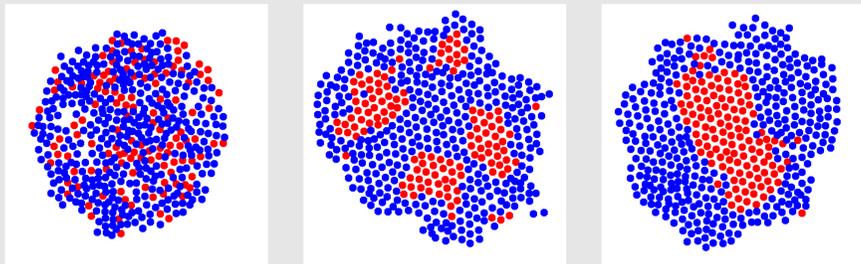


## Motivação

A regeneração e a morfogênese são processos importantes em organismos pluricelulares e motivam a pesquisa dos fenômenos envolvidos no movimento de células biológicas. Um exemplo bem conhecido e de fácil reprodução em laboratório ocorre com células de hidras, que voltam a se juntar e a formar tecidos após terem sido separadas. Esses animais têm grande capacidade de regeneração e uma estrutura simples com dois tipos de tecidos: a endoderme e a ectoderme. Se forem juntados esses tecidos e deixados em meio apropriado à vida das células, eles voltam a se organizar da maneira original: endoderme ao centro e ectoderme em volta.

Usa-se simulação computacional como uma tentativa de modelar o comportamento regenerativo dos tecidos de hidras. Existem muitas hipóteses que tentam explicar a segregação celular e elas podem ser testadas com matéria ativa, uma implementação computacional.



(a) Configuração inicial (b)  $3.6 \cdot 10^5$  passos (c)  $4.6 \cdot 10^6$  passos

**Figura 1:** Evolução de segregação celular em simulação computacional. Células de endoderme estão em vermelho e células de ectoderme, em azul.

## Objetivo

Experimentos e modelos encontrados recentemente na literatura convergem para uma hipótese híbrida que mistura elementos tanto da adesão diferenciada [3] quanto da contração superficial [4]. Essa nova formulação pode também ser simulada se generalizarmos o modelo de matéria ativa para uma versão extensa de célula. Este é o objetivo geral desse trabalho.

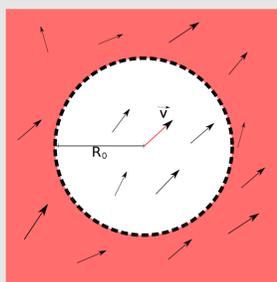
O objetivo específico é compreender o algoritmo de simulação computacional de segregação celular, para poder otimizá-lo e melhorá-lo, e reproduzir o sistema biológico, podendo alterar parâmetros e prevendo um novo comportamento de tal sistema.

## Materia Ativa

A hipótese de Adesão Diferenciada [3] pode ser simulada com base em modelos simples de animóides como matéria ativa. Animóides são entidades de núcleo rígido usados para simular computacionalmente criaturas auto-propelentes (que andam por conta própria sem precisar de força externa). Num espaço colocam-se animóides e deixam-se eles se moverem com velocidade constante em módulo e cuja orientação depende da interação com os vizinhos e possivelmente de um ruído, como na equação:

$$\theta_n^{t+\Delta t} = \arg \left[ \sum_{m \sim n} \left( \alpha_{nm} \frac{\vec{v}_m^t}{v_0} + \beta_{mn} f_{nm}^t \vec{e}_{nm}^t \right) + \eta \vec{u}_n^t \right], \quad (1)$$

onde  $m$  e  $n$  são índices de célula,  $\theta_n$  é a orientação da velocidade da célula  $n$ ;  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\eta$  são coeficientes peso para adesão, força e ruído, respectivamente;  $\frac{\vec{v}}{v_0}$  é o versor velocidade,  $f^t$  é uma força dependente da distância entre duas células vizinhas e  $\vec{u}$  é um versor de orientação aleatória.



**Figura 2:** O movimento de cada animóide é definido pela velocidade média dos vizinhos dentro de um raio  $r_0$ , pela direção da força resultante na interação com esses vizinhos e pelo ruído. [2].

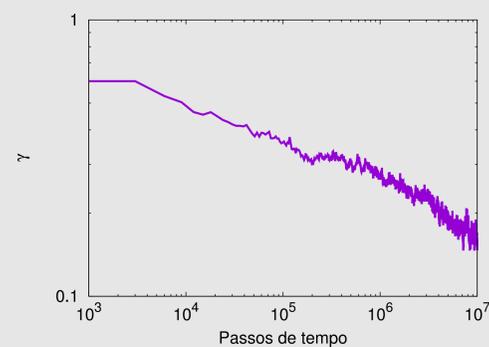
Na simulação separam-se as células em dois tipos, um associado à endoderme e outro, à ectoderme. Testando a hipótese de Adesão Diferenciada, usam-se valores diferentes de  $\beta$  para cada tipo de célula. Com os parâmetros adequados, após um tempo de evolução, pode-se encontrar uma separação das células associadas a cada tecido, uma conformação característica da segregação celular. Nesse trabalho mostramos que a evolução dessa separação segue uma lei de potência bem definida.

## Mensuração da segregação

Saber o quanto um agregado de células segregou por simplesmente ver uma imagem do final da segregação é algo pouco preciso. Assim, criou-se o parâmetro  $\gamma$  [1], definido pela equação:

$$\gamma = \left\langle \frac{n_{dif}}{n_{total}} \right\rangle, \quad (2)$$

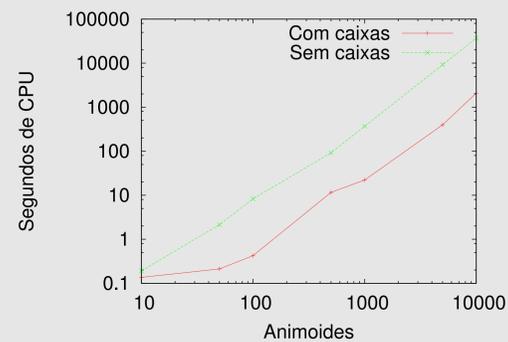
onde  $n_{dif}$  é o número de células vizinhas de tipo diferente e  $n_{total}$  é o número de vizinhas. Percebe-se que, à medida que a segregação ocorre, uma célula tende a ser cercada apenas por células do mesmo tipo e com isso  $\gamma$  decresce, como na figura:



**Figura 3:** Coeficiente de segregação ao longo do tempo.

## Resultados das Otimizações

Conseguiu-se economia de até noventa por cento do tempo de CPU inserindo o modelo das caixas para dinâmica molecular. Tal modelo consiste em dividir o domínio contínuo da matéria ativa em caixas e fazer iterações de um animóide apenas com os que estão na mesma caixa ou em caixas vizinhas.



**Figura 4:** Tempo de processamento em função da quantidade de matéria ativa com e sem o método das caixas

A simulação foi paralelizada com objetivo de usar vários núcleos de microprocessador ao mesmo tempo. Com oito núcleos conseguiu-se economia de sessenta e cinco por cento de tempo real.

## Conclusões e Perspectivas

Com o entendimento do algoritmo e a otimização da implementação computacional, conseguiu-se atingir o objetivo de reproduzir o sistema biológico de modo otimizado.

O modelo de animóides de uma partícula não distingue a hipótese de Contração Superficial [4] da hipótese de Adesão Diferenciada. Para se ter essa distinção, planeja-se num trabalho futuro passar a tratar cada célula como um conjunto de animóides, de forma que a contração ou extensão da membrana celular possa ser minimamente modelada.

## Referências

- [1] Julio M. Belmonte, Gilberto L. Thomas, Leonardo G. Brunnet, Rita M. C. de Almeida e Hugues Chate. *Self-Propelled Particle Model for Cell-Sorting Phenomena* Physical Review Letters, 20 de Junho de 2008.
- [2] Vicsek, T., Czirok, A., Ben-Jacob, E., Cohen, I., Shochet, O. Phys. Rev. Lett. 75, 1226 (1995).
- [3] Steinberg, M. S. *Differential adhesion in morphogenesis: A modern view.* Curr. Opin. Genet. Dev. 17, 281–286 (2007).
- [4] Harris, A. K. *Is cell sorting caused by differences in the work of intercellular adhesion? A critique of the steinberg hypothesis.* J. Theor. Biol. 61, 267–285 (1976).