

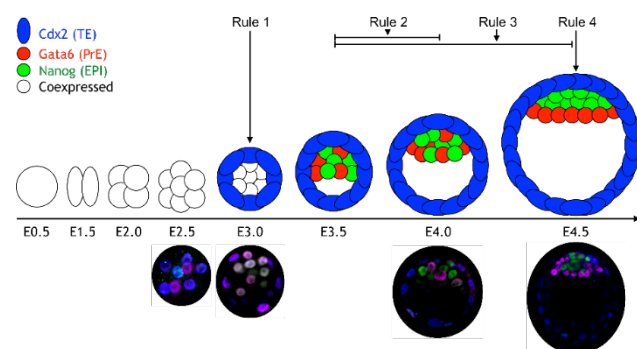
2015 Highlights (DK)

StemPhys CoE startede i april 2015 og er et banebrydende samarbejde mellem stamcelle biologer og fysikere, med det formål at forøge vores forståelse af de fundamentale mekanismer, som er afgørende for stamcellers differentiering. Stamceller kan differentiere til en virkårlig specialiseret celle i en organisme, de kan betragtes som kroppens reservedelslager og har enormt potentiale for regenerativ medicin. Men for at kunne udnytte stamcellernes potentiale er det nødvendigt, at vi lærer at forstå, eller kontrollere, differentieringsmekanismerne og beslutningsprocesserne.

Lever celle differentiering og organ udvikling et fokus område for StemPhys, specielt er vi interesserede i organ udvikling samt regenerative mekanismer. I en StemPhys PNAS publikation fra 2015 (Leijnse et al., 2015) blev det påvist, at aktin via en dynamisk spiralerende struktur er en væsentlig fremdriftsmekanisme i cellulære filopodia. Dette resultat er vigtigt for udviklingen af leveren, fordi endnu upublicerede StemPhys resultater indikerer, at dynamiske lever progenitorceller netop bevæger sig i organismen via sådanne filopodier, som således er vigtige for korrekt positionering af de indre organer.

En hjørnesten i StemPhys er samarbejdet mellem eksperimenter og teoretikere. En del af dette samarbejde er inspireret af en artikel i Cell Reports (Hamilton and Brickman, 2014), som viste hvordan varigheden af Map Kinase/Erk signalering korrelerer med progressive forandringer i det embryoniske stam celle (ESC) transkriptom. Et fokus for modeleringsarbejdet er at forstå mekanismerne i dette netværk, og hvordan netværket regulerer ESCs beslutning om at gå fra den pluripotente tilstand og danne endodermale celler. Et andet StemPhys studie, som er vigtigt for StemPhys aktiviteterne, blev publiceret i PLOS Biology i 2015 (Kim et al., 2015). I dette studie brugtes billedoptagelser af levende celler til at følge dynamikken i deres udvikling, hvor vi påviste en stokastisk omdannelse fra pankreatiske progenitorceller til endokrine celler. Disse eksperimentelle resultater danner grundlag for matematisk modelering af pankreatisk udvikling.

Et foster udvikles på dynamisk og selvorganiserende facon (Morgani og Brickman 2015). Normal fosterudvikling starter med befrugtning, og pattedyr er i stand to at danne normale fostre, selv hvis man fjerner celler fra de tidligste stadier, eller hvis man halverer eller re-kombinerer celler. For at forstå denne udvikling og genopretning har vi opstillet en ny teoretisk model, hvori der er implementeret et sæt af udviklingsregler. Med kun fire simple regler kan modellen genskabe udviklingen korrekt, også efter eventuel



Figur 1: Tidlig foster udvikling. Den øvre del illustrerer vores model, som baserer sig på 4 simple regler. Den nedre del viser billeder fra foster udvikling.

cellemanipulation. Modellen bekræfter også eksperimentelle resultater, som viser, at apoptose af fejlplacerede celler bruges som fejl-retnings mekanisme.

Ved hjælp af optiske pincetter har vi også foretaget mekaniske undersøgelser af ESCs. Vi havde en hypotese om, at de mekaniske egenskaber af stamceller ville ændre sig gennem differentiering, og denne hypotese er blevet bekræftet; vi har vist, at endodermale celler (røde på fig. 1) er signifikant mere elastiske en epiblast celler (grønne på fig. 1), og dermed er det sandsynligt, at cellernes mekaniske egenskaber spiller en rolle i segregering og udviklings processen. Endvidere undersøges lige nu, om tilstedeværelsen af en celle's cytoskelet har indflydelse på regulering og dermed på differentieringsprocessen.