

DOCTORAL CANDIDATE: Karoline Horgmo Jæger
DEGREE: Philosophiae Doctor
FACULTY: The Faculty of Mathematics and Natural Sciences
DEPARTMENT: Department of Informatics
AREA OF EXPERTISE: Scientific Computing
SUPERVISORS: Aslak Tveito, Mary M. Maleckar,
Tuomo M. Mäki-Marttunen
DATE OF DISPUTATION: 2nd of July 2019

DISSERTATION TITLE: *Cell-Based Mathematical Models of Small
Collections of Excitable Cells*

English version:

Mathematical models are routinely used to represent complex phenomena both in science and engineering. In combination with powerful computers, the models have provided insight in fields like physics, chemistry and astronomy. Over the past 60 years, this modelling tradition has also been applied to biology and medicine. One particularly active field of research has been to understand the dynamics of excitable cells with emphasis on neurons and cardiac cells. The models have provided new and important insight into how such cells, and collections of such cells, work and interact.

The models of neurons and cardiac cells tend to be computationally very demanding and have therefore given rise to numerous challenges in scientific computing. In the present thesis, a new class of models that more accurately represent individual cells is studied. Earlier models have applied homogenization in order to enable analysis of cell tissue. This approach is reasonable when only coarse models can be studied. But as the available computing power continues to grow, it has become increasingly clear that the homogenous models will eventually be replaced by models where every individual cell is represented. However, these models become extremely challenging from a computational point of view. In the thesis, a detailed model representing individual cells is applied to represent both neurons and cardiac cells. Methods of solution are investigated, and the model is used to analyze physiological processes. In particular, the model is applied to study the mechanisms underlying the conduction of electrical signals in cardiac tissue. Furthermore, a new method for investigating the uniqueness of parameters in models of the action potential is derived and analyzed.

The final part of the thesis considers a new method for improving the usefulness of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) for drug screening applications. The hiPSC-CMs hold great promise for improving present procedures for investigating new drugs' potentially dangerous side effects for cardiac cells. However, the usefulness of the hiPSC-CMs is limited by the relative immaturity of their physiological properties compared to those of the mature cardiac cells in the adult heart. In the method introduced in the thesis, a computational procedure is applied to identify drug effects from measurements of the membrane potential and intracellular (cytosolic) calcium concentration of hiPSC-CMs. Afterwards, a computational procedure is applied to estimate the corresponding drug effect for the mature cardiac cells in an adult human heart. The measurements of hiPSC-CMs are performed in microphysiological systems, and the data are provided by Departments of Bioengineering, Material Science and Engineering, University of California, Berkeley.

Norsk versjon:

Matematiske modeller blir ofte brukt for å beskrive kompliserte fenomener innen både naturvitenskap og ingeniørdisipliner. I kombinasjon med kraftige datamaskiner har modellene gitt innsikt i fagfelt som fysikk, kjemi og astronomi. De siste 60 årene har man også begynt å benytte seg av denne modelleringstradisjonen innen biologi og medisin. Et spesielt aktivt forskningsfelt har vært å forstå dynamikken til eksiterbare celler med hovedvekt på nevroner og hjerteceller. Modellene har gitt ny og viktig innsikt i hvordan slike celler, og samlinger av slike celler, fungerer og påvirker hverandre.

Modellene av nevroner og hjerteceller er ofte veldig krevende beregningsmessig og har derfor gitt opphav til en rekke utfordringer knyttet til naturvitenskapelige beregninger. I denne avhandlingen studeres en ny type modeller som representerer de individuelle cellene mer nøyaktig. Tidligere modeller har brukt homogenisering for å kunne gjennomføre analyse av cellevev, og denne metoden er fornuftig når man kun kan bruke grove modeller. Men etterhvert som beregningskapasiteten øker blir det mer og mer tydelig at de homogeniserte modellene etterhvert vil bli erstattet av modeller der hver enkelt celle er representert. På den annen side er slike modeller ekstremt utfordrende beregningsmessig. I avhandlingen blir en detaljert modell som representerer individuelle celler brukt til å representere både nevroner og hjerteceller. Løsningsmetoder blir undersøkt, og modellen blir brukt til å analysere fysiologiske prosesser. Mer spesifikt blir modellen brukt til å studere hvordan elektriske signaler spres mellom hjerteceller. I tillegg blir en ny metode for å undersøke unikheten til parametere i modeller for aksjonspotensialet utledet og analysert.

Den siste delen av avhandlingen tar for seg en ny metode for å forbedre nyttigheten av hjerteceller utledet fra menneskelige induserte pluripotente stamceller (human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, hiPSC-CMs) til bruk for utprøving av nye medisiner. Disse cellene har stort potensiale for å forbedre nåværende prosedyrer for å undersøke nye medisiners potensielt farlige bivirkninger på hjerteceller. Men nyttigheten til cellene er begrenset av at de fysiologiske egenskapene til disse cellene er relativt umodne sammenlignet med egenskapene til de modne hjertecellene i et voksent hjerte. I metoden som blir introdusert i avhandlingen blir en matematisk prosedyre brukt til å identifisere effekten av en medisin fra optiske målinger av membranpotensialet og den intracellulære (cytosoliske) kalsiumkonsentrasjonen til hiPSC.CMs. Deretter blir en matematisk metode brukt til å estimere den tilsvarende medisineffekten for modne hjerteceller i et voksent hjerte. Målingene av hiPSC-CMs er gjort i mikrofysiologiske systemer ved Departments of Bioengineering, Material Science and Engineering, University of California, Berkeley.