

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Instituto de Física  
Trabalho de Conclusão de Curso

**Método Numérico para a Solução da Equação da  
Difusão em Redes Quadradas Aplicado a  
Migração Celular**

Trabalho de Conclusão de curso

Luís Gustavo Lang Gaiato

Porto Alegre, RS  
2024

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Instituto de Física  
Trabalho de Conclusão de Curso

# **Método Numérico para a Solução da Equação da Difusão em Redes Quadradas Aplicado a Migração Celular**

**Luís Gustavo Lang Gaiato**

Trabalho de Conclusão de curso apresentado como  
requisito parcial para obtenção do título de Bacharel  
em Física.

**Orientador:**  
Prof.<sup>a</sup> Rita M. C. de Almeida, D.Sc.

**Porto Alegre, RS  
2024**



Lang, Luis Gustavo Gaiato

Método Numérico para a Solução da Equação da Difusão em  
Redes Quadradas Aplicado a Migração Celular / Luís Gustavo Lang  
Gaiato. -- 2024.

59 f.

Orientador: Rita M. C. de Almeida, D.Sc.

Trabalho (Conclusão de curso) - Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul. Instituto de Física, Porto Alegre, BR-RS,  
2024.

Migração Celular, Equação de Langevin, Difusão, Modelo  
Anisotrópico de Migração, Matéria Ativa, Vetor de Polarização,  
Dinâmica Celular, Simulação, Ornstein-Uhlenbeck, Equação da  
Continuidade. I. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.  
Instituto de Física. II. Título.

# Agradecimentos

Em primeiro lugar, eu gostaria de agradecer à minha mãe, Lucimar Teresinha Lang Gaiato, cujo apoio incondicional e amor constante constituíram a base emocional que sustentou cada etapa desta jornada acadêmica. Seu incentivo, sabedoria e resiliência foram uma fonte de inspiração constante.

Ao meu pai, Luís Carlos Gaiato, dirijo palavras de apreço pelo seu exemplo de determinação, ética e responsabilidade. Sua influência positiva moldou meu entendimento sobre o comprometimento com o trabalho e a importância da busca incessante pelo conhecimento. Agradeço por sua orientação e pelo apoio incansável, elementos fundamentais que me impulsionaram nessa trajetória.

Minha expressão de gratidão se estende também à minha orientadora, Professora Rita Maria Cunha de Almeida, sua competência profissional, dedicação à pesquisa e paixão pela Física foram elementos determinantes para a qualidade deste trabalho. As discussões reflexivas, sugestões e avaliações críticas proporcionaram uma riqueza adicional a meu desenvolvimento como pesquisador e na minha formação como físico. Assim como minha orientadora, não posso deixar de agradecer ao meu (quase) coorientador Guilherme Shoiti Yoshimatsu Giardini, que me ajudou durante todo meu período como bolsista no grupo e, principalmente, com a elaboração do trabalho e na construção deste método computacional; tenho certeza que nada disso seria possível sem a sua ajuda.

Agradeço também a professora Tânia Mara Pizzolato e toda equipe do Laboratório de Química Analítica Ambiental (LQAA-UFRGS), que me acolheram desde a primeira semana de ingresso na universidade. Suas contribuições para o meu crescimento acadêmico e como futuro pesquisador, através de todo aprendizado e troca de experiências, são muito importantes para mim.

Aos professores do curso, expresso meu reconhecimento pela qualidade do ensino proporcionado e dedicação ao trabalho, atributos que certamente enriqueceram minha formação acadêmica. Cada disciplina contribuiu para a construção

de uma base sólida de conhecimento e para o desenvolvimento das competências necessárias à elaboração deste trabalho e para outros que virão.

Não posso deixar de agradecer aos colegas de turma, amigos e outros familiares que, de maneiras diversas, contribuíram para este percurso. Seja por debates enriquecedores ou simples gestos de apoio, cada um teve um papel fundamental na minha jornada acadêmica.

Em particular, a grandes amigos que eu fiz e pessoas que conheci; como minha parceira de bancada e laboratório Clara Viana Miranda e minha quase mestrandia Nathália Henrich Correia, que me ensinaram, além de um pouco de química, a como aproveitar a vida universitária. E também, a uma das pessoas que eu mais gosto e mais me fizeram bem durante a graduação, deixando tudo mais leve e divertido além de me ajudar em tudo que fosse possível, meu amigo Victor Li.

Por fim, agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Pró Reitoria de Pesquisa (PROPESQ-UFRGS) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) pelo auxílio na realização dos projetos.

# Resumo

A migração celular desempenha um papel fundamental em diversos processos biológicos e, portanto, compreender seu mecanismo e sua dinâmica é crucial para desvendar fenômenos complexos. O movimento celular pode ser tratado por meio da equação de Langevin para uma partícula browniana movendo-se em um líquido viscoso. Nesses modelos, a velocidade da célula é uma grandeza física bem definida, passível de ser medida com o protocolo usual onde velocidade é medida pela razão entre deslocamento e intervalo de tempo. No entanto, experimentos mostram um comportamento difusivo para curtos intervalos de tempo, impedindo a definição de uma velocidade instantânea, questionando a validade desse modelo. Recentemente um modelo anisotrópico de migração que recria essa dinâmica foi proposto ao considerar um vetor de polarização, que define uma orientação preferencial de migração ao longo do qual a velocidade instantânea é bem definida, descrita por uma equação de Langevin; e uma direção ortogonal à polarização na qual a célula descreve um movimento difusivo. A orientação do vetor polarização é uma variável adicional do modelo e é continuamente atualizada. Um algoritmo para simular essa nova dinâmica permite que efeitos de interação não resolvidos analiticamente, como exclusão de volume, sejam adicionados. Para isso, foi considerada uma equação da continuidade para a densidade de probabilidade de encontrar a célula em uma dada posição sobre um plano e com um dado vetor de polarização. A dinâmica da célula é diferente para as direções paralela e ortogonal à polarização. O espaço plano é considerado como uma rede quadrada. Os resultados mostram que o algoritmo consegue separar as dinâmicas, evitando erros numéricos quando a difusão é oblíqua à rede real. O método proposto é novo e, portanto, não existe na literatura. Dessa forma, o objetivo do trabalho é demonstrar sua viabilidade e suas vantagens quando aplicado nesse tipo de problema.

**Palavras-chave:** Migração Celular, Equação de Langevin, Difusão, Modelo Anisotrópico de Migração, Matéria Ativa, Vetor de Polarização, Dinâmica Celular, Simulação, Ornstein-Uhlenbeck, Equação da Continuidade

# Abstract

Molecular structure and dynamics of cell migration are fundamental to the understanding of the complex biological processes, hence, their mechanism and dynamics are crucial for unraveling complex biological phenomena. Cellular motion can be described by the Langevin equation for a brownian particle moving in a viscous liquid. In these models, cell velocity is a well-defined physical quantity, measurable through the standard protocol where velocity is determined by the ratio between displacement and time interval. However, experiments reveal a diffusive behavior for short time intervals, hindering the definition of an instantaneous velocity and questioning the validity of this model. Recently, an anisotropic migration model which recreates this dynamic was proposed by considering a polarization vector, defining a preferred migration orientation along which the instantaneous velocity is well defined, described by a Langevin equation; and a direction orthogonal to polarization, where the cell undergoes diffusive motion. The orientation of the polarization vector is an additional variable in the model and is continuously updated. An algorithm to simulate this new dynamic allows the inclusion of interaction, such as volume exclusion, that may not be exactly solvable. Here, a continuity equation for the probability density of finding the cell at a given position on a plane, with a given polarization vector was considered. The cell dynamics differ for directions parallel and orthogonal to polarization. The plane space is described as a square lattice. Our results demonstrate that the algorithm can separate the dynamics, avoiding numerical errors when the diffusion is oblique to the real lattice. This method is new and, therefore, does not exist in the literature. Thus, the objective is to demonstrate its feasibility and advantages when applied to this kind of problem.

**Keywords:** Cell Migration, Langevin Equation, Diffusion, Anisotropic Migration Model, Active Matter, Polarization Vector, Cellular Dynamics, Simulation, Ornstein-Uhlenbeck, Continuity Equation

# Sumário

|   |             |
|---|-------------|
| <b>Lista de Figuras</b>   | <b>ix</b>   |
| <b>Lista de Símbolos</b>  | <b>xiii</b> |
| <b>1 Introdução</b>   | <b>1</b>    |
| <b>2 Modelos Teóricos</b>   | <b>7</b>    |
| 2.1 O Modelo de Langevin . . . . .  | 7           |
| 2.2 O Modelo de Ornstein-Uhlenbeck Anisotrópico . . . . .                 | 11          |
| 2.3 O Modelo de Ornstein-Uhlenbeck Anisotrópico com <i>Bias</i> . . . . . | 14          |
| 2.3.1 Função Densidade de Probabilidade . . . . .                         | 16          |
| <b>3 Método Numérico</b>  | <b>18</b>   |
| 3.1 Problema Computacional . . . . .                                      | 18          |
| 3.2 O Algoritmo de Redes Virtuais . . . . .                               | 21          |
| 3.2.1 Rotinas . . . . .   | 23          |
| <b>4 Resultados e Discussão</b>   | <b>29</b>   |
| 4.1 Simulações da Migração de Célula Única . . . . .                      | 29          |
| 4.1.1 Distribuição da polarização . . . . .                               | 35          |
| 4.1.2 Deslocamento quadrático médio ( <i>MSD</i> ) . . . . .              | 37          |
| 4.2 Exclusão de Volume . . . . .  | 38          |
| <b>5 Conclusões e Perspectivas Futuras</b>                                | <b>40</b>   |
| 5.1 Conclusões . . . . .  | 40          |
| 5.2 Perspectivas Futuras . . . . .  | 41          |
| <b>Referências Bibliográficas</b>   | <b>42</b>   |

# Lista de Figuras

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Figura 1.1 | Ilustração do mecanismo de migração celular. Adaptado da referência (SCHWARTZ, 2013). Passo 1: Polimerização dos monômeros de actina no fronte da célula de forma a criar protruções de liderança. Passo 2: Formação de focos de adesão que se prendem ao substrato, desmonte de focos de adesão antigos e quebra dos filamentos de actina na parte de trás da célula. Passo 3: Movimentação do corpo celular para frente através da contração dos filamentos de actina pertencentes ao citoesqueleto. | 4  |
| Figura 2.1 | Gráfico Log-Log do MSD em função do intervalo de tempo $\Delta t$ para diferentes parâmetros de $D$ e $P$ de forma a mostrar os possíveis comportamentos do sistema. Os parâmetros do gráfico foram escolhidos de forma arbitrária para demonstrar as curvas com coeficientes de inclinação 1, que representam regimes difusivos, e 2 que mostram regimes balísticos (GIARDINI et al., 2023).  | 9  |
| Figura 2.2 | Representação de uma partícula que se move de acordo com um processo de Ornstein-Uhlenbeck, onde $v_{\parallel}(t)$ é a velocidade da célula na direção do eixo de polarização $\vec{p}(\cos(\theta(t)), \sin(\theta(t)))$ e em cada passo de tempo a velocidade inicial é projetada em na nova direção de polarização. Figura obtida de (de Almeida et al., 2022).  | 13 |
| Figura 2.3 | Histograma da distribuição de velocidades na direção paralela ao eixo de polarização em unidades naturais $F(u_{\parallel x}, u_{\parallel y})$ (GIARDINI et al., 2023).   | 14 |
| Figura 2.4 | Representação de uma partícula desse modelo, onde o deslocamento é decomposto em duas componentes, $\Delta\vec{r}_{\parallel}$ dado pelo processo com <i>bias</i> e $\Delta\vec{r}_{\perp}$ por um processo Browniano. As componentes são decompostas de acordo com o eixo de polarização $\hat{p}$ e seu ortogonal $\hat{n}$ (GIARDINI et al., 2023).   | 15 |

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Figura 2.5 | Comparação entre o deslocamento quadrático médio (MSD) obtido numericamente (pontos), com a solução analítica obtida para o modelo com <i>bias</i> (GIARDINI et al., 2023) (em preto) e o resultado analítico para o modelo sem <i>bias</i> (em vermelho) (de Almeida et al., 2022). . . . . | 16 |
| Figura 2.6 | Histograma da distribuição de velocidades na direção paralela ao eixo de polarização em unidades naturais para o modelo com <i>bias</i> , esse comportamento é dependente do tempo entre as medidas e concorda com os experimentos (GIARDINI et al., 2023). . . . .                          | 17 |
| Figura 3.1 | Diagrama do processo de caminhada aleatória unidimensional, nesse caso $p$ é a probabilidade de transição de um sítio para o outro (HILL, 2020). . . . .   | 19 |
| Figura 3.2 | Diagrama do problema observado na advecção em direções oblíquas aos eixos da rede no qual ocorre a dinâmica, observa-se que nesse caso a probabilidade em $t = 0$ (cinza) é espalhada diferentes frações para outros sítios em $t = 1$ (NEGGERS; GRIEWANK, 2021). . . . .                    | 20 |
| Figura 3.3 | Fluxograma do algoritmo proposto. . . . .  | 22 |
| Figura 3.4 | Diagrama ilustrando a rede real (em preto) e redes virtuais com diferentes orientações: $\frac{\pi}{8}$ (vermelho), $\frac{2\pi}{8}$ (verde) e $\frac{3\pi}{8}$ (azul). . . . .  | 23 |
| Figura 3.5 | Exemplo dos dois <i>kernels</i> utilizados. Nesse caso, para a difusão nas direções paralela e perpendicular respectivamente. . . . .  | 24 |
| Figura 4.1 | Simulação de um processo difusivo simples sem <i>drift</i> , dissipação em $p$ , difusão em $\theta$ , $p$ e dinâmica de quebra de simetria. . . . .   | 30 |
| Figura 4.2 | Simulação de um processo de <i>drift</i> com a dinâmica de quebra de simetria, sem difusão em $x$ , $y$ , $\theta$ , $p$ e dissipação em $p$ . . . . .   | 31 |
| Figura 4.3 | Simulação de um processo de <i>drift</i> com a dinâmica de quebra de simetria, difusão e dissipação em $p$ , sem difusão em $x$ , $y$ e $\theta$ . . . . .   | 32 |
| Figura 4.4 | Simulação de um processo difusivo simples com <i>drift</i> , difusão em $\theta$ , dissipação e difusão em $p$ e dinâmica de quebra de simetria. . . . .   | 33 |
| Figura 4.5 | Simulação de um processo difusivo simples de dois pulsos com orientações $\pi/6$ e $2\pi/3$ ; com <i>drift</i> , difusão em $\theta$ , dissipação e difusão em $p$ e dinâmica de quebra de simetria. . . . .   | 34 |
| Figura 4.6 | Distribuições da polarização para o caso onde apenas a quebra de simetria e o <i>drift</i> são considerados. O eixo vertical é a densidade de probabilidade com o respectivo $p$ . . . . .   | 35 |

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Figura 4.7 | Distribuições da polarização para o caso onde toda a dinâmica da polarização e o <i>drift</i> são considerados. O eixo vertical é a densidade de probabilidade com o respectivo $p$ . . . . . | 36 |
| Figura 4.8 | Deslocamento quadrático médio em Log-Log para a simulação de um caso puramente difusivo com $D = 0,1$ e, portanto, $MSD(\Delta t) = 0,2t$ . . . . .   | 37 |
| Figura 4.9 | Deslocamento quadrático médio para a simulação de um processo difusivo simples com <i>drift</i> , difusão em $\theta$ , dissipação e difusão em $p$ e dinâmica de quebra de simetria. . . . . | 38 |

# Lista de Símbolos

|                   |  |  |
|-------------------|--|--|
| $P$               | Coeficiente de persistência  | [tempo]  |
| $D$               | Coeficiente de difusão   | [comprimento] <sup>2</sup> /[tempo]              |
| $\xi$             | Ruído branco e gaussiano.  | [comprimento]/[tempo] <sup>2</sup>               |
| $\xi_{\parallel}$ | Ruído branco e gaussiano na direção paralela à polarização do caminhante.                  | [comprimento]/[tempo]                            |
| $\xi_{\perp}$     | Ruído branco e gaussiano na direção perpendicular à polarização do caminhante.             | [comprimento]                                    |
| $\beta$           | Ruído branco e gaussiano que varia a orientação da polarização do caminhante.              | [radiano]  |
| $\gamma$          | Coeficiente de perda de memória do caminhante  | 1/[tempo]  |
| $\sqrt{q}$        | Constante de proporcionalidade entre $\xi_{\perp}$ e $\beta_{perp}$                        | [comprimento]                                    |
| $k$               | Variância do ruído branco e gaussiano que altera a direção de polarização do caminhante    | 1/[tempo]  |
| $g$               | Variância do ruído branco e gaussiano perpendicular à direção de polarização do caminhante | [comprimento] <sup>2</sup> /[tempo] <sup>3</sup> |
| $t$               | Variável de tempo do sistema   | [tempo]  |
| $\tau$            | Variável natural de tempo do sistema   | [adimensional]                                   |
| $\delta$          | Intervalo de tempo nas unidades naturais   | [adimensional]                                   |
| $\vec{p}$         | Direção de polarização do caminhante   | [adimensional]                                   |
| $\vec{n}$         | Direção perpendicular a $\vec{p}$  | [adimensional]                                   |
| $\vec{r}$         | Vetor posição do caminhante  | [comprimento]                                    |

|                    |  |                                     |
|--------------------|--|-------------------------------------|
| $\vec{\rho}$       | Vetor posição do caminhante em unidades naturais   | [adimensional]                      |
| $\vec{r}_\perp$    | Vetor de posição perpendicular à polarização no referencial do caminhante                      | [comprimento]                       |
| $\vec{\rho}_\perp$ | Vetor de posição perpendicular à polarização no referencial do caminhante em unidades naturais | [adimensional]                      |
| $\vec{v}$          | Vetor de velocidade média do caminhante.   | [comprimento]/[tempo]               |
| $\vec{u}$          | Vetor de velocidade média do caminhante em unidades naturais                                   | [adimensional]                      |
| $m$                | Orientação da rede virtual   | [adimensional]                      |
| $D_\parallel$      | Coeficiente de difusão na direção paralela a polarização                                       | [comprimento] <sup>2</sup> /[tempo] |
| $D_\perp$          | Coeficiente de difusão na direção perpendicular a polarização                                  | [comprimento] <sup>2</sup> /[tempo] |
| $D_\theta$         | Coeficiente de difusão na mudança de orientação  | [comprimento] <sup>2</sup> /[tempo] |
| $N$                | Tamanho da rede  | [adimensional]                      |
| $N_{\text{pol}}$   | Tamanho do vetor de polarizações   | [adimensional]                      |
| $N_\theta$         | Tamanho do vetor de orientações  | [adimensional]                      |
| $p_{\text{max}}$   | Máxima polarização admitida na simulação   | [adimensional]                      |
| $C$                | Fração de repolarização  | [adimensional]                      |
| $C_e$              | Coeficiente de decaimento exponencial da difusão modificada                                    | [adimensional]                      |

# Capítulo 1

## Introdução

Os organismos vivos são formados por células, estruturas biológicas fundamentais. As células possuem funções essenciais na organização, funcionamento e manutenção desses organismos. Dessa forma, as células possuem vários processos de reprodução, comunicação e deslocamento. A reprodução, por exemplo, possibilita a conservação da linhagem celular; o deslocamento torna possível a obtenção e o transporte dos nutrientes essenciais para a célula, assim como no crescimento de tecidos (em organismos pluricelulares) e na defesa imunológica; já a comunicação, é de grande importância na identificação de corpos estranhos e na cooperação entre as diferentes células (TODA et al., 2019; ZHAO et al., 2017). Uma célula cancerosa, por exemplo, que migra com direção fixa, tem a capacidade de penetrar tecidos vizinhos e se espalhar para outros órgãos; processo que resulta em metástase de forma mais rápida do que a causada por outras células que migram pouco. Assim, compreender os mecanismos e a dinâmica dos processos celulares, em especial o processo de migração, é crucial para desvendar fenômenos biológicos complexos e desenvolver potenciais intervenções terapêuticas (STOSSEL, 1990; MAIURI et al., 2015).

Para estudar o movimento das células eucarióticas, uma possibilidade é através da microscopia de culturas celulares em placas de Petri, com um meio de cultura que garanta a sobrevivência dessas células. Esse meio tem três componen-

---

tes principais: a matriz extra celular (ECM), formada por componentes fibrosos como a fibronectina e o colágeno, que possibilita a adesão das células ao substrato; suplementos para culturas celulares, ricos em ácidos graxos, fatores de crescimento, aminoácidos e vitaminas que possibilitam a nutrição das células; e antibióticos, que defendem a cultura celular de bactérias (FREUDENRICH; SHAFER, 2020). Uma vez que se tenha um meio propício para a sobrevivência das células, pode-se analisar suas trajetórias por meio da microscopia. Nesse caso, utiliza-se uma sequência de fotografias obtidas a cada instante de tempo definido (ordem de segundos ou minutos). Como as células são corpos extensos e maleáveis, as trajetórias são consideradas pelo movimento do centro geométrico de cada célula. O tamanho da célula é determinado pela diferença de luminosidade entre os *pixels* vizinhos através de um filtro laplaciano (MEIJERING et al., 2012).

Neste trabalho, foi considerada a migração de células mesenquimais, já que essas são bastante propensas a se locomoverem e participam, por exemplo, do desenvolvimento embrionário, do sistema imunológico e da recuperação de tecidos lesionados; processos que exigem alta capacidade de locomoção celular (QI et al., 2018; CUI et al., 2020). A migração mesenquimal é caracterizada pelo surgimento de uma direção preferencial de polarização do citoesqueleto, favorecendo a criação de lamelipódios nessa orientação (Figura 1.1). Quando unidos ao substrato pelo intermédio dos pontos de adesão, os lamelipódios possibilitam o tracionamento celular para frente. Essa chamada direção preferencial de migração representa uma quebra espontânea de simetria espacial na maioria das vezes, isto é, na ausência de estímulos externos; ou seja, as células migram com uma direção preferencial mesmo quando não existem atratores químicos para isso (RUPRECHT et al., 2015).

Quando a quebra de simetria ocorre, a célula reorganiza seu citoesqueleto de actina em uma forma alongada, de modo que passa a apresentar uma direção preferencial, chamada de polarização. Isso provoca a criação de protrusões da membrana plasmática preferencialmente nessa direção. Como as protusões apresentam

---

persistência temporal, elas mudam a orientação em uma escala de tempo típica do experimento. Isso acaba fazendo com que a célula se mova de modo direcionado e intermitente, de tal maneira que em intervalos de tempos suficientemente grandes observa-se um movimento difusivo. Esse mecanismo origina velocidades instantâneas bem definidas no sentido da polarização. Nas outras direções, protrusões não persistentes continuam sendo criadas (CALLAN-JONES; VOITURIEZ, 2016; THOMAS et al., 2020; FORTUNA et al., 2020).

Para intervalos curtos de observação, a ação das protrusões não persistentes domina a medida de deslocamento em relação à protrusão primária na direção de polarização. Ou seja, a dinâmica observada para pequenos intervalos de tempo será majoritariamente difusiva ou browniana. Já para intervalos intermediários de observação, o movimento ocasionado pelas protrusões na direção da polarização é dominante, resultando num deslocamento persistente e não difusivo. Finalmente, a direção de polarização tem um tempo de persistência característico para cada experimento (depende do tipo celular, substrato, meio de cultura, etc.), o que significa que para intervalos de tempos maiores que o tempo de persistência, a polarização da célula muda de direção e o movimento observado volta a ter características difusivas (THOMAS et al., 2020; FORTUNA et al., 2020).

Os estudos relacionados à migração celular vêm sendo feitos há mais de um século e vários modelos foram utilizados durante esse período para tentar explicar a locomoção das células (ROSS, 1909; FÜRTH, 1920; W.H.C., 1928). O processo de Ornstein-Uhlenbeck (UHLENBECK; ORNSTEIN, 1930; LEMONS; GYTHIEL, 1997) pode ser representado através da equação de Langevin, utilizada inicialmente como uma explicação para a dinâmica descrita por uma pequena partícula na superfície de um líquido, que difunde de forma persistente devido às colisões térmicas com as moléculas do líquido. A equação de Langevin consiste em dois termos, um dissipativo, responsável por dar origem à viscosidade do líquido e um outro de ruído, que representa as colisões da partícula com o meio. O termo

de ruído é definido matematicamente como um termo de Wiener (KULASIRI; VERWOERD, 2002), um ruído branco e gaussiano; ou seja, a curva de distribuição que gera o ruído é uma gaussiana cuja correlação entre ruídos, é uma delta de Kronecker.

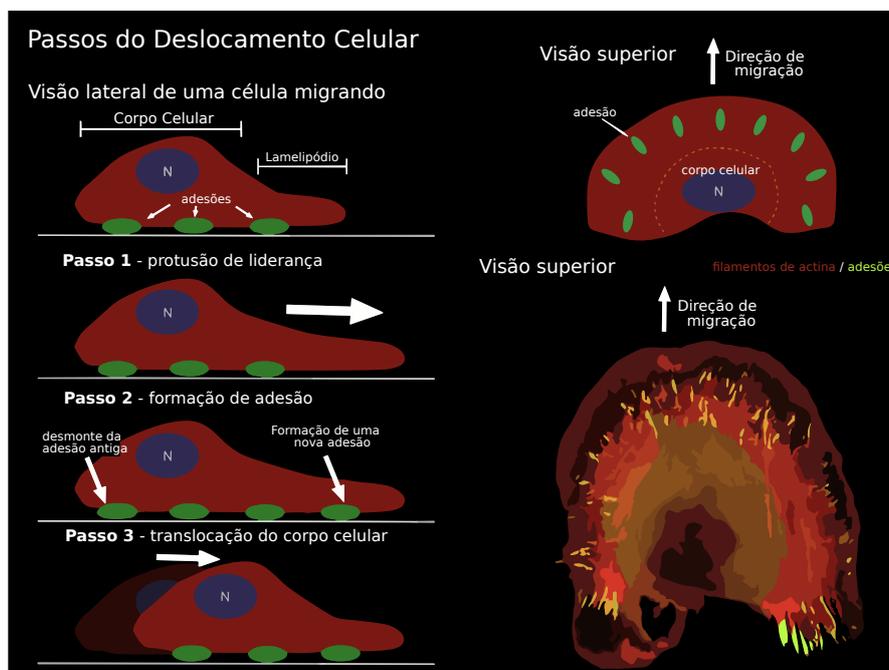


FIGURA 1.1. Ilustração do mecanismo de migração celular. Adaptado da referência (SCHWARTZ, 2013). Passo 1: Polimerização dos monômeros de actina no frente da célula de forma a criar protrusões de liderança. Passo 2: Formação de focos de adesão que se prendem ao substrato, desmonte de focos de adesão antigos e quebra dos filamentos de actina na parte de trás da célula. Passo 3: Movimentação do corpo celular para frente através da contração dos filamentos de actina pertencentes ao citoesqueleto.

Para que o modelo de Langevin pudesse ser aplicado à migração de células houve a necessidade de se reinterpretar os termos de dissipação e de ruído presentes na equação. Assim, o termo dissipativo descreve a dificuldade que o citoesqueleto tem em alterar a sua conformação e direção (perda de memória da dinâmica) e o termo de ruído vem da tração gerada através das contrações dos lamelipódios

---

(FÜRTH, 1920). Para um sistema de Langevin, a dinâmica exibida pelas partículas é balística para intervalos curtos de tempo, pois o termo de viscosidade é mais expressivo quando comparado ao ruído branco gaussiano.

No entanto, em todos os modelos, a caracterização da dinâmica dos caminhantes através de séries temporais não é trivial, uma vez que é dependente do tempo em que se obtém a posição dos caminhantes; resultando em comportamentos tanto balísticos como difusivos. Os movimentos difusivos não podem ser analisados apenas pela definição clássica de velocidade instantânea, já que quando o intervalo de medições tende a zero o resultado diverge.

Quando se consideram células reais, no entanto, é necessário que se leve em conta o fato de não serem partículas pontuais, apresentarem um corpo deformável e a capacidade de quebrar sua simetria espacial de maneira espontânea. Recentes análises (THOMAS et al., 2020) de resultados experimentais de diferentes laboratórios (TAKAGI et al., 2008; POTDAR et al., 2009; WU et al., 2014; METZNER et al., 2015) mostraram que as células apresentam regimes migratórios diferentes do resultado de Fürth, considerado anteriormente. Para intervalos de tempo intermediários e longos, os regimes se assemelham aos resultados de Langevin, enquanto que a dinâmica para pequenos intervalos de tempo é completamente difusiva (cuja velocidade instantânea não é bem definida). No entanto, a medida de velocidades em laboratório sempre implica um intervalo de tempo finito, mas a dependência da escolha de diferentes valores para esse parâmetro no momento da medida faz com que diferentes experimentos tenham diferentes resultados.

Para resolver o problema, foi proposto pelo grupo um modelo que busca juntar as características dos modelos de matéria ativa e de Langevin, através da introdução de uma nova dinâmica, anisotrópica, com um grau interno de liberdade chamado de polarização. Também foi assumido que a velocidade na direção paralela à polarização é bem definida e obedece a equação de Langevin. A parte

---

difusiva da dinâmica do modelo, dominante em relação ao termo paralelo para intervalos curtos de tempo entre as medidas, é gerada por um termo de Wiener na direção perpendicular ao eixo de polarização. Dessa forma, os três regimes de migração observados experimentalmente são recriados. Como para curtos intervalos de tempo a velocidade instantânea ainda não é bem definida, já que o processo continua sendo difusivo, foi proposta uma nova maneira de se medir a velocidade do sistema (de Almeida et al., 2022).

A solução analítica para esse modelo em termos da densidade de probabilidade foi proposta pelo grupo (GIARDINI et al., 2023), e o resultado condiz com o que é esperado pelos experimentos citados anteriormente. No entanto, apesar do modelo resolver o problema ao considerar dinâmicas diferentes para as direções paralela e perpendicular, nenhum tipo de interação (exclusão de volume e adesão, por exemplo) é levado em consideração. Além disso, quando se consideram cenários experimentais de difícil construção, envolvendo colisões, geometrias diferentes ou com características difíceis de serem replicadas, a solução numérica pode ser necessária para descrever o comportamento dessas células.

Simulações computacionais resolvem esse problema, sendo possível incorporar diferentes tipos de interação e contornar as dificuldades experimentais. No entanto, métodos tradicionais de simulação em rede discretas, utilizando diferenças finitas, não conseguem simular de maneira satisfatória o comportamento difusivo nas direções oblíquas a geometria da rede utilizada, e acabam introduzindo uma difusão artificial nessas direções. Esse trabalho propõe, portanto, um método computacional novo para simular a evolução da densidade de probabilidade no espaço de fases, utilizando uma rede real e redes denominadas virtuais, que possuem diferentes orientações em relação a rede real. Isso permite que a difusão seja realizada em quantas direções forem necessárias, sem introduzir qualquer tipo de artefato computacional.

# Capítulo 2

## Modelos Teóricos

### 2.1 O Modelo de Langevin

Nesse modelo, considera-se uma partícula pontual que migra aleatoriamente e que apresenta persistência (LEMONS; GYTHIEL, 1997). Dessa forma, a diferença entre uma partícula browniana e uma que se desloca de acordo com o modelo de Langevin, é a de que as partículas de Langevin são massivas quando comparadas às moléculas do líquido no qual estão imersas e, portanto, são suscetíveis aos efeitos da inércia, resultando na persistência do movimento da partícula. Ou ainda, o modelo browniano pode ser visto como o limite da equação de Langevin em que as massas dos caminhantes tendem a zero, não apresentando qualquer efeito da inércia. Em termos do deslocamento quadrático médio, a dinâmica de partículas brownianas é puramente difusiva, já a dos caminhantes de Langevin é balística para intervalos curtos de tempo e difusiva para tempos longos (REICHL, 2016).

A dinâmica de Langevin para uma partícula de massa  $m = 1$  é descrita pelo

conjunto de equações

$$\frac{d\vec{r}}{dt} = \vec{v} \quad ; \quad (2.1)$$

$$\frac{d\vec{v}}{dt} = -\gamma\vec{v} + \vec{\xi}(t), \quad (2.2)$$

onde  $\vec{r}$  e  $\vec{v}$  são respectivamente a posição da partícula e sua velocidade,  $\gamma$  é o termo de dissipação e  $\vec{\xi}(t)$  é um vetor de duas dimensões com propriedades de ruído branco gaussiano, cujo valor do desvio padrão parametriza a intensidade do ruído.

Dessa forma, pode-se definir também o deslocamento quadrático médio (*MSD*)

$$\langle |\Delta\vec{r}|^2 \rangle_{\Delta t} = \frac{1}{T - \Delta t} \int_{t=0}^{T-\Delta t} dt |\vec{r}(t + \Delta t) - \vec{r}(t)|^2, \quad (2.3)$$

onde  $T$  é a duração do experimento e supõe-se que em  $t = 0$  a partícula esteja no estado estacionário. Para cada intervalo de tempo  $\Delta t$ , o *MSD* representa a média do quadrado do deslocamento sobre todos os pontos da trajetória estacionária. No caso experimental, para intervalos discretos de tempo, define-se como

$$\langle |\Delta\vec{r}|^2 \rangle_{\Delta t} = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N |\vec{r}(t_i + \Delta t) - \vec{r}(t_i)|^2, \quad (2.4)$$

onde  $N$ , nesse caso, é o número de medidas de intervalos  $\Delta t$ .

Assim, para um movimento com velocidade constante, o *MSD* é proporcional a  $(\Delta t)^2$  e para um movimento difusivo, a  $\Delta t$ . O *MSD* do modelo empírico de Fürth para descrever o comportamento observado na migração individual de células, na ausência de campos químicos, é igual ao *MSD* calculado usando a solução estacionária do modelo de Langevin (Fürth, 1920), isto é,

$$\langle |\Delta\vec{r}|^2 \rangle_{\Delta t} = 4D \left[ \Delta t - P(1 - e^{-\Delta t/P}) \right], \quad (2.5)$$

onde  $D$  é a coeficiente de difusão e  $P$  é o tempo de persistência da partícula. O coeficiente 4, que multiplica a equação, corresponde a duas vezes o número

de graus de liberdade de movimento descritos pela partícula; que nesse caso é solução de um *MSD* em duas dimensões. Aqui, para intervalos grandes de tempo ( $\Delta t \gg P$ ) o *MSD* se torna proporcional a  $\Delta t$ , ou seja, a partícula migra de forma difusiva, ao contrário do que acontece para intervalos curtos de tempo ( $\Delta t \ll P$ ) onde o *MSD* se torna proporcional a  $(\Delta t)^2$ . Isso significa que a partícula migra de forma balística quando o intervalo de tempo entre medidas é pequeno. O termo quadrático é obtido ao fazer a expansão em séries de Taylor do termo exponencial até a segunda ordem. As duas dinâmicas, difusiva e balística, podem ser observadas através do gráfico Log-Log do *MSD* de uma simulação que obedece ao modelo de Langevin 2.1. O intervalo em que as retas do *MSD* assumem inclinação 1 ( $\sim \Delta t$ ) representa o comportamento difusivo das células, quando as inclinações equivalem a 2 ( $\sim \Delta t^2$ ), as dinâmicas são balísticas. As medidas reais de *MSD* podem mostrar regimes compostos por regimes difusivos e balísticos combinados.

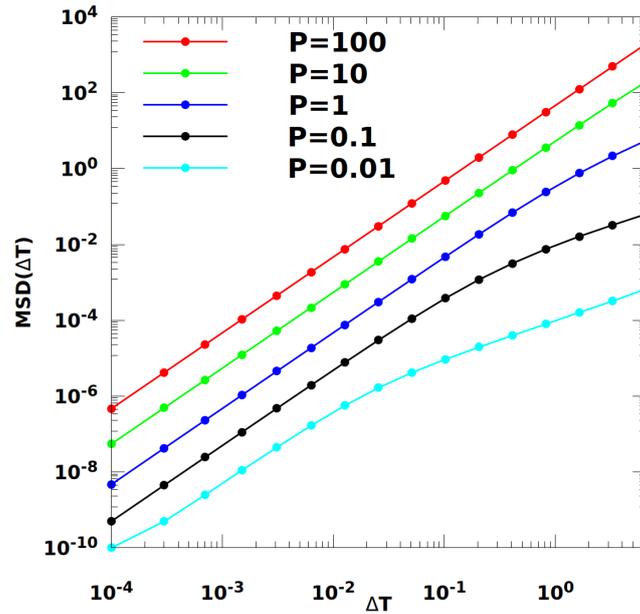


FIGURA 2.1. Gráfico Log-Log do *MSD* em função do intervalo de tempo  $\Delta t$  para diferentes parâmetros de  $D$  e  $P$  de forma a mostrar os possíveis comportamentos do sistema. Os parâmetros do gráfico foram escolhidos de forma arbitrária para demonstrar as curvas com coeficientes de inclinação 1, que representam regimes difusivos, e 2 que mostram regimes balísticos (GIARDINI et al., 2023) .

Além do *MSD*, outra medida importante para a caracterização da migração celular é a função de autocorrelação das velocidades *VACF*. Ela é uma função dependente do intervalo de tempo ( $\Delta t$ ) e é definida como a média do produto escalar das velocidades em tempos separados por  $\Delta t$ . O propósito desta função é medir o tempo que as velocidades do caminhante permanecem correlacionadas, ou seja, é um marcador da perda de memória do sistema a cada passo de tempo. Isso permite determinar se o sistema atingiu um estado estacionário ou não.

A *VACF* é proporcional à derivada segunda do *MSD* quando o sistema se encontra no estado estacionário, mas pode ser obtida através da equação

$$\langle \vec{v}(t) \cdot \vec{v}(t + \Delta t) \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N \vec{v}(t_i) \cdot \vec{v}(t_i + \Delta t) \quad . \quad (2.6)$$

Para o modelo de Langevin, a solução analítica para no estado estacionário é

$$\begin{aligned} \langle \vec{v}(t) \cdot \vec{v}(t + \Delta t) \rangle &= \langle (\vec{v})^2(t) \rangle \exp\left(-\frac{\Delta t}{P}\right) \\ &= \langle (\vec{v})_{\text{est}}^2 \rangle \exp\left(-\frac{\Delta t}{P}\right) \\ &= \frac{D}{P} \exp\left(-\frac{\Delta t}{P}\right) \quad , \end{aligned} \quad (2.7)$$

onde  $(\vec{v})_{\text{est}}^2$  é a velocidade estacionária do sistema.

No entanto, foi observado em experimentos recentes que para intervalos de tempo muito pequenos há um desvio do comportamento previsto pela equação de Fürth, sugerindo que as células apresentam um *MSD* com três dinâmicas distintas; uma migração difusiva para  $\Delta t \rightarrow 0$ , balística para valores intermediários de  $\Delta t$  e difusiva para  $\Delta t \rightarrow \infty$ .

## 2.2 O Modelo de Ornstein-Uhlenbeck Anisotrópico

Neste modelo (AOU), considera-se uma partícula que possui um grau de liberdade chamada de polarização, dada por um vetor  $\hat{p}(t) = (\cos(\theta(t)), \sin(\theta(t)))$ , justificando a existência da quebra espontânea de simetria espacial observada nas células devido à anisotropia da distribuição de proteínas responsáveis pelo movimento celular. Define-se também, um vetor unitário ortogonal ao vetor de polarização dado por  $\hat{n}(t) = (\sin(\theta(t)), -\cos(\theta(t)))$  (de Almeida et al., 2022). Aqui, é considerado que a partícula muda sua orientação de polarização em cada passo de tempo através da equação

$$\theta(t + \Delta t) = \theta(t) + \int_t^{t+\Delta t} \beta(s) ds \quad , \quad (2.8)$$

onde  $\beta(s)$  é uma variável de Wiener. A existência da polarização gera duas dinâmicas diferentes para a partícula; uma na direção paralela a orientação da polarização e outra na direção perpendicular a essa orientação.

A dinâmica na direção paralela a polarização é dada por uma equação de Langevin modificada

$$v_{\parallel}(t + \Delta t) = \left( (1 - \gamma\Delta t)v_{\parallel}(t) + \int_t^{t+\Delta t} \xi_{\parallel}(s) ds \right) (\hat{p}(t) \cdot \hat{p}(t + \Delta t)) \quad , \quad (2.9)$$

onde  $v_{\parallel}(t)$  é a velocidade da partícula paralela a polarização (denominada velocidade paralela) no instante de tempo  $t$ ,  $\gamma$  é a constante de dissipação,  $\xi_{\parallel}(t)$  é uma variável de Wiener (ruído branco gaussiano) não correlacionado com  $\beta$ , que replica o mecanismo de propulsão da célula na direção do fronte; por ser uma distribuição centrada em zero, também promove o movimento na direção oposta. A modificação em relação a equação de Langevin original é a existência do produto  $(\hat{p}(t) \cdot \hat{p}(t + \Delta t))$ , significando que a velocidade paralela é projetada em uma nova direção de polarização, perdendo um pouco da velocidade em cada projeção.

Células reais também perdem parte da sua velocidade quando rotacionam, pela necessidade da reconstrução do citoesqueleto.

A dinâmica na direção ortogonal à orientação de polarização é dada por um processo de Wiener

$$\vec{r}_\perp(t + \Delta t) = \vec{r}_\perp(t) + \int_t^{t+\Delta t} \xi_\perp(s) ds \hat{n}(t) \quad , \quad (2.10)$$

onde  $\xi_\perp$  é uma variável de Wiener diretamente proporcional à  $\beta$  ( $\xi_\perp = \sqrt{q}\beta$ , por exemplo) e  $\hat{n}(t)$  é o vetor unitário ortogonal ao vetor de polarização  $\hat{p}(t)$ . Essa flutuação estocástica na direção perpendicular replica o processo da rápida formação e desmonte dos filamentos de actina nas partes laterais do corpo da célula.

De maneira resumida, esse modelo consiste em uma partícula com um grau interno de liberdade representado pela orientação de polarização, que muda de direção em cada instante de tempo (seguindo um processo de Wiener), e com uma dinâmica de migração assimétrica. Na direção ortogonal ao eixo de polarização, a partícula segue um processo de Wiener. Na direção da polarização, a dinâmica da partícula é regida por uma equação de Langevin modificada para a velocidade.

A anisotropia presente nesse modelo, permite que se estabeleça dois diferentes deslocamentos em relação ao eixo de polarização, um paralelo e outro perpendicular à essa direção. Em unidades naturais esse deslocamento pode ser escrito como

$$\Delta\vec{\rho} = \vec{\rho}(\tau + \delta) - \vec{\rho}(\tau) \quad (2.11)$$

$$= \Delta\vec{\rho}_\parallel + \Delta\vec{\rho}_\perp \quad , \quad (2.12)$$

onde  $\Delta\vec{\rho}_\parallel$  é o deslocamento adimensional paralelo ao eixo de polarização e  $\Delta\vec{\rho}_\perp$  o perpendicular. Dessa forma, pode-se calcular a velocidade instantânea

$$\vec{u}(\tau) = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\Delta\vec{\rho}_\parallel + \Delta\vec{\rho}_\perp}{\delta} = u_\parallel(\tau)\hat{p}(\tau) + \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\Delta\vec{\rho}_\perp}{\delta}\hat{n}(\tau) \quad (2.13)$$

Quando  $\Delta \vec{\rho}_\perp \sim \sqrt{\delta}$  o limite diverge para infinito; isso ocorre devido ao processo de Wiener na direção perpendicular ter natureza sempre difusiva. Na direção paralela o comportamento é dado pelo processo de Ornstein-Uhlenbeck, que é balístico para  $\delta \rightarrow 0$  e, portanto, finito.

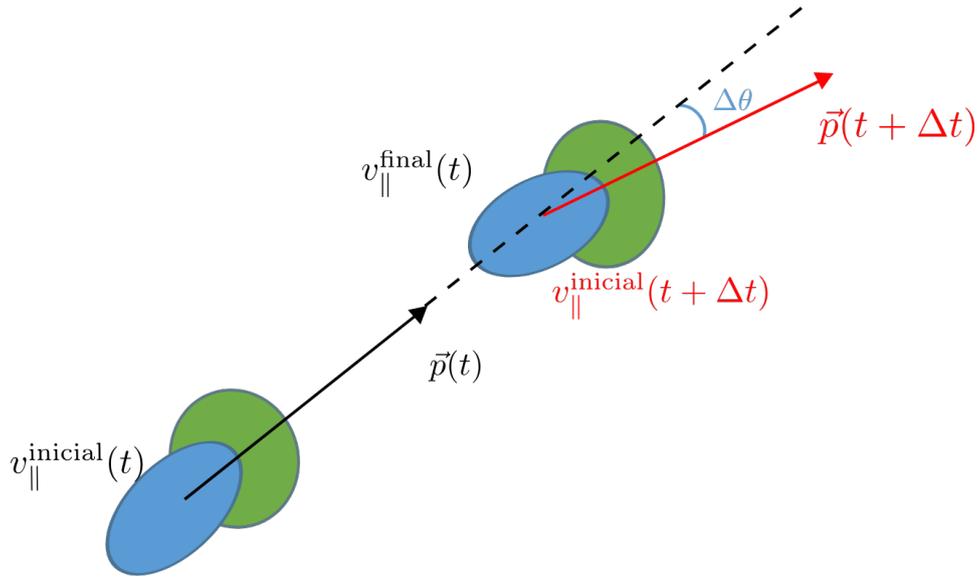


FIGURA 2.2. Representação de uma partícula que se move de acordo com um processo de Ornstein-Uhlenbeck, onde  $v_{||}(t)$  é a velocidade da célula na direção do eixo de polarização  $\vec{p}(\cos(\theta(t)), \sin(\theta(t)))$  e em cada passo de tempo a velocidade inicial é projetada em na nova direção de polarização. Figura obtida de (de Almeida et al., 2022).

Esse modelo é capaz de explicar os três diferentes regimes observados experimentalmente, no entanto, ele considera um processo de Ornstein-Uhlenbeck na direção de polarização com uma distribuição de velocidade paralela centrada em zero, o que não é observado nos experimentos. Células reais mantêm uma atividade de polimerização de actina estável no seu frente, fazendo com que sua distribuição de velocidade seja centrada em um valor positivo (2.3).

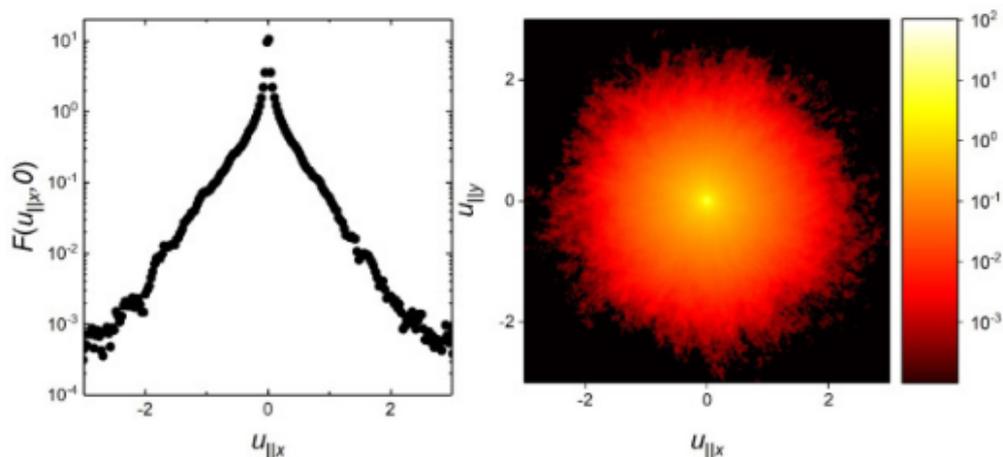


FIGURA 2.3. Histograma da distribuição de velocidades na direção paralela ao eixo de polarização em unidades naturais  $F(u_{\parallel x}, u_{\parallel y})$  (GIARDINI et al., 2023).

## 2.3 O Modelo de Ornstein-Uhlenbeck Anisotrópico com *Bias*

De forma a resolver a limitação do modelo anterior na distribuição de velocidades, um modelo similar foi proposto, onde um *bias* foi introduzido (GIARDINI et al., 2023). No modelo anterior a dinâmica da orientação da polarização variava de acordo com uma variável de Wiener com média zero e variância  $2k$  ( $k$  é uma constante do modelo), isto é

$$\langle \beta(t) \rangle = 0 \quad , \quad \langle \beta(t)\beta(t') \rangle = 2k\delta(t - t') \quad . \quad (2.14)$$

A polarização introduz no sistema uma assimetria espacial, que permite a partícula expressar dinâmicas diferentes para as duas direções consideradas. No entanto, diferentemente do modelo anterior, ao considerar que na direção paralela à polarização a partícula se mova de acordo com um processo de Ornstein-Uhlenbeck com *bias*, tem-se uma mudança na maneira de escrever a velocidade nessa direção

$$v_{\parallel}(t + \Delta t) = \left[ (1 - \gamma\Delta t)v_{\parallel}(t) + \int_t^{t+\Delta t} (\xi_{\parallel}(s) + b)ds \right] (\hat{p}(t) \cdot \hat{p}(t + \Delta t)) \quad , \quad (2.15)$$

onde  $\gamma$  é a dissipação de velocidade, devido a dinâmica interna da célula,  $\xi_{\parallel}$  é uma variável de Wiener com média zero e variância  $g$  e  $b$  é a constante de *bias*, responsável por emular a maior probabilidade da célula se mover para frente na direção da polarização. Essa é a principal diferença entre os dois modelos.

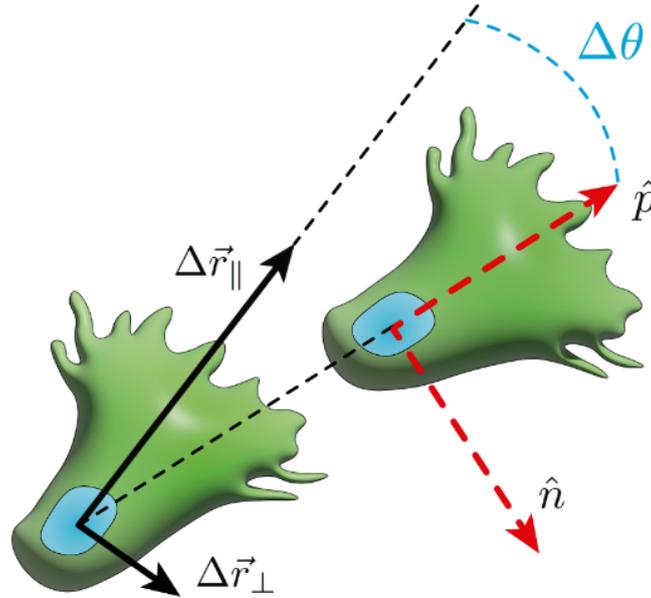


FIGURA 2.4. Representação de uma partícula desse modelo, onde o deslocamento é decomposto em duas componentes,  $\Delta \vec{r}_{\parallel}$  dado pelo processo com *bias* e  $\Delta \vec{r}_{\perp}$  por um processo Browniano. As componentes são decompostas de acordo com o eixo de polarização  $\hat{p}$  e seu ortogonal  $\hat{n}$  (GIARDINI et al., 2023).

O modelo com *bias* reproduz os resultados observados nos experimentos, com um comportamento difusivo para curtos intervalos de tempo; balístico para intervalos intermediários e novamente difusivo para tempos acima do tempo de persistência. Utilizando unidades naturais os resultados podem ser comparados diretamente.

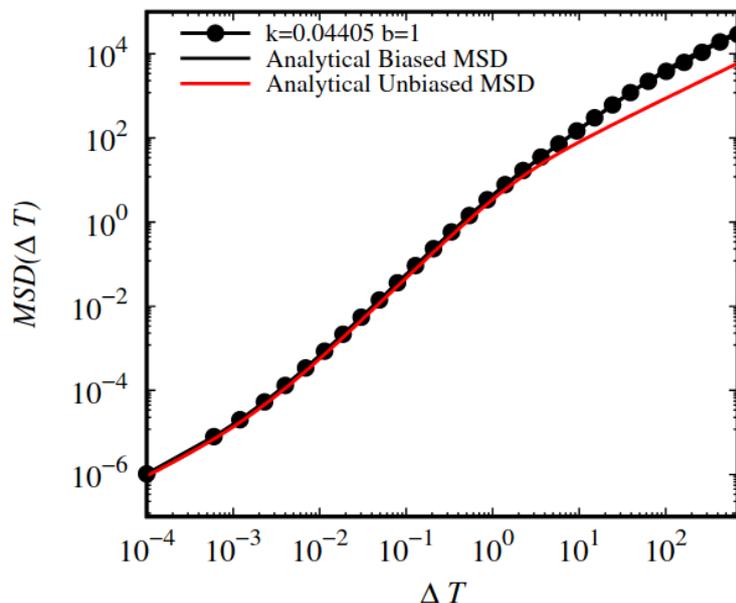


FIGURA 2.5. Comparação entre o deslocamento quadrático médio (MSD) obtido numericamente (pontos), com a solução analítica obtida para o modelo com *bias* (GIARDINI et al., 2023) (em preto) e o resultado analítico para o modelo sem *bias* (em vermelho) (de Almeida et al., 2022).

### 2.3.1 Função Densidade de Probabilidade

Uma vez que esse modelo tem uma média diferente de zero para a velocidade paralela à direção de polarização, espera-se que a partícula se mova com maior probabilidade nessa direção e orientação. Dessa forma, diferentemente do resultado obtido anteriormente (de Almeida et al., 2022) onde a função densidade de probabilidade (*PDF*) possui pico centrado em zero, que não é observado nos experimentos, a *PDF* esperada para o modelo com *bias* deve possuir uma forma diferente.

Assumindo uma variação infinitesimal na *PDF*,  $\Delta\rho(v_{\parallel}(T)) = \rho(v_{\parallel}(T + \Delta t)) - \rho(v_{\parallel}(T))$  no tempo  $T = n\Delta t$  e expandindo  $\rho(v_{\parallel}(T + \Delta t))$  em uma série de Taylor (desprezando os termos de ordem maior que dois), obtém-se, no limite

onde  $\Delta t \rightarrow 0$ , a equação diferencial para a *PDF* conhecida como equação de Fokker-Planck

$$\frac{\partial}{\partial T} P(v_{\parallel}, T) = [\gamma + k] \frac{\partial}{\partial v_{\parallel}} \left[ P(v_{\parallel}, T) \left( v_{\parallel} - \frac{b}{\gamma + k} \right) \right] + \frac{g}{2} \frac{\partial^2}{\partial v_{\parallel}^2} P(v_{\parallel}, T) \quad , \quad (2.16)$$

uma possível solução estacionária  $\frac{\partial}{\partial t} P(v_{\parallel}, t) = 0$  é uma função gaussiana da forma

$$P(v_{\parallel}) = \sqrt{\frac{\gamma + k}{\pi g}} \exp \left[ -[\gamma + k] \frac{\left( v_{\parallel} - \frac{b}{\gamma + k} \right)^2}{g} \right] \quad , \quad (2.17)$$

esse resultado implica que no limite estacionário, a função densidade de probabilidade para as velocidades se torna uma gaussiana centrada em  $v_{\parallel} = \frac{b}{\gamma + k}$ . Assim, a partícula tem a maior probabilidade de se mover com essa velocidade na direção de polarização, como é observado no processo de migração celular (GIARDINI et al., 2023).

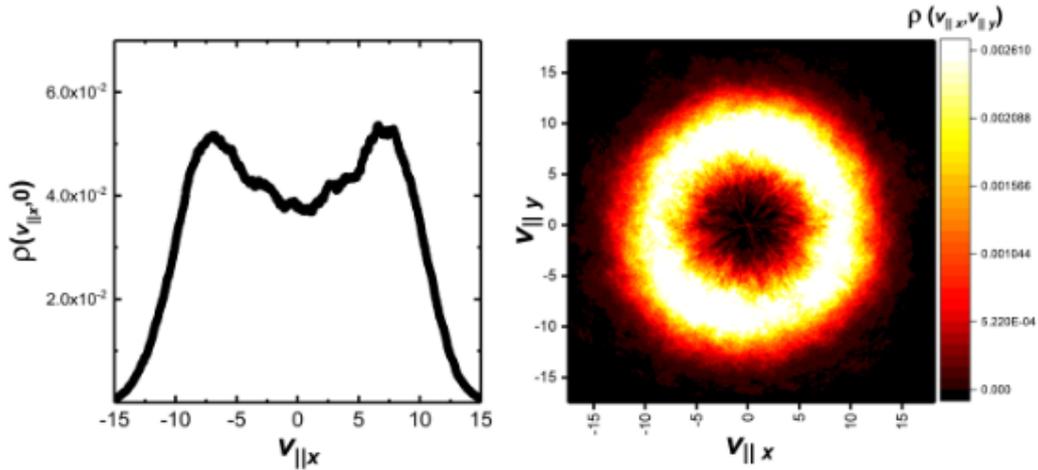


FIGURA 2.6. Histograma da distribuição de velocidades na direção paralela ao eixo de polarização em unidades naturais para o modelo com *bias*, esse comportamento é dependente do tempo entre as medidas e concorda com os experimentos (GIARDINI et al., 2023).

# Capítulo 3

## Método Numérico

### 3.1 Problema Computacional

Como discutido no capítulo anterior, a descrição da migração celular que apresenta comportamento difusivo em curtos intervalos de tempo não pode ser feita por meio de equações de Langevin isotrópicas; mas pode, no entanto, ser descrita por equações de continuidade que descrevem a evolução da densidade de probabilidade de se encontrar as células em uma posição e com uma determinada polarização (não isotrópico) (FORTUNA et al., 2020; THOMAS et al., 2022).

Apesar de existir uma solução analítica para o modelo de Ornstein-Uhlenbeck Anisotrópico com *bias*, proposta por (GIARDINI et al., 2023), nenhum tipo de interação (exclusão de volume e adesão, por exemplo) foi levado em consideração, pois a inclusão desse tipo de efeito torna o problema mais complexo fazendo com que a solução da equação diferencial não seja garantida, uma vez que se torna não linear. Dessa forma, a capacidade de simular a dinâmica da função densidade de probabilidade permite não apenas resolver esse problema, mas também faz com que seja possível explorar cenários mais complexos, de difícil elaboração e alto custo; simplificando o processo de aquisição de dados. Outra vantagem da simulação, é a capacidade de se isolar efeitos para que seja possível analisar como

pequenas mudanças podem afetar o sistema como um todo, destacando a origem de muitos fenômenos que nem sempre são separáveis em experimentos reais.

Diferentes métodos computacionais são úteis para diferentes aplicações. Uma possibilidade, nesse caso, seria utilizar uma simulação em uma rede quadrada discreta, e resolver o processo de difusão utilizando a própria definição de um caminhante aleatório de sair da sua posição atual para a de um vizinho ou ao contrário; porém, nesse caso, com a densidade de probabilidade. No caso unidimensional o processo é trivial, o mesmo não ocorre, no entanto, quando se adicionam outras dimensões. Isso porque esse simples algoritmo não consegue simular de maneira satisfatória o comportamento difusivo nas direções oblíquas aos eixos da rede, resultando na introdução de uma difusão artificial nessas direções.

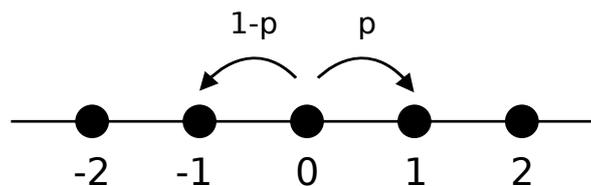


FIGURA 3.1. Diagrama do processo de caminhada aleatória unidimensional, nesse caso  $p$  é a probabilidade de transição de um sítio para o outro (HILL, 2020).

Esse problema surge justamente do caráter discreto da rede e de se sua geometria. Sendo causado pela dificuldade na propagação da função quando o vizinho mais próximo não é bem definido, espalhando a probabilidade para os vizinhos mesmo em casos puramente advectivos, por exemplo (Figura 3.2). Nesse caso, o que se observa é uma sucessiva ocorrência dessa efeito em cada novo passo temporal, fazendo com que o movimento de um único sítio da rede seja espalhado para quatro outros, produzindo uma espécie de difusão, conseqüentemente espalhando a probabilidade. Para os casos de advecção, onde não se consideraria a fração de probabilidade em cada novo sítio, várias trajetórias seriam observadas

a cada passo e não apenas uma como esperado; além disso, a probabilidade não seria conservada. No caso onde as frações fossem levadas em conta, se observaria um triângulo cada vez maior em torno da direção original onde a probabilidade seria espalhada; para tempos da ordem do tamanho da rede a probabilidade seria diferente de zero para todos os sítios.

Nos casos onde o movimento das partículas é realizado na direção dos eixos da rede (ou pode ser avaliado dessa forma), essa limitação não é um problema, e a simulação funciona como o esperado. No entanto, o modelo considerado assume justamente uma dinâmica de polarização para a célula, sendo a responsável pela definição de uma direção preferencial de propagação nesse eixo. A orientação de polarização é uma variável continuamente atualizada a cada passo de tempo, e implica que a orientação de propagação dessa densidade de probabilidades seja constantemente atualizada, fazendo com que conseqüentemente isso se torne um problema.

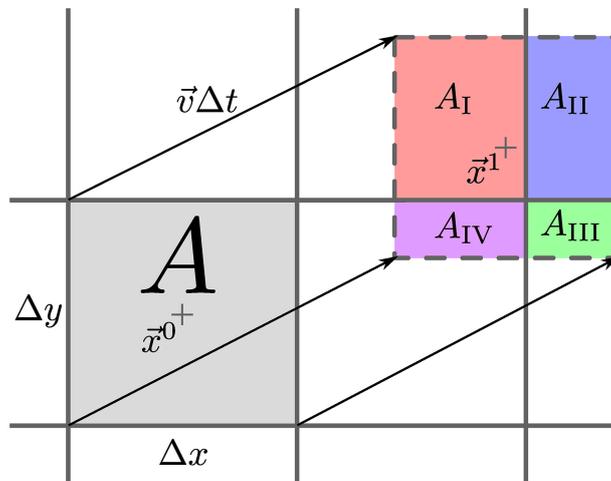


FIGURA 3.2. Diagrama do problema observado na advecção em direções oblíquas aos eixos da rede no qual ocorre a dinâmica, observa-se que nesse caso a probabilidade em  $t = 0$  (cinza) é espalhada diferentes frações para outros sítios em  $t = 1$  (NEGGERS; GRIEWANK, 2021).

Para corrigir essa limitação do método de diferenças finitas, poder-se-iam utilizar outros polígonos para compor a rede, mas pelo problema de *tiling*, redes regulares só podem ser formadas por triângulos, quadrados ou hexágonos. No caso dos triângulos, menos orientações seriam possíveis e no dos hexágonos o problema seria em parte resolvido, bastando-se limitar o número de orientações possíveis para seis. Outra solução poderia ser considerar um alcance maior na interação, utilizando segundos ou terceiros vizinhos; nesse caso o problema seria outro, pois as distâncias corretas entre as vizinhanças com inclinações diferentes não são mantidas e, portanto, o resultado obtido não seria correto.

Dessa forma, com o objetivo de eliminar esses problemas e possibilitar a simulação, esse trabalho propõe um método computacional novo para simular a evolução da densidade de probabilidade no espaço de fases, utilizando uma rede real onde a dinâmica entre as diferentes orientações ocorre e  $n$  diferentes redes virtuais com diferentes orientações. Isso permite que a difusão seja realizada em quantas direções forem necessárias, sem introduzir efeitos computacionais, uma vez que nesse método a direção de propagação sempre será alinhada aos eixos da rede quadrada.

## 3.2 O Algoritmo de Redes Virtuais

Para contornar o problema das diferenças finitas, onde uma difusão artificial induzida por erros aparece, o algoritmo proposto é implementado utilizando dois tipos diferentes de redes quadradas. O primeiro, chamado de rede virtual, onde a dinâmica de difusão e *drift* ocorre e o segundo, chamado de rede real, onde as condições de contorno são verificadas e a dinâmica das diferentes redes virtuais é combinada. A cada passo de tempo a probabilidade total é verificada para que se mantenha constante durante toda a simulação. Enquanto há uma única rede real, o número de redes virtuais corresponde ao número de diferentes orientações

que uma rede quadrada pode apresentar. O número máximo de redes virtuais, portanto, passa a depender de recursos computacionais disponíveis e não mais da geometria da rede.

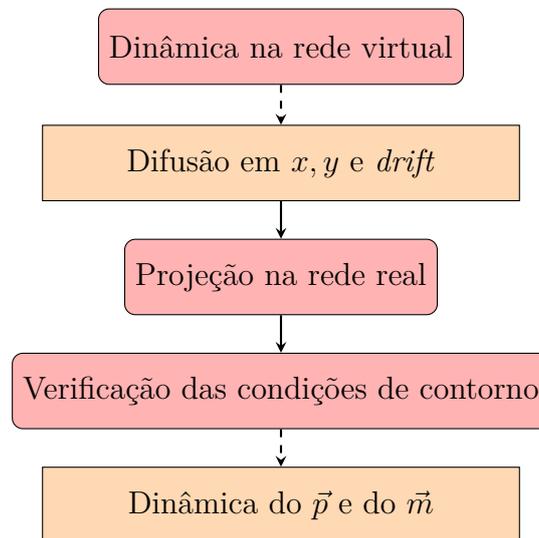


FIGURA 3.3. Fluxograma do algoritmo proposto.

A ideia por trás da maneira com que se elaborou o código é permitir que ele seja facilmente adaptado a outros sistemas. Para isso, optou-se por utilizar programação orientada à objeto na linguagem *Python*, com o auxílio de diversas bibliotecas, em especial *Numpy* e *Matplotlib*. Apesar da vantagem de fácil implementação desse tipo de rotina, por ser uma linguagem não compilada, o tempo para execução do programa é longo, fazendo com que o código precise ser otimizado pra uma execução eficiente. Inicialmente, foram feitas tentativas de paralelização utilizando outros núcleos de processamento; mas pela maneira dinâmica com que o *Python* faz a alocação de memória para os núcleos a tarefa se torna difícil. Assim, a maneira escolhida foi adaptar o código para ser executado em uma unidade de processamento gráfico (*GPU*).

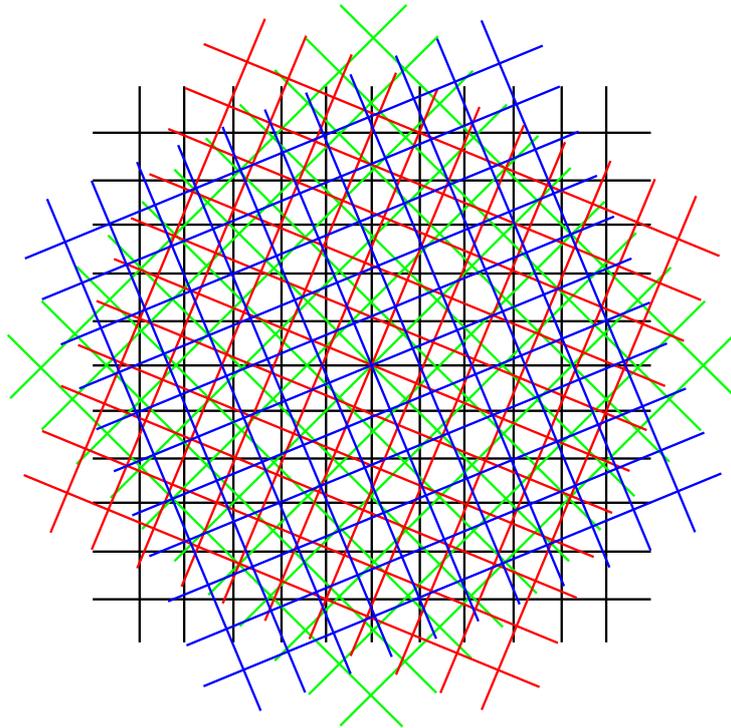


FIGURA 3.4. Diagrama ilustrando a rede real (em preto) e redes virtuais com diferentes orientações:  $\frac{\pi}{8}$  (vermelho),  $\frac{2\pi}{8}$  (verde) e  $\frac{3\pi}{8}$  (azul).

### 3.2.1 Rotinas

O código é organizado por meio de rotinas na forma de métodos dentro de uma classe chamada `tissue`, com os atributos referentes ao tamanho da rede, ao número de orientações e direções de polarização. Por conta desse tipo de implementação, os processos podem ser ativados e desativados individualmente. A dinâmica ocorre a partir de 11 principais rotinas que serão detalhadas a seguir. A densidade de probabilidade, aqui chamada  $P$ , é sempre uma função de quatro variáveis  $(x, y, \theta, p)$ , que por conveniência, foram omitidas nos casos onde são iteradas completamente e sem alteração de índice.

- *Drift* Paralelo à Polarização

O método `drift_para_dir` é uma maneira otimizada de simular o *drift* na direção paralela à polarização introduzindo a dinâmica de velocidade, a implementação se dá através do uso da função `numpy.roll` que efetua a rolagem nos elementos da lista, trasladando-os no espaço nas direções  $x$  e  $y$ . O processo é executado em cada uma das diferentes redes indexadas por sua orientação. A quantidade de índices trasladados a cada passo depende da constante de dissipação  $\gamma$  e também de uma constante chamada  $p_{\max}$ , que define a máxima velocidade admitida. Experimentos sugerem que esse valor é da ordem de  $p/2$  (GIARDINI et al., 2023).

- Difusão Paralela e Perpendicular à Polarização

Os métodos `diffusion_para_dir` e `diffusion_perp_dir` introduzem o processo de difusão nas direções paralela e perpendicular à polarização; cada direção possui seu próprio coeficiente de difusão  $D_{\parallel}$  e  $D_{\perp}$ . Como essa etapa é executada também para cada uma das orientações e polarizações, a função utiliza a convolução com um *kernel*  $3 \times 3$  Laplaciano para acelerar o processo.

|     |    |     |   |     |   |
|-----|----|-----|---|-----|---|
| 0   | 0  | 0   | 0 | 0,5 | 0 |
| 0,5 | -1 | 0,5 | 0 | -1  | 0 |
| 0   | 0  | 0   | 0 | 0,5 | 0 |

FIGURA 3.5. Exemplo dos dois *kernels* utilizados. Nesse caso, para a difusão nas direções paralela e perpendicular respectivamente.

Como essa abordagem implica na existência de dois métodos para separar os processos, isso significa que é necessário garantir que a convolução seja feita de

forma equivalente. Ou seja, quando a segunda rotina foi chamada a convolução será aplicada no *array* anterior à aplicação da primeira convolução; garantindo que a quantidade de probabilidade retirada de cada sítio da rede seja uma fração de toda probabilidade que estava lá antes de qualquer uma das convoluções terem sido aplicadas.

- Difusão Simples

O método `diffusion` introduz o processo de difusão nas direções paralela e perpendicular à polarização de uma só vez, utilizando a definição clássica de um processo difusivo, como um caminhante aleatório; nesse caso, um único coeficiente de difusão  $D$  governa o processo nas duas direções.

$$P(x, y) = P(x, y) + \frac{1}{2}D [P(x + 1, y) + P(x, y + 1) +$$
(3.1)

$$P(x - 1, y) + P(x, y - 1) - 4P(x, y)]$$
(3.2)

- Aplicação das condições de contorno periódicas

O método `real_to_periodic_boundary` é utilizado para aplicar as condições de contorno periódicas nas redes virtuais. Esse método é uma parte importante do código pois ele precisa garantir que as vizinhanças de cada uma das redes virtuais sejam conservadas na rede real. Para isso, o método inicialmente projeta as redes virtuais sobre a rede real verificando possíveis redes vazias (preenchidas por zeros) e por último, aplica as condições de contorno periódicas dependendo da posição na rede e faz a projeção novamente para a rede virtual correspondente. Uma característica importante da rede real é seu tamanho; as redes virtuais são menores, para garantir o funcionamento da aplicação das condições de contorno em pontos que poderiam acabar fora da rede; semelhante a um *padding* adicionado em imagens rotacionadas.

- Projeção para a Rede Real/Virtual

As rotinas `to_real_lattice` e `from_real_lattice` permitem efetuar a projeção da rede virtual para a rede real ou ao contrário (respectivamente); assim como a rotina anterior, as redes vazias são desconsideradas e após isso, cada posição da rede é mapeada de acordo com a orientação da rede virtual em relação à rede real, assegurando que o valor transformado se encontre dentro dos limites da rede.

- Difusão Modificada

Essa rotina, `percolated_diffusion`, implementa a difusão de outra forma, através da interação entre os primeiros vizinhos da rede em ambas as direções. Nessa função, todos os pontos da rede de todas as redes virtuais (orientações e polarizações) são visitados e fazem parte da simulação. Esse método permite explorar possíveis diferentes mecanismos de difusão, utilizando como nesse caso, uma exponencial para modelar a maneira com que o sistema recebe e doa probabilidade, mudando efetivamente o tipo de interação do sistema (tal como, exclusão de volume). A ideia de se utilizar uma exponencial foi pensar nos termos clássicos da difusão como se fossem uma expansão em séries de Taylor até segunda ordem dessa função. Assim, definem-se quatro quantidades

$$P_{x_{\text{out}}} = D [P(x, y) \exp(-C_d P(x+1, y)) + P(x, y) \exp(-C_d P(x-1, y))] \quad (3.3)$$

$$P_{x_{\text{in}}} = D [\exp(-C_d P(x, y))(P(x+1, y) + P(x-1, y))] \quad (3.4)$$

$$P_{y_{\text{out}}} = D [P(x, y) \exp(-C_d P(x, y+1)) + P(x, y) \exp(-C_d P(x, y-1))] \quad (3.5)$$

$$P_{y_{\text{in}}} = D [\exp(-C_d P(x, y))(P(x, y+1) + P(x, y-1))] \quad (3.6)$$

que são as probabilidades de transição calculadas em cada ponto da rede, referindo-se às probabilidades de entrada (in) e saída (out) dos sítios da rede.  $D$  é a constante de difusão e, nesse caso,  $C_d$  é uma constante relacionada ao decaimento do termo exponencial utilizado. Essa maneira de introduzir um caráter diferente para a difusão tradicional dispensa a definição de um potencial de interação.

- Difusão na Mudança de Orientação

A rotina `diffusion_theta` introduz o processo de difusão que ocorre na troca de orientações. Nesse processo, é considerado um coeficiente de difusão  $D_\theta$ , que pode ser diferente dos coeficientes de difusão dos processos que ocorrem em  $x$  e  $y$ . A difusão nesse caso é dada por

$$P(\theta, p) = P(\theta, p) + \frac{1}{2}D_\theta [(P(\theta - 1, p) + P(\theta + 1, p)) - 2P(\theta, p)] \quad (3.7)$$

- Dissipação na Mudança de Orientação

A rotina `polarization_dynamics_dissipation` introduz a dinâmica de dissipação na mudança de polarização, fazendo com que em cada passo a velocidade em determinada direção de polarização seja reduzida. Isso acontece pois na dinâmica de Langevin, o módulo da polarização é reduzido pelo termo de dissipação

$$1 - \gamma p \Delta t \quad . \quad (3.8)$$

Além disso, cada projeção da polarização em uma direção diferente reduz seu módulo; ou seja, a cada vez que a componente paralela da velocidade é projetada em uma nova direção de polarização, ela acaba perdendo um pouco de sua velocidade. Por esse motivo existem duas escalas temporais na perda de memória do sistema. A implementação leva em conta três possibilidades, nesse caso,  $n_p$  é o número de polarizações disponíveis  $(0, 1, 2, \dots, n_p - 1)$ .

1. se  $p = 0$  então:

$$P(p) = P(p) + \gamma P(p + 1) \quad (3.9)$$

2. se  $p = n_p - 1$  então:

$$P(p) = P(p) - \gamma P(p) \quad (3.10)$$

3. se  $p \neq 0$  e  $p \neq n_p - 1$  então:

$$P(p) = P(p) + \gamma [P(p + 1) - P(p)] \quad (3.11)$$

- Difusão na Polarização

A rotina `diffusion_p` introduz o processo de difusão que ocorre na polarização. Nesse processo, é considerado um coeficiente de difusão  $D_p$ , que pode ser diferente dos coeficientes de difusão dos processos que ocorrem em  $x$  e  $y$ . Esse processo recria a dinâmica da variação de velocidades que é observada; em longos tempos e em conjunto com os outros processos que atuam em  $p$ , faz com que a distribuição de polarizações se torne uma gaussiana centrada em  $\bar{p}$ . A difusão nesse caso é dada também de forma condicional

1. se  $p = 0$  então:

$$P(p) = P(p) + \frac{1}{2}D_p [P(p+1) - P(p)] \quad (3.12)$$

2. se  $p = n_p - 1$  então:

$$P(p) = P(p) + \frac{1}{2}D_p [P(p-1) - P(p)] \quad (3.13)$$

3. se  $p \neq 0$  e  $p \neq n_p - 1$  então:

$$P(p) = P(p) + \frac{1}{2}D_p [P(p+1) + P(p-1) - 2P(p)] \quad (3.14)$$

- Quebra de Simetria

Essa rotina, `symmetry_break`, é responsável por garantir que as flutuações internas da migração celular possam levar a uma quebra espontânea de simetria. Isso é introduzido fazendo com que em cada caso onde o módulo da polarização chega a zero, uma fração de probabilidade  $C$  é redistribuída em todas as orientações e com módulo de polarização igual a  $\bar{p}$ . Essa dinâmica compete com a dissipação de polarização fazendo com que a densidade de probabilidade evolua por mais tempo e se estabilize em  $p \neq 0$ ; em conjunto com a difusão na polarização, garante que a velocidade média tenha segundo momento diferente de 0.

# Capítulo 4

## Resultados e Discussão

O projeto buscou desenvolver um código que possibilite tratar da dinâmica de células biológicas onde a polarização muda constantemente de direção. Assim como testar e aplicar esse programa para a evolução da densidade de probabilidade para casos simples de migração de células mesenquimais que apresentam comportamento difusivo em curtos intervalos de tempo e que podem interagir entre si por diferentes termos. Dessa forma, todas as simulações foram realizadas no *cluster* do Instituto de Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O código foi executado sem paralelização na CPU e cada passo leva aproximadamente 48 minutos para as condições utilizadas.

### 4.1 Simulações da Migração de Célula Única

Para todas as simulações a seguir os parâmetros utilizados foram os mesmos, com  $N = 501$ ,  $N_{\text{pol}} = N_{\theta} = 12$  e  $\theta = \pi$ . Aqui,  $t$  é o tempo na escala da simulação e  $P$  a probabilidade total no sistema:

- $D_{\theta} = D_{\parallel} = D_{\perp} = 0,1$
- $D_p = 0,4$ ,  $\gamma = 0,11$ ,  $p_{\text{max}} = 4$ ,  $C = \frac{1}{2}$

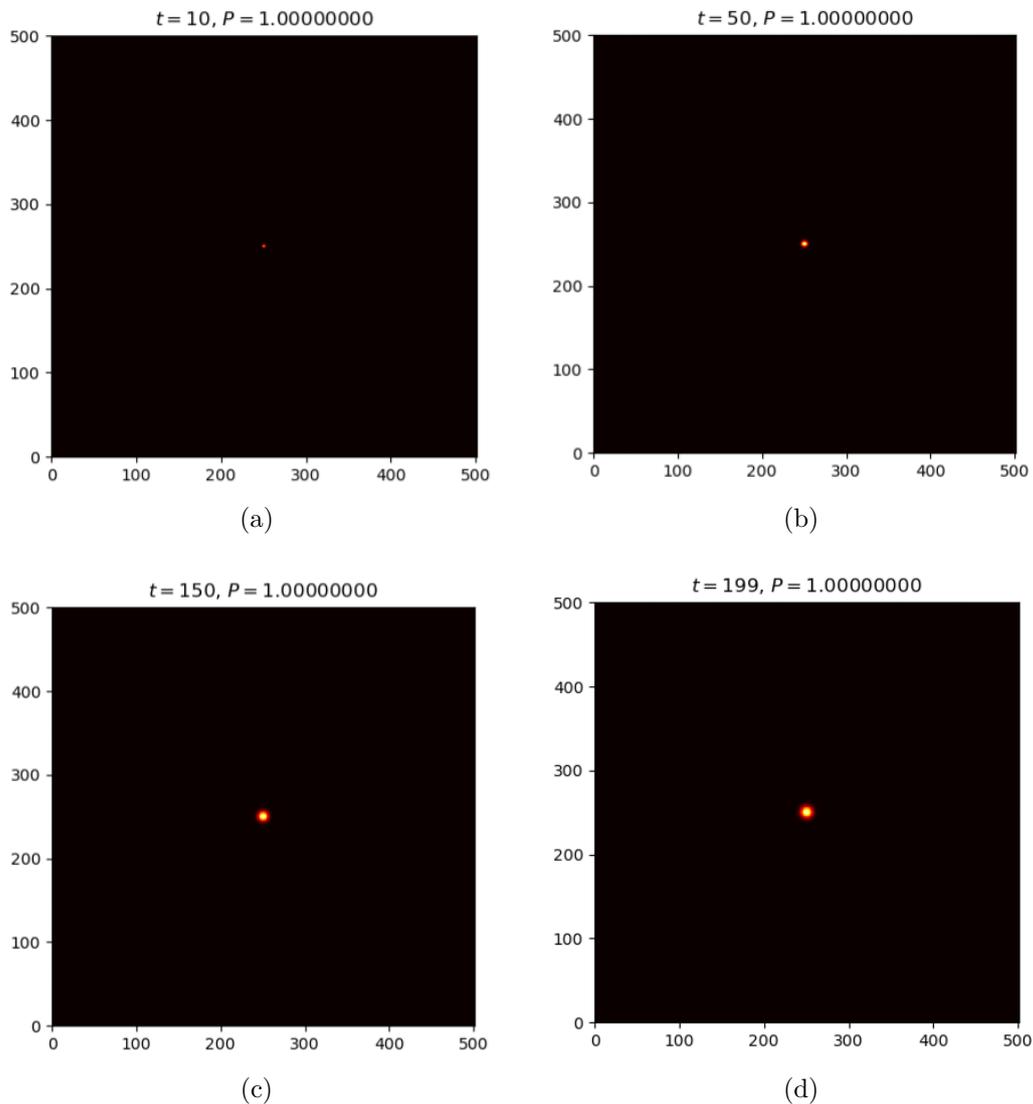


FIGURA 4.1. Simulação de um processo difusivo simples sem *drift*, dissipação em  $p$ , difusão em  $\theta$ ,  $p$  e dinâmica de quebra de simetria.

Nesse exemplo, apenas a rotina de difusão simples (`diffusion`) e as rotinas de projeção e condições de contorno periódicas (`to_real_lattice`, `from_real_lattice` e `real_to_periodic_boundary`) estão sendo utilizadas; mesmo que essa dinâmica atue apenas nas redes virtuais.

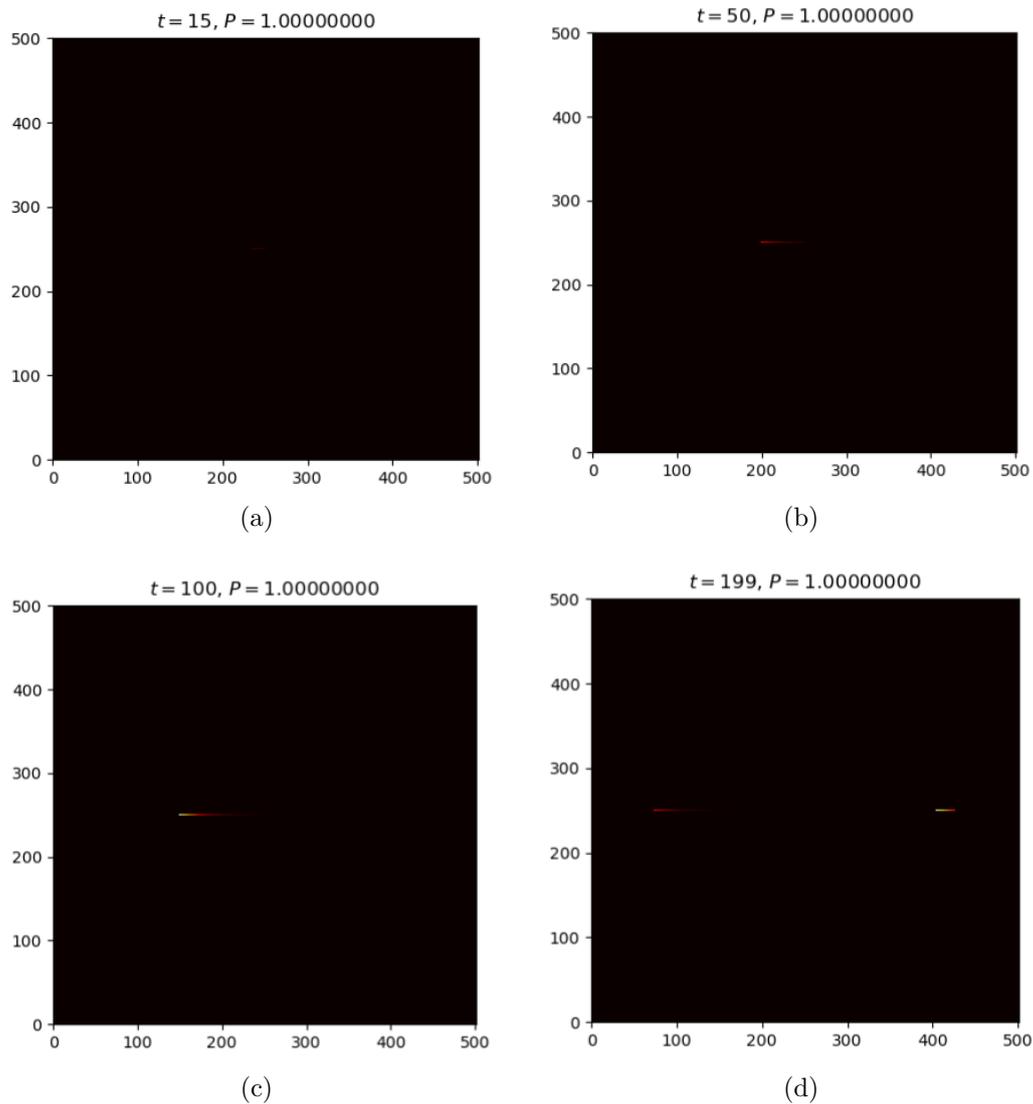


FIGURA 4.2. Simulação de um processo de *drift* com a dinâmica de quebra de simetria, sem difusão em  $x$ ,  $y$ ,  $\theta$ ,  $p$  e dissipação em  $p$ .

Nesse caso, apenas a dinâmica de quebra de simetria e *drift* é executado. O que se observa nesse exemplo é justamente a mudança no módulo de  $p$  de uma fração da probabilidade (que em  $t = 0$  é 0) para o  $p = \bar{p} = p/2$  (nesse caso). Nota-se que não existe qualquer tipo de difusão, já que as rotinas de dissipação

e difusão em  $p$  não são executadas; assim, nos tempos iniciais, rapidamente uma grande parte é promovida à  $p = \bar{p}$  e isso diminui ao longo do tempo quando a fração removida se torna pouco significativa.

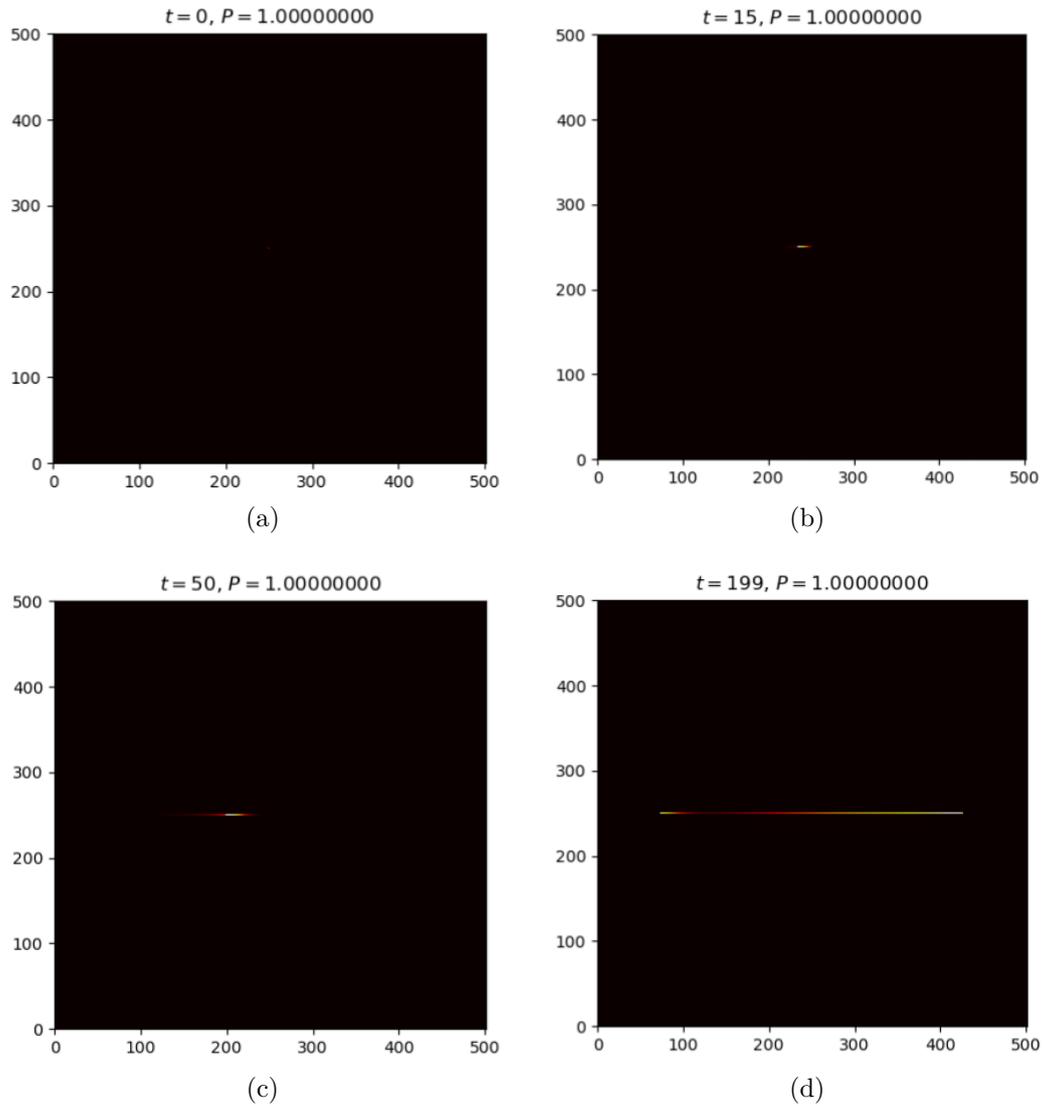


FIGURA 4.3. Simulação de um processo de *drift* com a dinâmica de quebra de simetria, difusão e dissipação em  $p$ , sem difusão em  $x$ ,  $y$  e  $\theta$ .

Semelhante ao exemplo anterior, mas agora considerando a dinâmica completa do  $p$ , com quebra de simetria, dissipação e difusão. O que se observa é justamente o comportamento anterior onde inicialmente uma grande parcela é promovida a  $p = \bar{p}$  mas com um processo difusivo ilustrado justamente pela variação na cor ao longo da direção. Observa-se também a influencia da dissipação, fazendo com que o tamanho da “linha” formada seja alongada de forma mais rápida.

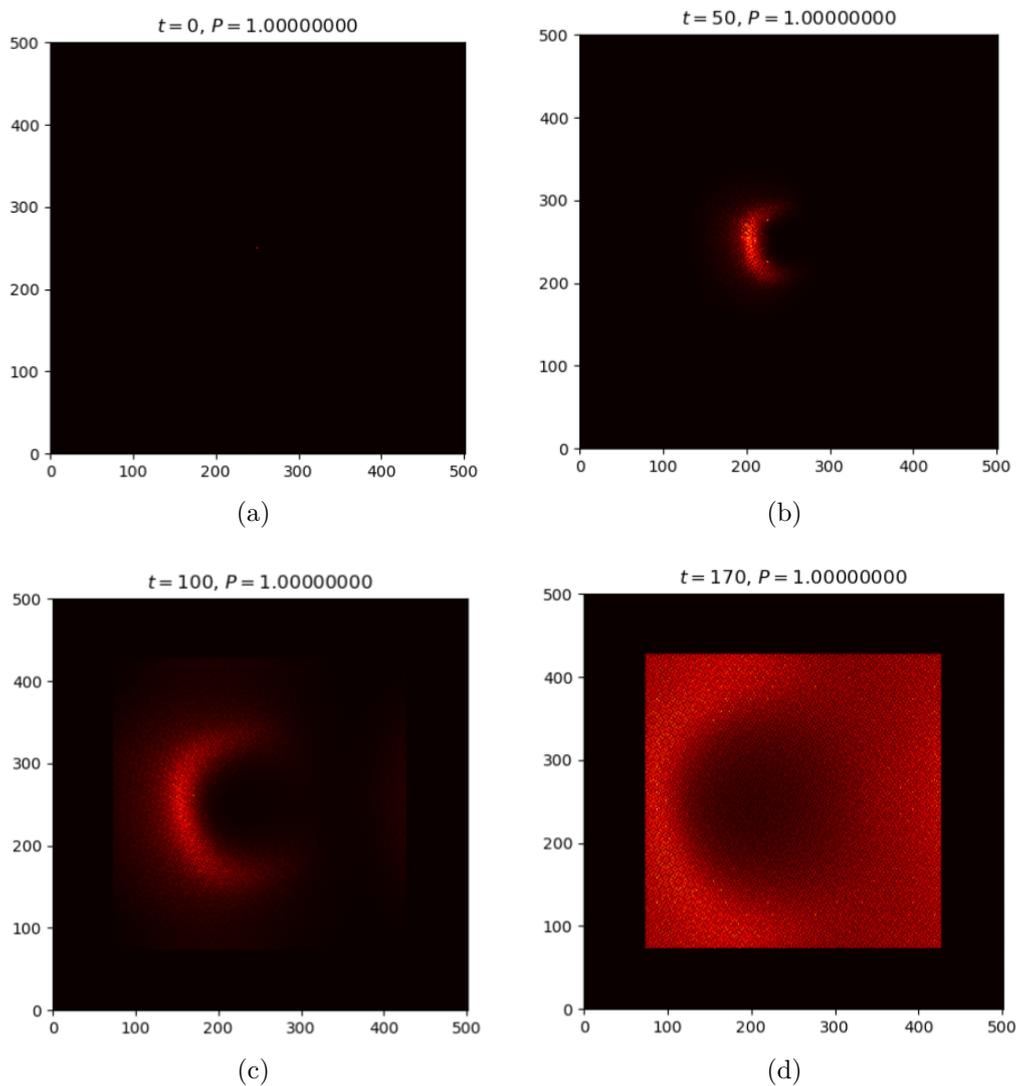


FIGURA 4.4. Simulação de um processo difusivo simples com *drift*, difusão em  $\theta$ , dissipação e difusão em  $p$  e dinâmica de quebra de simetria.

Nesse caso, todas as dinâmicas estão ligadas e o comportamento descrito pela densidade de probabilidade é o de um pulso que se propaga e difunde em todas as direções, na figura (d) observa-se que a velocidade do frente continua sendo maior e, portanto, eventualmente para tempos muito longos existiria um equilíbrio entre as trocas de probabilidade dos sítios.

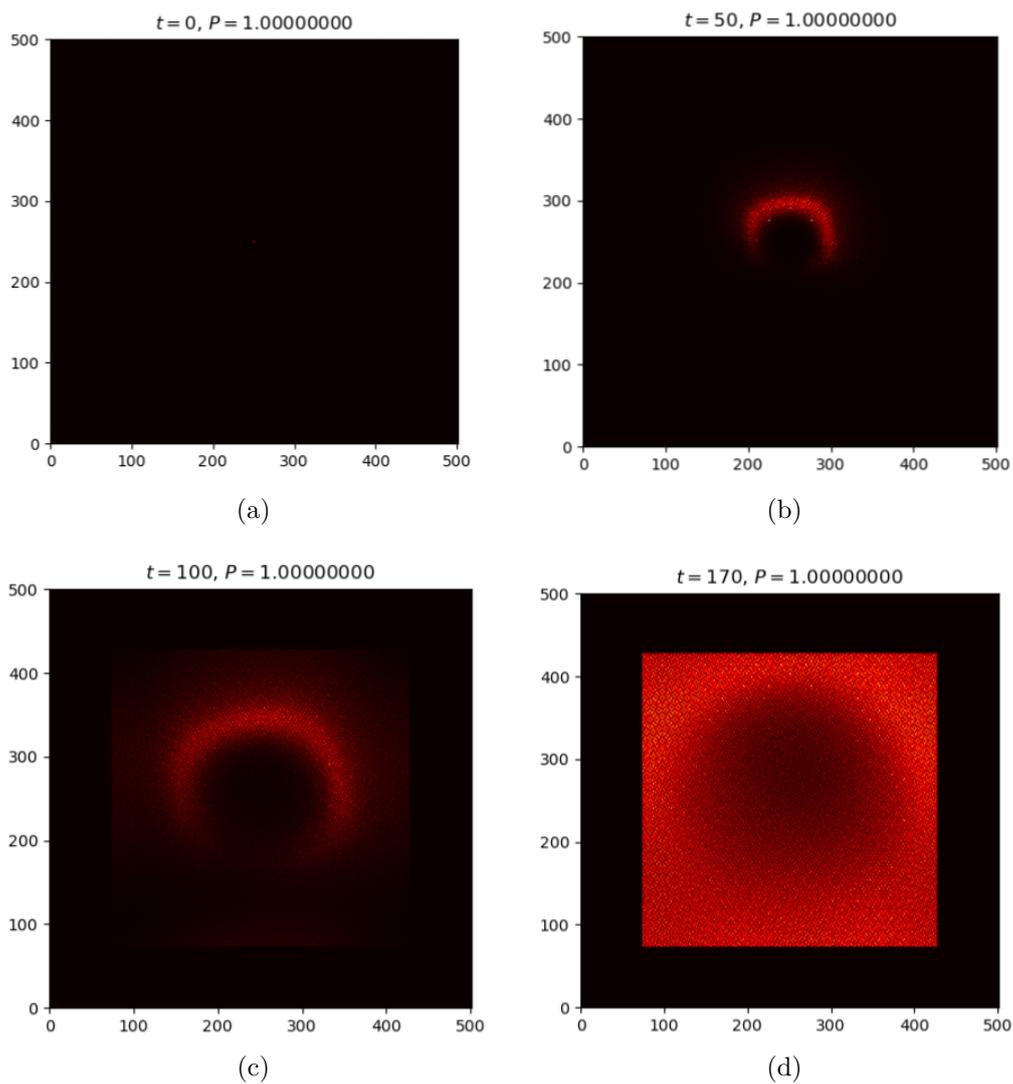


FIGURA 4.5. Simulação de um processo difusivo simples de dois pulsos com orientações  $\pi/6$  e  $2\pi/3$ ; com *drift*, difusão em  $\theta$ , dissipação e difusão em  $p$  e dinâmica de quebra de simetria.

Assim como no caso anterior, todas as rotinas são executadas nesse exemplo, a diferença é que aqui dois pulsos com probabilidades iguais são propagados nas orientações  $\pi/6$  e  $2\pi/3$ . Ou seja, nesse caso, a direção de *drift* é oblíqua aos eixos da rede real mas paralelo aos de suas respectivas redes virtuais; mesmo assim, a probabilidade é conservada assim como a vizinhança.

### 4.1.1 Distribuição da polarização

Como observado nos exemplos anteriores, verificar o comportamento da polarização com as diferentes dinâmicas não é trivial a partir do comportamento da distribuição de probabilidades na rede real. Assim, torna-se conveniente olhar para a distribuição do módulo da polarização na forma de um histograma.

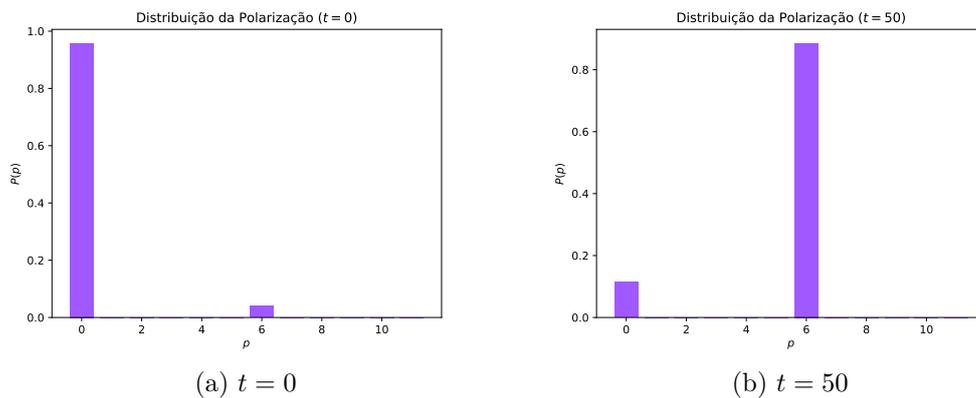


FIGURA 4.6. Distribuições da polarização para o caso onde apenas a quebra de simetria e o *drift* são considerados. O eixo vertical é a densidade de probabilidade com o respectivo  $p$ .

Observa-se aqui que a quebra de simetria apenas transporta parte da probabilidade que possuía  $p = 0$  para o  $\bar{p}$ . O único parâmetro que define a velocidade com que a transição ocorre é a fração  $C$ .

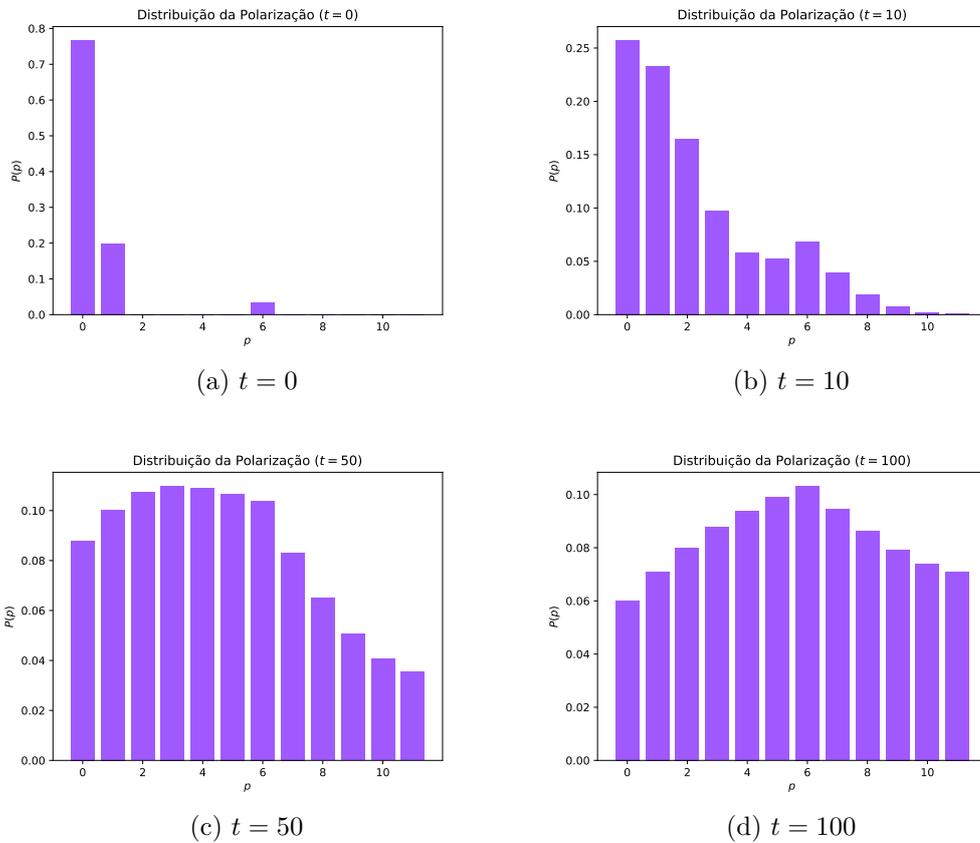


FIGURA 4.7. Distribuições da polarização para o caso onde toda a dinâmica da polarização e o *drift* são considerados. O eixo vertical é a densidade de probabilidade com o respectivo  $p$ .

Nesse caso, observa-se a quebra de simetria levando parte da probabilidade para o valor médio  $n_p/2$  (nesse caso), e a dinâmica de difusão transformando a distribuição em uma gaussiana. A cauda direita da distribuição não é simétrica, uma vez que a dissipação na polarização faz com que exista uma tendência maior a reduzir  $p$ , enquanto que a difusão é simétrica nas duas direções.

### 4.1.2 Deslocamento quadrático médio ( $MSD$ )

Uma maneira de caracterizar as dinâmicas é através do deslocamento quadrático médio. Isso porque é possível calcular essa quantidade tanto de maneira teórica quanto experimental. Para o caso difusivo em  $n$  dimensões espera-se que o  $MSD$  seja linear no tempo com um coeficiente  $nD$ .

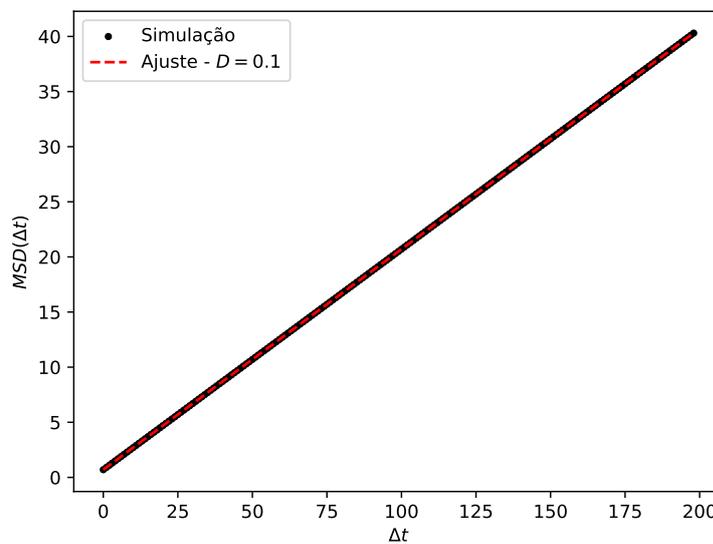


FIGURA 4.8. Deslocamento quadrático médio em Log-Log para a simulação de um caso puramente difusivo com  $D = 0,1$  e, portanto,  $MSD(\Delta t) = 0,2t$ .

Da mesma forma, pode-se calcular para o caso onde todas as dinâmicas são executadas. No entanto, quando se considera o processo por completo, diversas constantes utilizadas começam a interferir nesse resultado; isso porque, a separação das dinâmicas é uma coisa nova introduzida por esse programa, então a dependência que pode existir entre as constantes não foi explorada o que significa que os valores podem não fazer sentido quando comparados a um experimento. Isso levanta a necessidade de se buscar por diferentes formas de medir quantidades re-

levantares para esse sistema, quantidades que não são acessíveis experimentalmente ou exatamente solúveis. Mesmo assim, é possível perceber que existe uma mudança de inclinação no  $MSD$  em Log-Log. A escala de tempo considerada é a da simulação.

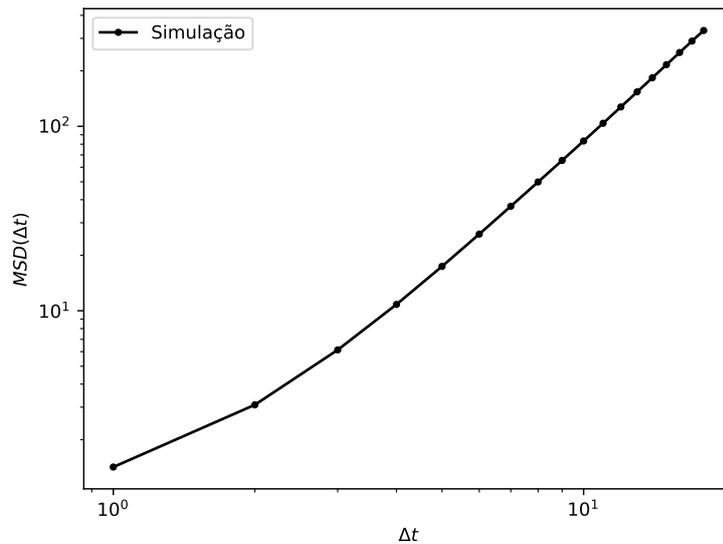


FIGURA 4.9. Deslocamento quadrático médio para a simulação de um processo difusivo simples com *drift*, difusão em  $\theta$ , dissipação e difusão em  $p$  e dinâmica de quebra de simetria.

## 4.2 Exclusão de Volume

O método descrito anteriormente (`percolated_diffusion`), permite explorar diferentes mecanismos de difusão através de alterações feitas diretamente na dinâmica difusiva das densidades de probabilidade no espaço de fases do sistema. Isso significa que a mudança pode ser feita de maneira mais fundamental do que, por exemplo, através da inserção de um potencial específico diretamente na equação mestra do sistema. Quando se analisa o sistema mais básico, do ca-

minhante aleatório em uma dimensão, o que se tem é justamente o caso onde as probabilidades de transição não dependem efetivamente da densidade de probabilidades dos sítios. Isso se dá justamente porque nesse caso, se  $p \in (0, 1)$ ,  $q = 1 - p$  e  $S_0 = 0$ , com passos unitários, então a posição do caminhante após  $n$  passos é

$$S_n = \sum_{i=1}^n X_i \quad , \quad (4.1)$$

como  $X_1, X_2, \dots, X_n$  são variáveis aleatórias, a posição esperada após  $n$  passos pode ser escrita como

$$\mathbb{E}[S_n] = \mathbb{E}\left[\sum_{i=1}^n X_i\right] = \sum_{i=1}^n \mathbb{E}[X_i] = n\mathbb{E}[X_1] \quad , \quad (4.2)$$

como os valores de  $X_i$  são igualmente distribuídos,

$$\mathbb{E}[S_n] = n[(1)p + (-1)q] = n(p - q) \quad . \quad (4.3)$$

Assim, fica claro que quando  $p = q$  o valor esperado da posição do caminhante depois de  $n$  passos é a própria origem, nesse caso 0; um caminhante aleatório simétrico. No entanto, considerando um caso onde a probabilidade de transição  $p$  dependesse da probabilidade do próprio sítio de maneira linear, do tipo  $c(1 - \rho)$  por exemplo, observa-se que o resultado obtido seria justamente o mesmo, pois a caminhada dependeria da mesma forma de uma probabilidade constante e poderia ser redefinida como o caso original.

Por esse motivo, para tentar incluir a exclusão de volume na equação, uma possibilidade é partir desse caso linear e supor que a origem desse termo seja uma expansão em séries de Taylor. Nesse caso, a expansão de  $e^x$  pode ser considerada como a origem do termo para o caso mais simples; sendo portanto, uma expansão em segunda ordem

$$e^x = \sum_0^{\infty} \frac{x^n}{n!} = 1 + x + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} \cdots \quad (4.4)$$

# Capítulo 5

## Conclusões e Perspectivas Futuras

### 5.1 Conclusões

As células são as unidades fundamentais dos seres vivos, essenciais na organização, funcionamento e manutenção desses organismos. Por esse motivo compreender os mecanismos e a dinâmica dos processos celulares é extremamente importante para desvendar e compreender de forma plena fenômenos biológicos complexos.

Apesar de diversas teorias para migração celular existirem, a grande maioria se restringe por explicar apenas determinadas partes daquilo que é observado experimentalmente. Por esse motivo, foi proposto pelo grupo uma maneira teórica que explica justamente os comportamentos observados em curtos, médios e longos intervalos de tempo ((de Almeida et al., 2022; GIARDINI et al., 2023)). Esse modelo é chamado de Ornstein-Uhlenbeck com *bias*.

Contudo, a existência de uma solução analítica para esse problema não significa que, de fato, tudo esteja resolvido. Isso porque essa solução não leva em consideração nenhum tipo de interação entre as células, uma vez que isso implicaria em uma não linearidade na equação diferencial e, portanto, na falta de garantia de uma solução analítica.

Assim, esse trabalho propôs uma nova ferramenta capaz de simular fenômenos diretamente no espaço de fases, através da evolução temporal da densidade de probabilidades. Para isso, foi utilizada a ideia de construir várias redes virtuais com diferentes orientações em relação a uma rede, chamada real, com o objetivo de eliminar os problemas existentes nessa abordagem oriundos da geometria e do caráter discreto da rede. Esse método permite separar cada uma das dinâmicas e executá-las de forma independente, o que significa que cada efeito pode ser explorado na ausência de todos os outros, fazendo com que cenários experimentais difíceis ou mesmo impossíveis sejam simulados.

Os resultados obtidos demonstram a viabilidade dessa abordagem e permitem até certo ponto inferir e obter informações para sustentar essa hipótese, como o *MSD* e a própria distribuição das polarizações. Como essa abordagem é nova, outros parâmetros podem servir como indicadores de como a dinâmica está ocorrendo e, portanto, precisam ser explorados

## 5.2 Perspectivas Futuras

Essa dinâmica é bastante geral e pode ser aplicada em outras áreas da física, como na difusão e interação de gases por exemplo; sendo uma possível alternativa aos métodos já existentes. Para isso, é fundamental que se inclua algum tipo de interação no programa como exclusão de volume, adesão e alinhamento. Como a simulação é feita diretamente no espaço de fases, muitos outros tipos podem ser explorados com certa facilidade.

Além disso, o programa em *Python* é uma maneira prática de verificar o funcionamento e serve como uma prova de conceito, isso porque a implementação das rotinas não é eficiente. Assim, é importante continuar com a implementação em *CUDA*, ou ainda, utilizar outras linguagens de programação como *Julia* ou *C*.

# Referências Bibliográficas

- CALLAN-JONES, A. C.; VOITURIEZ, R. Actin flows in cell migration: From locomotion and polarity to trajectories. *Current Opinion in Cell Biology*, Elsevier Ltd, v. 38, p. 12–17, 2 2016. ISSN 1879-0410. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26827283/>>.
- CUI, B.; ZHANG, C.; GAN, B.; LIU, W.; LIANG, J.; FAN, Z.; WEN, Y.; YANG, Y.; PENG, X.; ZHOU, Y. Collagen-tussah silk fibroin hybrid scaffolds loaded with bone mesenchymal stem cells promote skin wound repair in rats. *Materials Science and Engineering C*, Elsevier Ltd, v. 109, p. 110611, 4 2020. ISSN 1873-0191.
- de Almeida, R. M.; GIARDINI, G. S.; VAINSTEIN, M.; GLAZIER, J. A.; THOMAS, G. L. Exact solution for the anisotropic ornstein–uhlenbeck process. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 587, p. 126526, 2022. ISSN 0378-4371. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378437121007998>>.
- FORTUNA, I.; PERRONE, G. C.; KRUG, M. S.; SUSIN, E.; BELMONTE, J. M.; THOMAS, G. L.; GLAZIER, J. A.; DE ALMEIDA, R. M. CompuCell3d simulations reproduce mesenchymal cell migration on flat substrates. *Biophysical Journal*, Biophysical Society, v. 118, p. 2801–2815, 6 2020. ISSN 1542-0086.
- FREUDENRICH, T. M.; SHAFER, T. J. *Mammalian cell culture models*. [S.l.]: Elsevier, 2020. 463-475 p.
- FÜRTH, R. Die brownsche bewegung bei berücksichtigung einer persistenz der bewegungsrichtung. mit anwendungen auf die bewegung lebender infusorien. *Zeitschrift für Physik*, Springer-Verlag, v. 2, p. 244–256, 6 1920. ISSN 1434-6001.
- GIARDINI, G. S. Y.; THOMAS, G. L.; CUNHA, C. R. da; ALMEIDA, R. M. C. de. *Velocities of Mesenchymal Cells May be Ill-Defined*. 2023.

- HILL, A. Random walks : The properties, applications and methods of analysis. 2020. Disponível em: <<https://fse.studenttheses.ub.rug.nl/id/eprint/22617>>.
- KULASIRI, D.; VERWOERD, W. Chapter 2 - a brief review of mathematical background. In: KULASIRI, D.; VERWOERD, W. (Ed.). *Stochastic Dynamics*. North-Holland, 2002, (North-Holland Series in Applied Mathematics and Mechanics, v. 44). p. 27–68. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167593102800031>>.
- LEMONS, D. S.; GYTHIEL, A. Paul langevin’s 1908 paper “on the theory of brownian motion” [“sur la théorie du mouvement brownien,” c. r. acad. sci. (paris) 146 , 530–533 (1908)]. *American Journal of Physics*, American Association of Physics Teachers (AAPT), v. 65, p. 1079–1081, 11 1997. ISSN 0002-9505. Disponível em: <<http://aapt.scitation.org/doi/10.1119/1.18725>>.
- MAIURI, P.; RUPPRECHT, J. F.; WIESER, S.; RUPPRECHT, V.; BÉNICHOU, O.; CARPI, N.; COPPEY, M.; BECO, S. D.; GOV, N.; HEISENBERG, C. P.; CRESPO, C. L.; LAUTENSCHLAEGER, F.; BERRE, M. L.; LENNON-DUMENIL, A. M.; RAAB, M.; THIAM, H. R.; PIEL, M.; SIXT, M.; VOITURIEZ, R. Actin flows mediate a universal coupling between cell speed and cell persistence. *Cell*, Cell Press, v. 161, p. 374–386, 4 2015. ISSN 1097-4172. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25799384/>>.
- MELJERING, E.; DZYUBACHYK, O.; SMAL, I. Chapter nine - methods for cell and particle tracking. In: *Imaging and Spectroscopic Analysis of Living Cells*. Academic Press Inc., 2012. v. 504, p. 183–200. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123918574000094>>.
- METZNER, C.; MARK, C.; STEINWACHS, J.; LAUTSCHAM, L.; STADLER, F.; FABRY, B. Superstatistical analysis and modelling of heterogeneous random walks. *Nature Communications*, Nature Publishing Group, v. 6, p. 1–8, 6 2015. ISSN 2041-1723. Disponível em: <<https://www.nature.com/naturecommunications>>.
- NEGGERS, R. A. J.; GRIEWANK, P. J. A binomial stochastic framework for efficiently modeling discrete statistics of convective populations. *Journal of Advances in Modeling Earth Systems*, v. 13, n. 3, p. e2020MS002229, 2021. E2020MS002229 2020MS002229. Disponível em: <<https://agupubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1029/2020MS002229>>.
- POTDAR, A. A.; LU, J.; JEON, J.; WEAVER, A. M.; CUMMINGS, P. T. Bimodal analysis of mammary epithelial cell migration in two dimensions. *Annals of Biomedical Engineering*, Springer, v. 37, p. 230–245, 1 2009.

ISSN 0090-6964. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10439-008-9592-y>>.

QI, K.; LI, N.; ZHANG, Z.; MELINO, G. Tissue regeneration: The crosstalk between mesenchymal stem cells and immune response. *Cellular Immunology*, Academic Press Inc., v. 326, p. 86–93, 4 2018. ISSN 1090-2163.

REICHL, L. E. *A Modern Course in Statistical Physics*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016. ISBN 9783527690497. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/9783527690497>>.

ROSS, H. C. On a combination of substances which excites amoeboid movement in leucocytes, by which living can be differentiated from dead cells. *The Lancet*, Elsevier, v. 173, p. 152–154, 1 1909. ISSN 0140-6736.

RUPRECHT, V.; WIESER, S.; CALLAN-JONES, A.; SMUTNY, M.; MORITA, H.; SAKO, K.; BARONE, V.; RITSCH-MARTE, M.; SIXT, M.; VOITURIEZ, R.; HEISENBERG, C. P. Cortical contractility triggers a stochastic switch to fast amoeboid cell motility. *Cell*, Cell Press, v. 160, p. 673–685, 2 2015. ISSN 1097-4172. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.008>> This is an open access article under the CC BY license <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

SCHWARTZ, J. L. *How Cells Crawl | NIH Intramural Research Program*. 2013. Disponível em: <<https://irp.nih.gov/catalyst/v21i5/how-cells-crawl>>.

STOSSEL, T. P. How cells crawl. *American Scientist*, Sigma Xi, The Scientific Research Society, v. 78, n. 5, p. 408–423, 1990. ISSN 0003-0996. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/29774178>>.

TAKAGI, H.; SATO, M. J.; YANAGIDA, T.; UEDA, M. Functional analysis of spontaneous cell movement under different physiological conditions. *PLoS ONE*, Public Library of Science, v. 3, p. e2648, 7 2008. ISSN 1932-6203. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0002648>>.

THOMAS, G. L.; FORTUNA, I.; PERRONE, G. C.; GLAZIER, J. A.; BELMONTE, J. M.; DE ALMEIDA, R. M. Parameterizing cell movement when the instantaneous cell migration velocity is ill-defined. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier B.V., v. 550, p. 124493, 7 2020. ISSN 0378-4371.

THOMAS, G. L.; FORTUNA, I.; PERRONE, G. C.; GRANER, F.; de Almeida, R. M. Shape–velocity correlation defines polarization in migrating cell simulations. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 587, p.

126511, 2022. ISSN 0378-4371. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378437121007846>>.

TODA, S.; FRANKEL, N. W.; LIM, W. A. Engineering cell–cell communication networks: programming multicellular behaviors. *Current Opinion in Chemical Biology*, Elsevier Ltd, v. 52, p. 31–38, 10 2019. ISSN 1879-0402.

UHLENBECK, G. E.; ORNSTEIN, L. S. On the theory of the brownian motion. *Physical Review*, American Physical Society, v. 36, p. 823–841, 9 1930. ISSN 0031-899X. Disponível em: <<https://journals.aps.org/pr/abstract/10.1103/PhysRev.36.823>>.

W.H.C. Ciliary movement. *American Journal of Ophthalmology*, Elsevier BV, v. 11, p. 825, 10 1928. ISSN 0002-9394. Disponível em: <<http://www.ajo.com/article/S0002939428928706/fulltext>>.

WU, P. H.; GIRI, A.; SUN, S. X.; WIRTZ, D. Three-dimensional cell migration does not follow a random walk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, National Academy of Sciences, v. 111, p. 3949–3954, 3 2014. ISSN 1091-6490. Disponível em: <<https://www.pnas.org/content/111/11/3949https://www.pnas.org/content/111/11/3949.abstract>>.

ZHAO, X.; LIU, X.; XU, X.; FU, Y. V. Microbe social skill: the cell-to-cell communication between microorganisms. *Science Bulletin*, Science in China Press, v. 62, p. 516–524, 4 2017. ISSN 2095-9281.