

### Resumo

O projeto, consiste em estudar a migração celular, presente em fenômenos de formação e regeneração de tecidos e reprodução, por meio de equações diferenciais estocásticas baseadas na equação de Langevin, adicionada de um ruído branco, dado pela montagem e desmontagem do lamelipódio. Esse sistema de equações diferenciais, procura descrever um movimento aleatório, cuja solução corresponde a dados empíricos e de simulações realizadas através do CompuCell 3D, todas em substrato plano. Como o trabalho está num estágio inicial, até o momento, foram criados programas de caminhantes aleatórios simples, em redes quadradas e diagonais, como também um caminhante no plano, cujo movimento se assemelha ao de uma célula, com a diferença que a célula apresenta um fronte direcionável e a montagem e desmontagem desse fronte, desse forma, o intuito desse trabalho atualmente é mostrar que uma célula, mesmo sendo um ser vivo e com funções extremamente complexas, algumas que ainda não são totalmente compreendidas, podem ser representadas na forma de equações diferenciais.

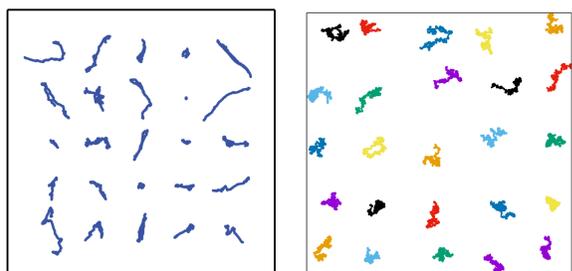
### Introdução

Um caminhante aleatório pode ser representado pelo exemplo de uma partícula de poeira que se move pelo ar, colidindo com os átomos de gases presentes no mesmo, assim, após sofrer inúmeras colisões, a partícula terá se movimentado de forma estocástica, assim, não é possível prever para onde esta se moverá, mas é possível entender e analisar o seu comportamento médio. Para isso, é necessário o uso de tratamentos estatísticos, contudo, caso seja feita uma média para as posições dessa partícula para determinados instantes e para várias partículas, a média resultará em zero, pois as posições  $-1$  e  $1$ , são equiprováveis, justamente como todas as outras posições possíveis, devido ao fato de não haver uma direção preferencial. Uma medida de importância em difusão que não apresenta este problema é o deslocamento quadrático médio (DQM), visto que é uma média de termos quadrados, dado em 2D por

$$DQM(\tau) = \langle (x(i+\tau) - x(i))^2 + (y(i+\tau) - y(i))^2 \rangle \quad (1)$$

$$= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x(i+\tau) - x(i))^2 + (y(i+\tau) - y(i))^2, \quad (2)$$

onde  $N$  é o número de pontos considerados,  $x(i)$  e  $y(i)$  são as posições da partícula no instante  $i$  e  $\tau$  é a variável tempo do DQM, ou seja, seu valor se mantém constante até que todas as diferenças de posição da partícula sejam levados em conta. A partir do momento em que  $\tau$  aumenta, cada vez mais pontos serão desconsiderados. Para representar um gráfico, os dados são dispostos num gráfico  $DQM \times \tau$ . Para difusão normal, o DQM cresce linearmente com o tempo para tempos longos, portanto o seu gráfico em função do tempo será uma reta. O mesmo não ocorre para uma célula, cujas funções biológicas provocam alterações em seu DQM, gerando assim, os comportamentos difusivo para tempos muito curtos, balístico para tempos curtos e médio e difusivos para tempos longos. Desse modo será estabelecida uma comparação em 2D para uma célula e uma partícula em movimento estocástico. Como o trabalho está em seu início e ainda há a necessidade de se acostumar com os algoritmos computacionais e recursos matemáticos, apenas a simulação de partículas com movimento aleatório esta sendo realizada, mas futuramente, o objetivo é chegar num modelo matemático para a movimentação celular. Na fig. 1 percebe-se a diferença entre a motivação para o projeto e as simulações de partículas em movimento aleatório.



**Figura 1:** *Esquerda*– Imagem de experimento real do deslocamento celular obtido de Wu *et al.* [1]. Essa imagem é a real motivação para o projeto, pois trata do movimento aleatório celular, que apesar de ainda possuir aleatoriedade, apresenta direções preferenciais para o seu deslocamento. *Direita*– Esta imagem representa caminhantes aleatórios puros, as partículas sorteiam ângulos em relação à um referencial fixo e seguem nesse sentido. Assim, as partículas não apresentam uma direção preferencial, pois cada ângulo possui a mesma probabilidade de ser sorteado. O número de passos realizados foi 100.000 para 25 partículas.

### Modelos

Foram analisados 2 modelos de caminhantes aleatórios: (a) caminhante na rede quadrada bidimensional; (b) caminhante no plano. Para a implementação do primeiro, as partículas escolhem uma das 4 direções possíveis ao acaso e dão um passo de tamanho fixo. Para a implementação do caminhante aleatório 2D, que sorteia ângulos, foi utilizada a linguagem de programação C, com uma implementação semelhante ao pseudo-código abaixo:

```
for(j=1; j<numero_de_passos; j++) {
    for(n=0; n<numero_de_particulas; n++) {

        p(x) = numero_aleat ∈ [0,1)
        angulo_de_deslocamento = 2πp(x)

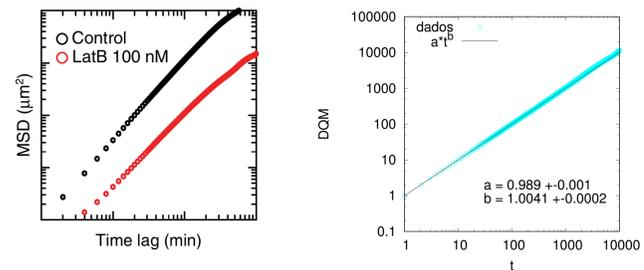
        deslocamento_em_x = cos(angulo_de_deslocamento)
        deslocamento_em_y = sen(angulo_de_deslocamento)

        pos_particula_em_x(t) = pos_particula_em_x(t-1)
                               + deslocamento_em_x
        pos_particula_em_y(t) = pos_particula_em_y(t-1)
                               + deslocamento_em_y

        imprimir(pos_particula_em_x(t), pos_particula_em_y(t))
    }
}
```

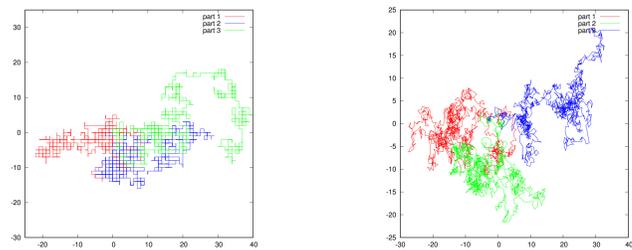
### Resultados

É visível a diferença de um sistema de caminhantes puramente aleatórios para um sistema de deslocamento celular, enquanto o DQM do primeiro apresenta um único comportamento para qualquer tempo (reta), o do segundo, forma uma curva com três comportamentos aparentes, um movimento inicialmente difusivo para tempos muito curtos, posteriormente balísticos para tempos curtos e médios e retornando a difusivo a longos períodos de tempo.

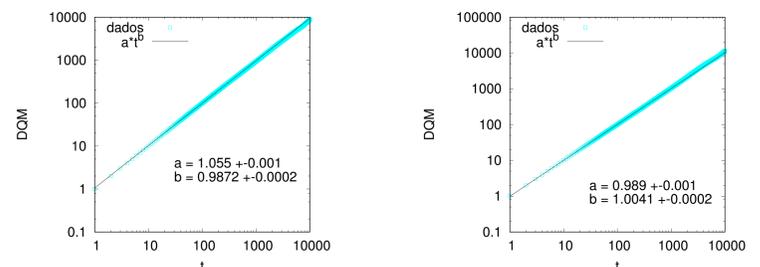


**Figura 2:** *Esquerda*– Imagem de retirada de [1], para o DQM de células reais. *Direita*– DQM de 100 partículas, em movimento puramente aleatório, com um número de passos equivalente a 10000. O expoente  $b$  encontrado está bastante próximo do esperado (1.0).

A fig. 3 mostra uma comparação entre dois movimentos puramente aleatórios, um em malha quadriculada e o outro fora de qualquer rede. Observa-se que ambas as imagens, com três partículas diferentes não-interagentes e com o mesmo número de passos, são microscopicamente bastante diferentes; contudo, na fig. 4 pode-se ver que os seus DQM são bastante semelhantes o que indica que ambos apresentam o mesmo tipo de difusão.



**Figura 3:** *Esquerda*– Trajetórias de três partículas caminhando aleatoriamente dentro de uma rede quadriculada ao longo de 1000 passos. *Direita*– Trajetórias de três partículas, em movimento aleatório no plano com 1000 passos de tempo.



**Figura 4:** *Esquerda*– DMQ de 100 partículas caminhando em uma rede quadriculada ao longo de 10000 passos de tempo. *Direita*– A imagem representa o DQM de 100 partículas caminhando por meio do sorteio dos ângulos da direção de seu deslocamento ao longo de 10000 passos de tempo.

### Conclusões

- Células, mesmo apresentando vários fenômenos biológicos, em 2D, apresentam comportamentos aleatórios, mas que se assemelham pouco com um caminhante puramente aleatório fato observado através do DQM.
- Uma análise estatística, ou seja macroscópica, continua a mesma caso hajam mudanças no comportamento de um caminhante, como visto na rede quadrada e num caminhante fora da rede. Contudo, apenas se o movimento continuar puramente aleatório.
- Se um movimento for puramente aleatório, o gráfico de seu DQM pelo tempo, formará uma reta (expoente 1), sem mudar o comportamento com o decorrer do tempo, ao contrário de uma célula, com dois padrões diferentes.

### Pesquisas Futuras

- Qual a probabilidade de uma partícula com movimento aleatório, estar localizada no ponto 0?
- Implementação da solução numérica da equação de Langevin para um movimento aleatório em um meio viscoso.
- Comparação dos resultados obtidos com dados de simulações no programa CompuCell 3D.
- Análise de dados experimentais de DQM de células.
- Confirmação dos comportamentos celulares por simulação.

### Referências

- [1] WU, P. H., GIRI, A., WIRTZ, D. Statistical analysis of cell migration in 3D using the anisotropic persistent random walk model *Nat. Protoc.* 10 (2015), 517.