

RESUMO

A migração celular possui importante papel na biologia do desenvolvimento, nos mecanismos imunológicos e de cicatrização de tecidos, entre outros. Nesse trabalho estudamos, através de simulações computacionais, a migração por rastejamento guiada por quimiotaxia, que é a migração celular resultante da resposta a um sinal químico externo.

OBJETIVO

Nesta pesquisa busca-se, com a utilização de modelagem computacional, reproduzir e analisar o processo de migração de uma célula individual exposta à campos químicos externos¹, e compará-lo com os resultados da literatura. Especificamente, a velocidade da célula, em função da resposta ao campo químico externo, será analisada. O trabalho ramifica-se do estudo desenvolvido no doutoramento de membros do grupo, onde um modelo computacional focado na migração celular sobre um substrato plano homogêneo na ausência de estímulos externos foi estudada². A inclusão da quimiotaxia, atrativa ou repulsiva, como fator responsável pela migração é uma extensão natural ao modelo, visto que esses processos são largamente observados na natureza³.

O projeto desenvolve-se no Laboratório de Estruturas Celulares – LABCEL – do Instituto de Física da UFRGS, e está interligado com observações experimentais de migração celular nele realizado.

METODOLOGIA

As simulações numéricas empregam o Modelo de Potts Celular⁴ (CPM), implementado no ambiente computacional CompuCell3D⁵ (CC3D), cuja dinâmica é baseada no método de Monte Carlo, que emprega uma minimização estocástica de energia. O espaço é descrito por uma rede cúbica de *voxels* cujos indexadores representam: o meio, o substrato ou os componentes celulares. O conjunto de *voxels* com mesmo índice constitui um componente da célula que pode ser núcleo, corpo celular ou frente (lamelipódio).

Campos químicos, como o da Fig.1, podem ser difundidos nesse espaço. A energia do sistema é definida através de funções que dependem das configurações da rede e outras sub-redes contendo informações como, por exemplo, a concentração dos químicos.

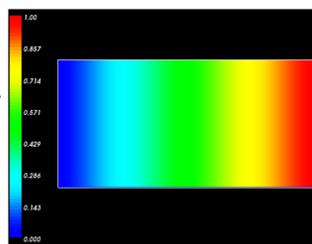


Fig1. Campo externo aplicado.

Foram realizados dois conjuntos de simulações: um sem e outro com campo químico externo. Analisamos a morfologia das trajetórias, Fig.2, e a velocidade da célula, Fig.3.

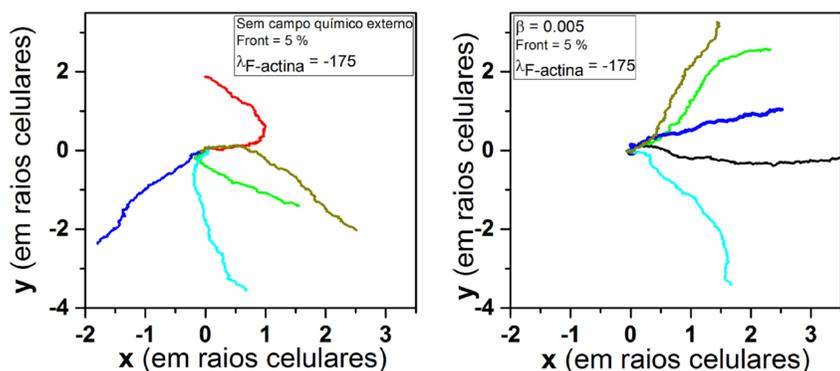


Fig.2. Trajetórias de 5 células contendo 5% de frente e resposta ao campo interno de F-actina igual a -175. No painel da esquerda, o movimento se dá na ausência de campo químico externo. Em ambos painéis, o frente possui 5% de decaimento do seu volume alvo por unidade de tempo (β).

RESULTADOS: movimento celular sob campo químico externo

Nas simulações com campos químicos, diferentes constantes de decaimento β foram consideradas. Os resultados para a velocidade da célula estão mostrados na Fig.2.

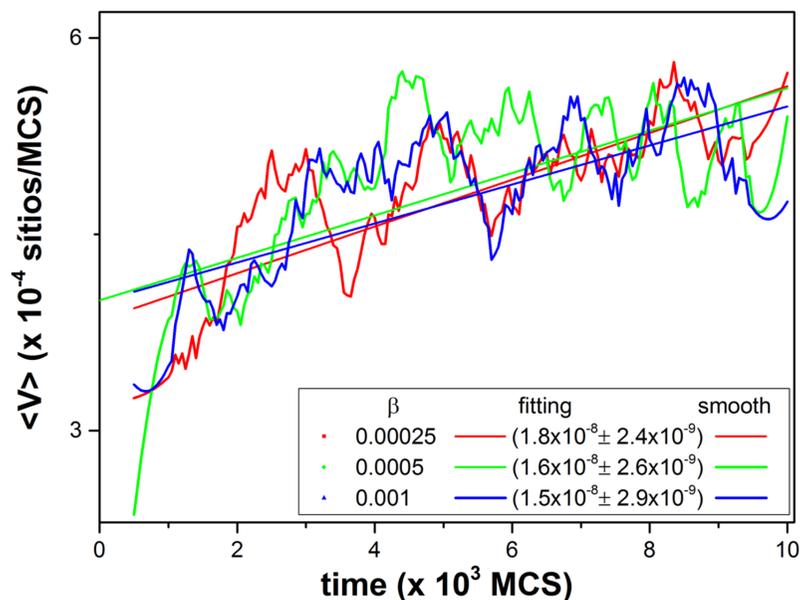


Fig.3. Velocidade média de 5 células para diferentes constantes de decaimento β . Há uma pequena tendência de maior aceleração inicial para menores valores de β .

DISCUSSÃO

Podemos ver da Fig.3 que, embora exista uma aceleração maior para β 's menores, a velocidade média final parece ser a mesma em todos os casos. Esses resultados ainda são inconclusivos e uma investigação com uma maior varredura de parâmetros deve ser realizada. As curvas "smooth", são curvas suavizadas usando-se o método de Savitzki-Golay de 20 pontos.

O estudo da migração celular por quimiotaxia é importantíssimo, principalmente, para a indústria farmacêutica. Pois pode contribuir com grandes avanços na área de pesquisa, tal qual para a descoberta de novas substâncias capazes de combater a migração de células tumorais, pois, pelo que se sabe, no processo metastático as células tumorais migram do tumor primário para o sistema circulatório e logo após migram para um novo local. A escolha de trabalhar com modelagem computacional é justamente pelo fato de que ela facilita o trabalho com fenômenos complexos, como no caso da migração celular, além de ser uma opção economicamente mais viável.

PERSPECTIVA

A partir dos resultados preliminares, ainda inconclusivos, além de ampliar o intervalo de variação dos parâmetros do campo químico externo, pretendemos torna-lo móvel, i.e., mudar sua origem no decorrer da simulação.

Referências

- 1- Manson, M. D. et al. Bacteria Locomotion and Signal Transduction. Journal of Bacteriology, v. 180, n. 5, p. 1009-1022, mar. 1998.
- 2- Fortuna, I. et al.. Artigo em redação final.
- 3- <https://www.cellmigration.org/science/#dev>
- 4- Balter A, et al. The Glazier-Graner-Hogeweg model: Extensions, future directions, and opportunities for further study. In: Anderson A, Chaplain M, Rejniak K, editors. Single-Cell-Based Models in Biology and Medicine. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag, Mathematics and Biosciences in Interaction, chapter II. pp. 151-167, 2007.
- 5- <http://compuCell3d.org/>