi-org.tudelft.idm.oclc.org/10.1002/cphy.c110012>
- [2] Holmes, W. R., et al. (2017). A mathematical model coupling polarity signaling to cell adhesion explains diverse cell migration patterns. *PLoS Comput Biol*, 13(5), 1- 22. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005524>
- [3] Novikovat, E.A. & Storm, C. (2013). Contractile Fibers and Catch-Bond Clusters: a Biological Force Sensor? *Biophysical Journal* 105(6), 1336-1345. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.07.039>
- [4] Park, J., et al. (2016). Directed migration of cancer cells guided by the graded texture of the underlying matrix. *Nature Materials*. <http://dx.doi.org/10.1038/nmat4586>
- [5] Park, J., et al. (2017). Mechanochemical feedback underlies coexistence of qualitatively distinct cell polarity patterns within diverse cell populations. *PNAS*, 114(28), E5750-E5759. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1700054114>
- [6] Mori, Y., Jilkine, A. & Edelstein-Keshet, L. (2008). Wave-Pinning and Cell polarity from a Bistable Refraction-Diffusion System. *Biophysical Journal*, 94(9), 3684-3697. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.120824>
- [7] Rens, E. G., Edelstein-Keshet, L. (2021). Cellular tango: How extracellular matrix adhesion choreographs Rac-Rho signaling and cell movement. Cornell University. <https://arxiv.org/abs/2104.09182>
- [8] Alles over DNA. (2017). Cytoskelet. Geraadpleegd op 19 juli 2021, van <https://www.allesoverdna.nl/kennisbank/cytoskelet/>
- [9] Van Kan, J., et al. (2019). *Numerical Methods for Partial Differential Equations*. Delft Academic Press / VSSD.