

Hydra

Resting, Capturing, Ingesting

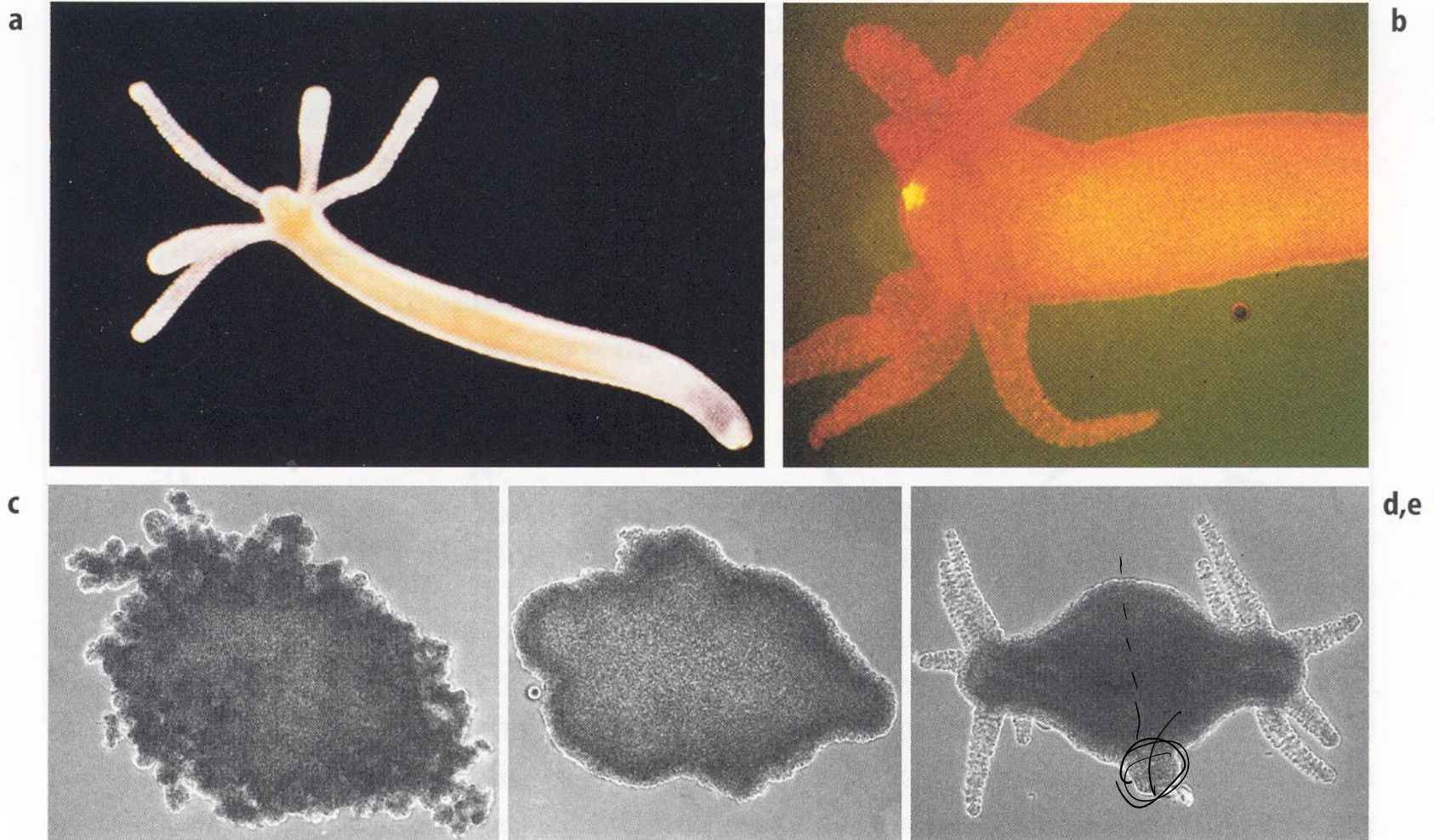
©Brian Matsumoto 2013

Budding
in *Hydra*

Hydra - Transplantation / Selforganization Experiments



Hydra - Transplantation / Selforganization Experiments



Examples for the pattern formation from homogeneous starting conditions. (a) the freshwater polyp Hydra. (b) The mouth opening acts as Organisator-Region can be marked with antibodies against specific neuronal cells. (c-e) Hydra tissue has the distinct ability to organize itself. Even after dissociation to the single cell level, can the cells recreate the full animal.

Hydra - Theoretical Models

Experimental finding:

Differentiation of head is controlled by two signalling substances: activator + inhibitor

Activator: hydrophobic Polypeptid (1124 Da)

- initiates head-specific growth / differentialization
- stimulates cell division
- triggers differentiation of neuronal cells
- is stored in nerve cells and can be secreted from them
- stimulates budding

Inhibitor: hydrophil (500 Da)

- inhibits secretion of activator and its own secretion (negative feedback loop)
- blocks development (slows down head formation)
- blocks Mitosis of specific cell types)

(see: Schaller, H.C. and H. Bodenmüller, *Isolation and amino acid sequence of a morphogenetic peptide from hydra*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1981. **78**: p. 7000-7003.; Kemmner, W. and H.C. Schaller, *Actions of head activator and head inhibitor during regeneration of hydra*. Differentiation, 1984. **26**: p. 91-96.)

Both Activator and Inhibitor decreases from head to foot

-> **Gradient of morphogenetic substance**

Analog for foot: independent activator-inhibitor system

Hydra - Theoretical Models

Aktivator + Inhibitor für Kopfbildung nehmen vom Kopf zum Fuß ab -> Gradient

Annahme:

Aktivator und Inhibitor existieren jeweils in 2 unterschiedlichen Formen:

als freie Moleküle ("free portions") oder in gebundener Form ("structure bound")

im Gleichgewicht sind Aktivator und Inhibitor an Quelle ("source") gebunden und inaktiv

bei Bedarf werden sie aus Quelle freigesetzt. Dabei ist Freisetzung umso höher, je größer Quelldichte ist

Freisetzung von Aktivator und Inhibitor werden durch freien Inhibitor gehemmt!

die Quelldichte für Aktivator / Inhibitor für Kopfbildung nimmt vom Kopf zum Fuß hin ab!

Kopf-Inhibitor: kleines hydrophiles Molekül -> wird stärker diffundieren als Kopf-Aktivator (hydrophobes Molekül, bleibt an Zellmembran kleben und ist deshalb in Diffusion gehemmt)

-> Aufstellung eines Aktivator-Inhibitor-Modells zur Gradienten-Bildung

(ähnlich wie das bereits am Anfang der Vorlesung wiederholte Modell)

Hydra - Theoretical Models

$$\frac{\partial a_H}{\partial t} = \frac{\mu_H \rho (a_H^2 + \rho_{0H})}{h_H} - \mu_H a_H + D_{aH} \frac{\partial^2 a_H}{\partial x^2}$$

$$\frac{\partial h_H}{\partial t} = \mu_H \rho a_H^2 - \mu_H h_H + D_{hH} \frac{\partial^2 h_H}{\partial x^2} + \rho_{1H}$$

a_H = Konzentration des (ungebundenen) Aktivators (Index H deutet an, daß es Aktivator für den Kopf ist)

h_H = Konzentration des (ungebundenen) Inhibitors

ρ = Quelldichte; ist Maß für gebunden Aktivator / Inhibitor - Moleküle, d.h. gibt Möglichkeit zur Freisetzung an

$\rho a_H^2/h_H$ gibt Produktionsrate des Kopf-Aktivators an;

proportional zur Quelldichte; d.h. nur bei genügend hoher Quelldichte wird Kopf-Aktivator gebildet
hängt quadratisch (nichtlinear!) von vorhandener Aktivator-Konzentration ab -> Autokatalyse

Freisetzung von Aktivator wird durch Inhibitor gehemmt (antiproportional zur Inhibitor-Konzentration)

ρa_H^2 gibt Produktionsrate des Kopf-Inhibitors an;

proportional zur Quelldichte; d.h. nur bei genügend hoher Quelldichte wird Kopf-Inhibitor gebildet
hängt quadratisch (nichtlinear!) von vorhandener Aktivator-Konzentration ab

ρ_{0H}, ρ_{1H} gibt die konstante Grundproduktion von Aktivator / Inhibitor an

$-\mu_H, -\mu_H$ gibt Zerfallsrate von Aktivator / Inhibitor an (zeitlich exponentieller Zerfall mit festgelegter Lebensdauer)

$D_{aH} \ll D_{hH}$ gibt Diffusionskonstanten an

wie bereits in Vorlesung über Musterbildung besprochen reicht dieses Modell um ein spontanes Muster auszubilden:

d.h. durch Fluktuationen ausgelöst kann in einer Zellverteilung ein Bereich mit konstant erhöhter Aktivatorkonzentration (= Kopf) gebildet werden
wenn Ausdehnung der Zellverteilung klein gegen Diffusionslänge des Inhibitors -> nur ein Kopf! (sonst mehrer Köpfe analog zu Streifenmuster)

Hydra - Theoretical Models

in Analogie: Aktivator - Inhibitor System für Kopf- und Fußbildung

$$\begin{array}{l}
 \frac{\partial a_H}{\partial t} = \frac{\mu_H \rho (a_H^2 + \rho_{0H})}{h_H} - \mu_H a_H + D_{aH} \frac{\partial^2 a_H}{\partial x^2} \\
 \frac{\partial h_H}{\partial t} = \mu_H \rho a_H^2 - \mu_H h_H + D_{hH} \frac{\partial^2 h_H}{\partial x^2} + \rho_{1H} \\
 \text{Kopf (H)} \\
 \hline
 \frac{\partial a_F}{\partial t} = \frac{\mu_F (a_F^2 + \rho_{0F})}{\rho h_F} - \mu_F a_F + D_{aF} \frac{\partial^2 a_F}{\partial x^2} \\
 \frac{\partial h_F}{\partial t} = \frac{\mu_F a_F^2}{\rho} - \mu_F h_F + D_{hF} \frac{\partial^2 h_F}{\partial x^2} + \rho_{1F} \\
 \text{Fuß (F)} \\
 \hline
 \end{array}$$

wie kann beschrieben werden, daß sich Kopf und Fuß an gegenüberliegenden Seiten ausbilden?

-> Steuerung über Quelledichte ρ

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \mu_\rho a_H - \mu_\rho \rho - \gamma \rho a_F + \rho_{0\rho} + D_\rho \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2}$$

nimmt dort zu, wo viel Kopf-Aktivator a_H ist und dort ab, wo viel Fuß-Aktivator a_F ist

Kopfaktivator und -inhibitor: $\propto \rho$, Fußaktivator und -inhibitor $\propto 1/\rho$

-> Rückkopplung! Ausbildung eines Positionswertes, der Lage auf der Kopf-Fuß-Achse (Polarisation) angibt:

Kopf: hohe Quelledichte -> Fähigkeit zur Kopfaktivator Freisetzung hoch, Fähigkeit zur Fußaktivator Freisetzung niedrig

Fuß: niedrige Quelledichte -> Fähigkeit zur Kopfaktivator Freisetzung niedrig, Fähigkeit zur Fußaktivator Freisetzung hoch

-> Quelledichte legt fest, wo Kopf und wo Fuß gebildet wird (an entgegengesetzten Enden);

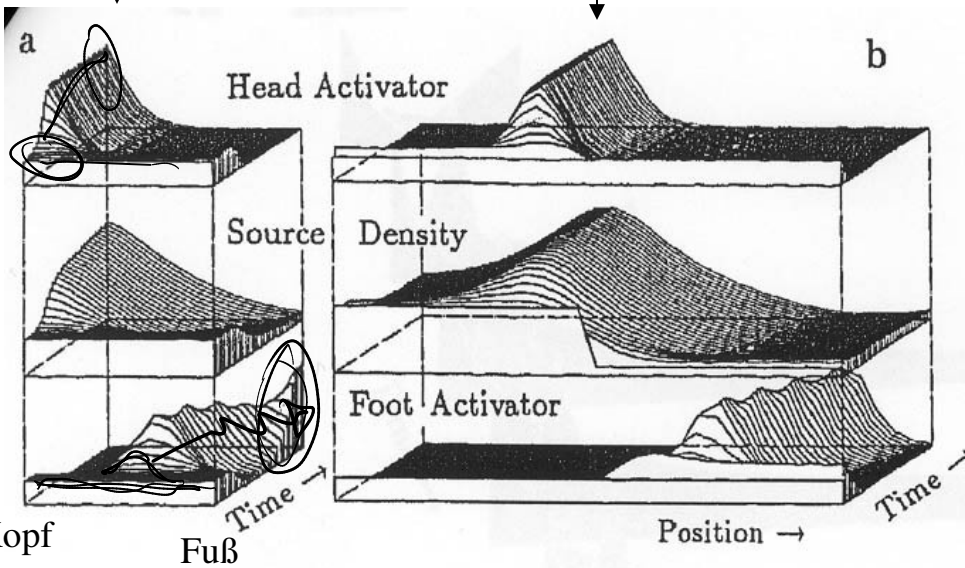
Quelledichte definiert Polarität !!

entnommen aus: Meinhardt, H., *A model of biological pattern formation of hypostome, tentacles and foot in Hydra: how to form structures close to each other, how to form them at a distance*. Developmental Biology, 1993. **157**: p. 321-333.

Hydra - Theoretical Models

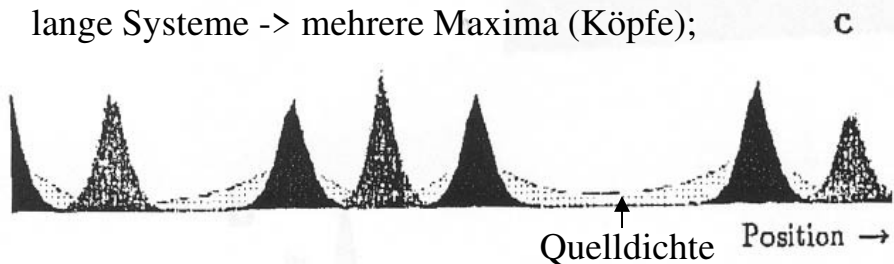
isotropes System am Anfang -> durch lokale Fluktuationen ausgelöst und durch diffusives Aktivator-Inhibitor System für Kopf und Fuß stabilisiert bilden sich Kopf und Fuß an getrennten Enden

Transplantationsexperiment: Zusammensetzung zweier Stücke mit unterschiedlicher Quelldichte
-> Polarität bleibt erhalten, Kopf und Fuß bilden sich wieder an entgegengesetzten Enden



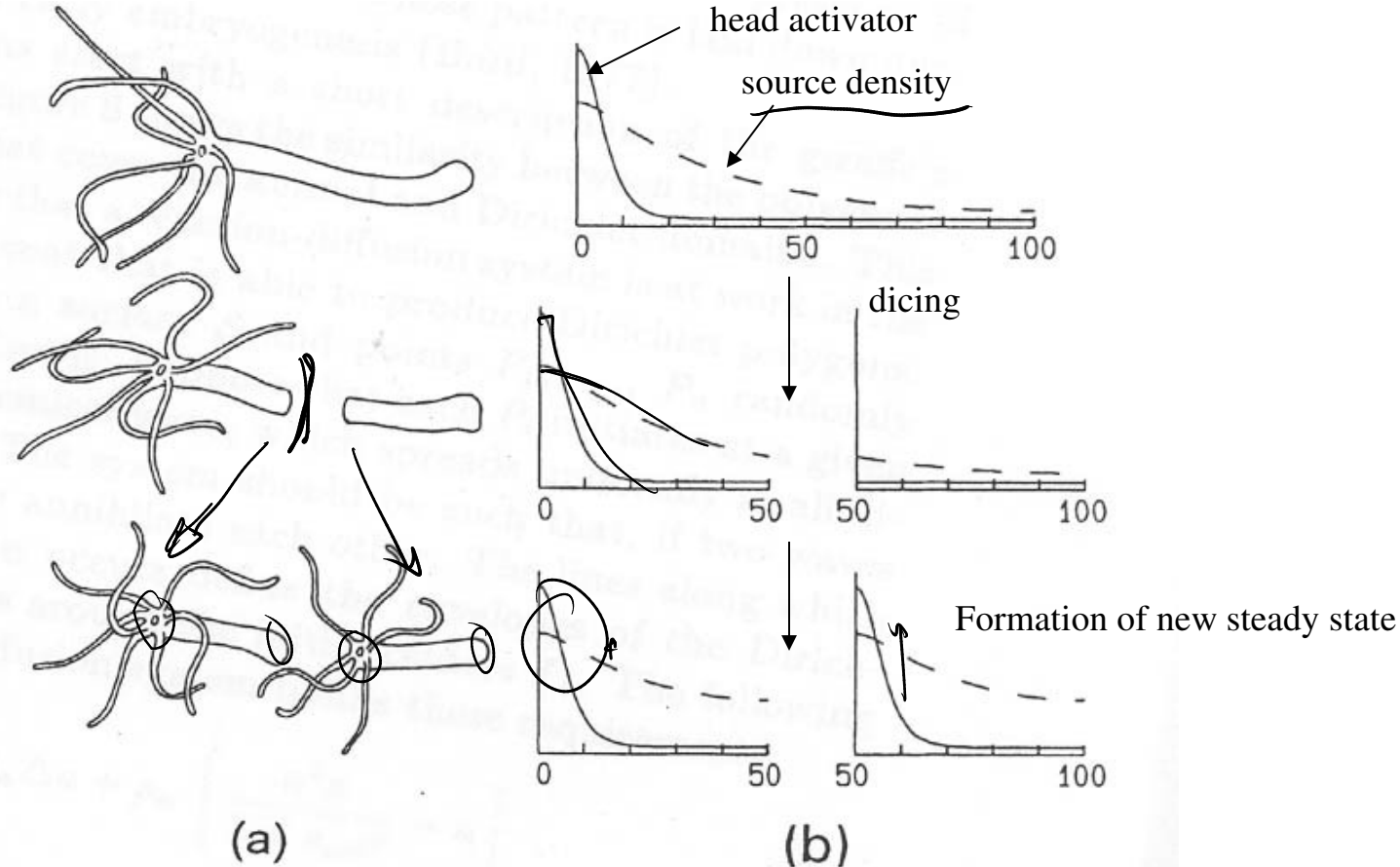
Formation of two organizing regions at opposite positions: the head and the foot system. Assumed are two activator-inhibitor systems that are coupled via the source density. The head activator increases the source density and appears preferentially in a region of high source density. The foot system has the opposite behavior. Simulations in a linear array of cells. (a) In a small field, the maxima appear at opposite poles. Note that the foot activator appears initially closer to the head maximum but becomes shifted away due to the increasing steepness of the source density gradient. (b) If a jump in the source density exists, both activators appear close to this jump at the corresponding sides. Such a situation can be created in transplantation experiments. (c) In a large field, maxima of the head (black) and foot activator (gray) appear at several positions. Like maxima maintain a distance from one another (a general property of activator-inhibitor systems) while unlike maxima maintain a certain minimum distance because they require high or low source density (light gray), respectively.

lange Systeme -> mehrere Maxima (Köpfe);



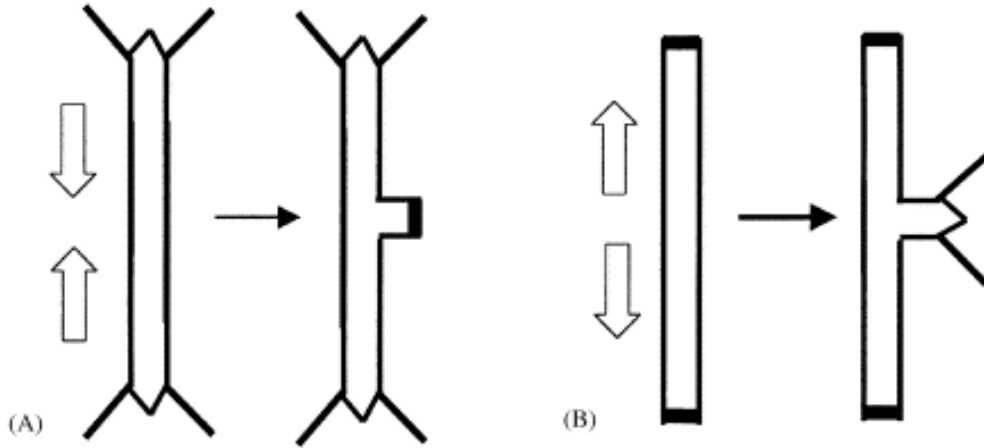
entnommen aus: Meinhardt, H., *A model of biological pattern formation of hypostome, tentacles and foot in Hydra: how to form structures close to each other, how to form them at a distance*. *Developmental Biology*, 1993. **157**: p. 321-333.

Hydra - Theoretical Models



Regeneration with maintained polarity. (a) After cutting, fragments of Hydra regenerate. The original apical-basal polarity is maintained. (b) Model: The abscissa gives, in percent of the full length, the position along the body axis. The inhibitor is assumed to have a feedback on the source density b (dashed curve) which describes the general ability of the cells to perform the autocatalysis. This source density, having a long time constant, does not change very much during regeneration of the activator-inhibitor pattern. Regions closer to the original head have an advantage in the competition for head formation, and the new maximum of the activator a (solid curve) is reliably triggered in the region that was originally closest to the apical side.

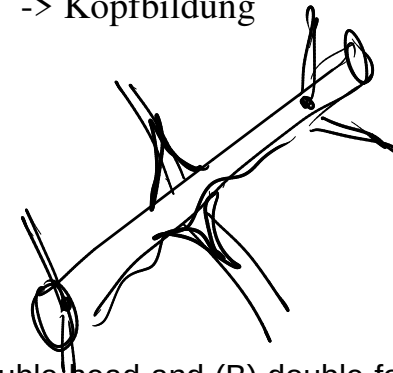
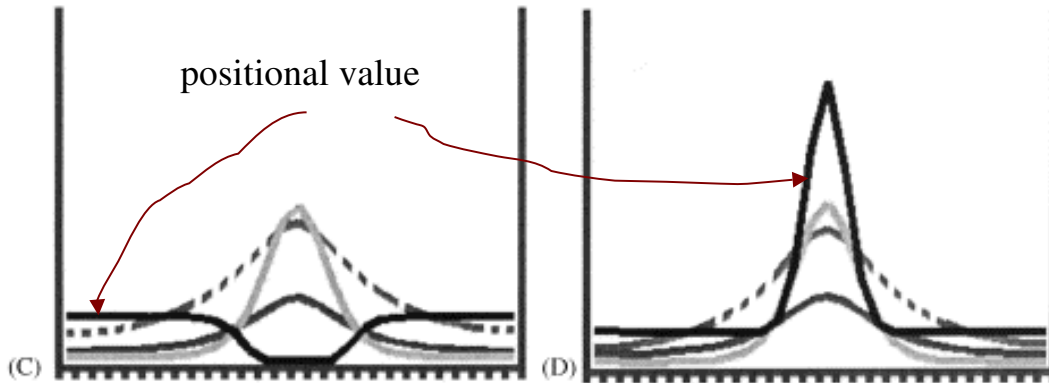
Hydra - Theoretical Models



Modell beschreibt Experimente korrekt in denen zwei Tiere in der Mitte auseinander geschnitten und dann jeweils die unteren und oberen Teile zusammengesetzt werden:

(A) Positionswert sinkt an der Schnittstelle
-> Fußbildung

(B) Positionswert steigt an der Schnittstelle
-> Kopfbildung



Head and foot formation at the graft junction of mirror-image transplants. (A) Double head and (B) double foot transplants obtained by rejoining parts of adult animals sectioned at about the middle of their body column. Double head transplants form a foot, double foot transplants form a head. In both simulations (C, D) the positional value is elevated from that present in the budding region to a higher one. (C) The simulation represents the double head transplant: In the centre the level of inhibitor C is increased due to import from the surroundings. In the simulation this is achieved by decreasing the removal rate of inhibitor C. (An import of inhibitor B from both apical ends is ignored. It is obvious that in case the concentration of B is too high, autocatalysis will not start.) (D) In order to simulate the double foot transplants, the concentration of inhibitor C has to be lowered in the centre. This is achieved by increasing the removal rate of C, r_c .