

Migração Celular

Modelos de Langevin para Mobilidade Celular

Guilherme S. Y. Giardini Orientador: Mendeli H. Vainstein

Instituto de Física, UFRGS

guigagiardini@gmail.com — +55 (51) 98257 5593



Resumo

O projeto consiste em estudar a migração celular, presente em fenômenos de formação e regeneração de tecidos e reprodução, por meio da modelagem de equações diferenciais estocásticas baseadas na equação de Langevin, caracterizada por ter um termo de ruído branco, que pode ser interpretado como tendo origem no processo da montagem e desmontagem do lamelipódio em diferentes direções e um termo de viscosidade, que corresponde à inércia dos mecanismos intracelulares de movimentação. Esse sistema de equações diferenciais, procura descrever um movimento aleatório, cuja solução corresponde a dados empíricos provenientes de experimentos in-vitro com células. Através de simulações computacionais, foi possível estabelecer parâmetros de comparação com experimentos in vitro, e o que se concluiu, é que é possível criar um modelo para mobilidade celular que se aproxime mais da realidade que o modelo anterior para simulações de dinâmica celular, o modelo de Fürth, além de ser mais abrangente no âmbito dos tipos de dinâmicas (diferentes células apresentam diferentes tipos de dinâmica, como Lévy Flight, movimento browniano simples ou movimento estocástico com viscosidade). O modelo também consegue recriar o resultado experimental que foi o principal motivo da necessidade de uma nova forma de modelagem, um deslocamento quadrático médio que apresente três tipos de regime, um difusivo para pequenos tempos de medição, um balístico para intervalos médios de tempo e difusivo para tempos grandes de medição.

Introdução

Um exemplo de caminhante aleatório é uma partícula de poeira envolta por átomos de gases, que se move ao ser atingida de todos os lados pelos átomos que a rodeiam, como há inúmeras colisões de todos os lados da partícula, esta se desloca de forma aleatória pelo espaço.

Caso o grão de poeira apresente uma massa pequena, conseqüentemente este possuirá pouco momento, com isso, sua inércia frente a uma força, será pequena e assim o sistema apresentará pouca ou nenhuma memória.

Ao se considerar uma célula que caminha aleatoriamente, deve-se considerar uma persistência significativa em relação aos outros termos da equação de movimento, ou seja, ela possui memória, por isso, a direção que está se move, depende de sua velocidade num instante anterior, diferente de um processo markoviano em que seu estado futuro depende apenas de seu estado atual, independente dos seus estados que o precederam.

Através de várias observações, notou-se que as células se comportavam apresentando flutuações e dissipações. Por isso, há muito, se usa a equação de Langevin para se simular um comportamento do deslocamento celular. Essa era a modelagem que mais correspondia com a realidade.

$$\frac{d\vec{v}}{dt} = -\frac{1}{P}\vec{v} + \sqrt{\frac{2D}{P}}\vec{\eta}(t) \quad (1)$$

Contudo, em experimentos mais recentes e precisos, o deslocamento quadrático médio experimental, mostrou divergências quando comparado à mesma medida dada por simulações da equação de Langevin, que resultam no modelo de Fürth.

O modelo de Fürth, apesar de representar de forma aproximada o deslocamento celular, em alguns experimentos e simulações baseadas na minimização energética, a medida do deslocamento quadrático médio (DQM) em função da variação no tempo de medição apresentava três regimes, um regime difusivo (proporcional a t) para intervalos de tempo curtos, balístico (proporcional a t^2) para intervalos médios e difusivo novamente para intervalos grandes de tempo. A solução do DQM para a equação de Langevin, a equação de Fürth, apresenta regimes balístico para tempos curtos e difusivo para tempos longos.

$$DQM(\tau) = \langle (x(t) - x(t + \tau))^2 \rangle = 2nD(t - P(1 - e^{-t/P}))$$

A solução do DQM que melhor se encaixa com a dinâmica de três regimes, é uma solução de Fürth modificada, esta inclui um parâmetro adimensional S que determina o quão difusiva será a trajetória para pequenos tempos.

$$DQM = 2nD\left(\frac{t}{1-S} - P(1 - e^{-t/P})\right)$$

Os parâmetros "D", "P", "n", "t", "S" representam, respectivamente, a difusividade do sistema, a sua persistência, seu número de graus de liberdade, o tempo de medição e o quão difusiva a trajetória será.

Primeiramente, foi descartado o fato do regime difusivo no DQM ser devido a imprecisões ou erros experimentais. Em seguida, concluiu-se que o regime difusivo era consequência da movimentação perpendicular à direção de deslocamento celular, decorrente da seleção de uma direção preferencial da célula.

Dessa forma, o próximo passo foi criar um sistema de duas equações, em que uma regesse a dinâmica na direção preferencial de movimentação celular e a segunda ditasse o deslocamento lateral.

Essa direção preferencial, é denominada polarização celular e pode ser determinada ao traçar um vetor ligando o centro de massa do corpo com o centro de massa do lamelipódio.

No entanto, com apenas duas equações, não é possível haver rotações na direção preferencial e com isso notou-se a necessidade de uma terceira equação que conduzisse a direção de polarização.

O sistema de equações que rege a dinâmica celular é:

$$\vec{r}_{||}(t) = \vec{r}_{||}(t - \Delta t) + (1 - \Delta t)(\vec{r}_{||}(t - \Delta t) - \vec{r}_{||}(t - 2\Delta t)) + b \vec{\xi}_{||} \quad (2)$$

$$\vec{r}_{\perp}(t) = \vec{r}_{\perp}(t - \Delta t) + c \vec{\xi}_{\perp} \quad (3)$$

$$\theta(t) = \theta(t - \Delta t) - k \operatorname{atan}\left(\frac{|\vec{r}_{||}(t) - \vec{r}_{||}(t - \Delta t)|}{|\vec{r}_{\perp}(t) - \vec{r}_{\perp}(t - \Delta t)|}\right) \Delta t \quad (4)$$

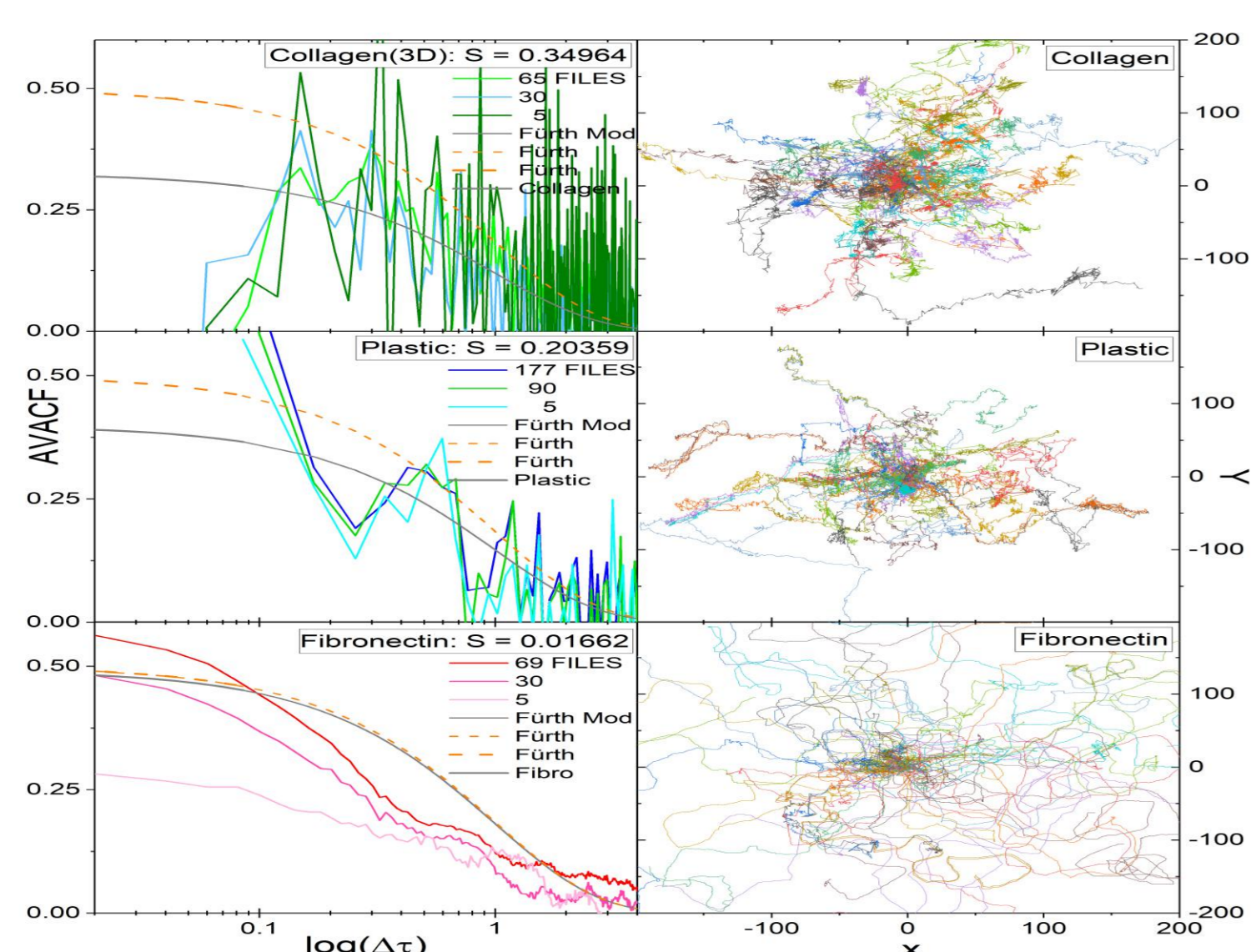
As equações precisam estar em forma discreta, pois é impossível de se definir uma equação de força e conseqüentemente uma velocidade para um sistema que se encontra em regime difusivo, portanto em vez de se definir velocidade, é introduzido o conceito de variação de posição em um dado tempo.

Esse fato trás à tona um problema na comparação da dinâmica de diferentes células, pois na biologia ainda é utilizado o conceito de velocidade para se comparar trajetórias, contudo, não existe um intervalo de tempo específico em que a divisão do deslocamento pelo anterior, resulte na definição correta de velocidade.

Para se corrigir tal problema, é necessário então obter o intervalo do tempo de medida em que a célula é mais balística o possível.

Objetivos

O objetivo do projeto, é conseguir criar um sistema de equações que gere os padrões de deslocamento celular e obtenha o DQM e a autocorrelação média das velocidades semelhantes à imagem abaixo, cujos dados foram obtidos experimentalmente.



Como diferentes substratos, provocam diferentes dinâmicas celulares, o sistema de equações descrito anteriormente, teoricamente, consegue recriar as trajetórias de forma suficiente o bastante para que seja possível estudar o movimento celular através dessas equações, como também prever comportamentos.

Resultados

Ao comparar células caminhantes reais com o modelo proposto, é possível notar que o movimento das células reais e na simulação são semelhantes, e apesar de não ser prova concreta de que o modelo é válido, é uma bom parâmetro para se observar.

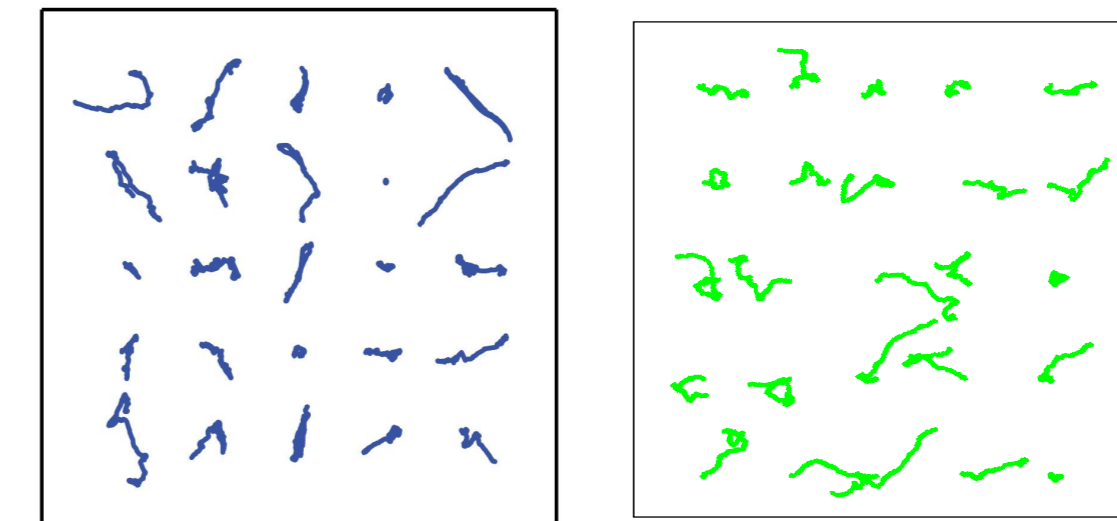


Figura 1: Esquerda— Imagem de experimento real do deslocamento celular obtido de Wu et. al. Direita— Figura feita através da resolução do sistema de equações acopladas.

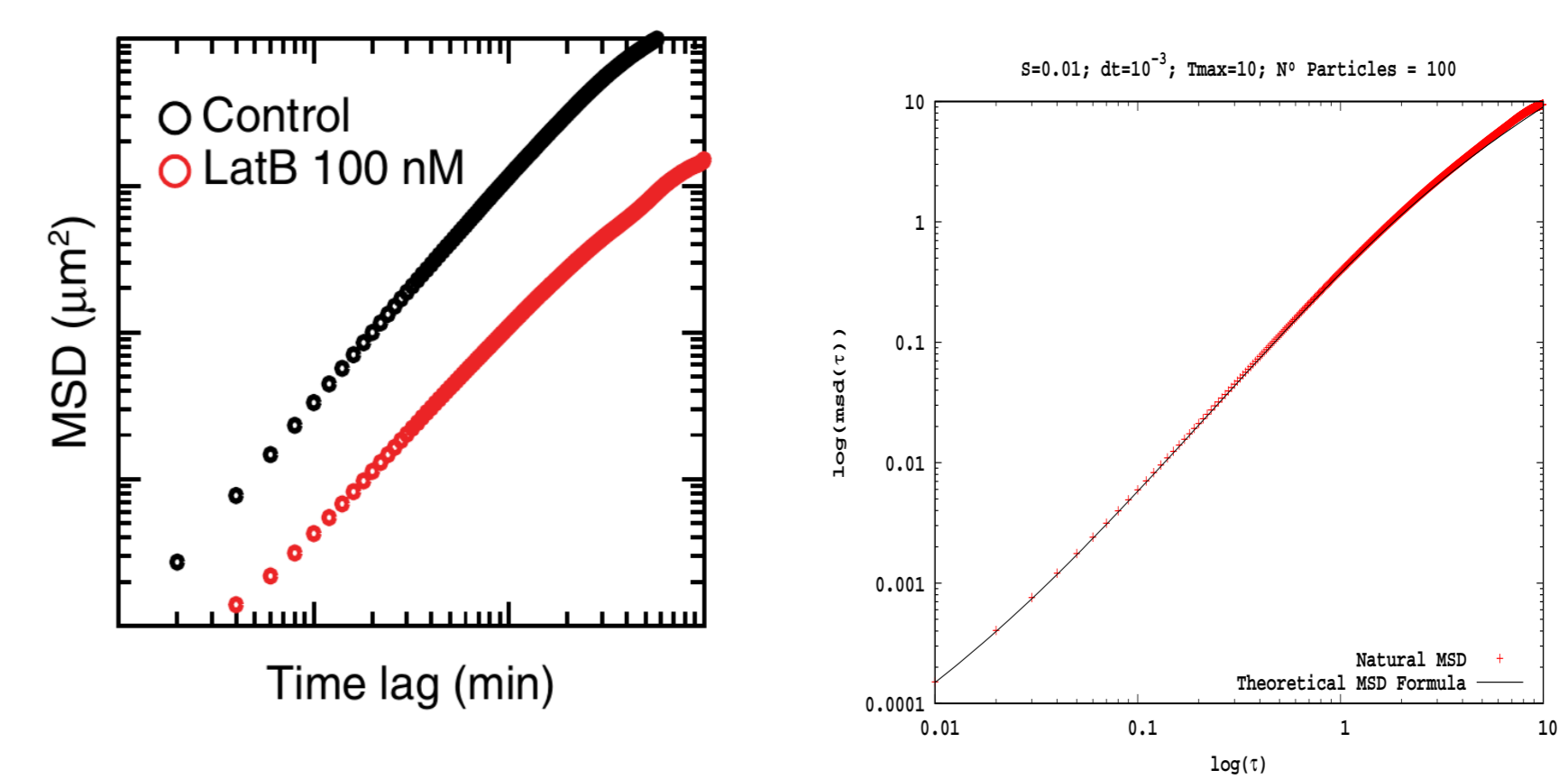
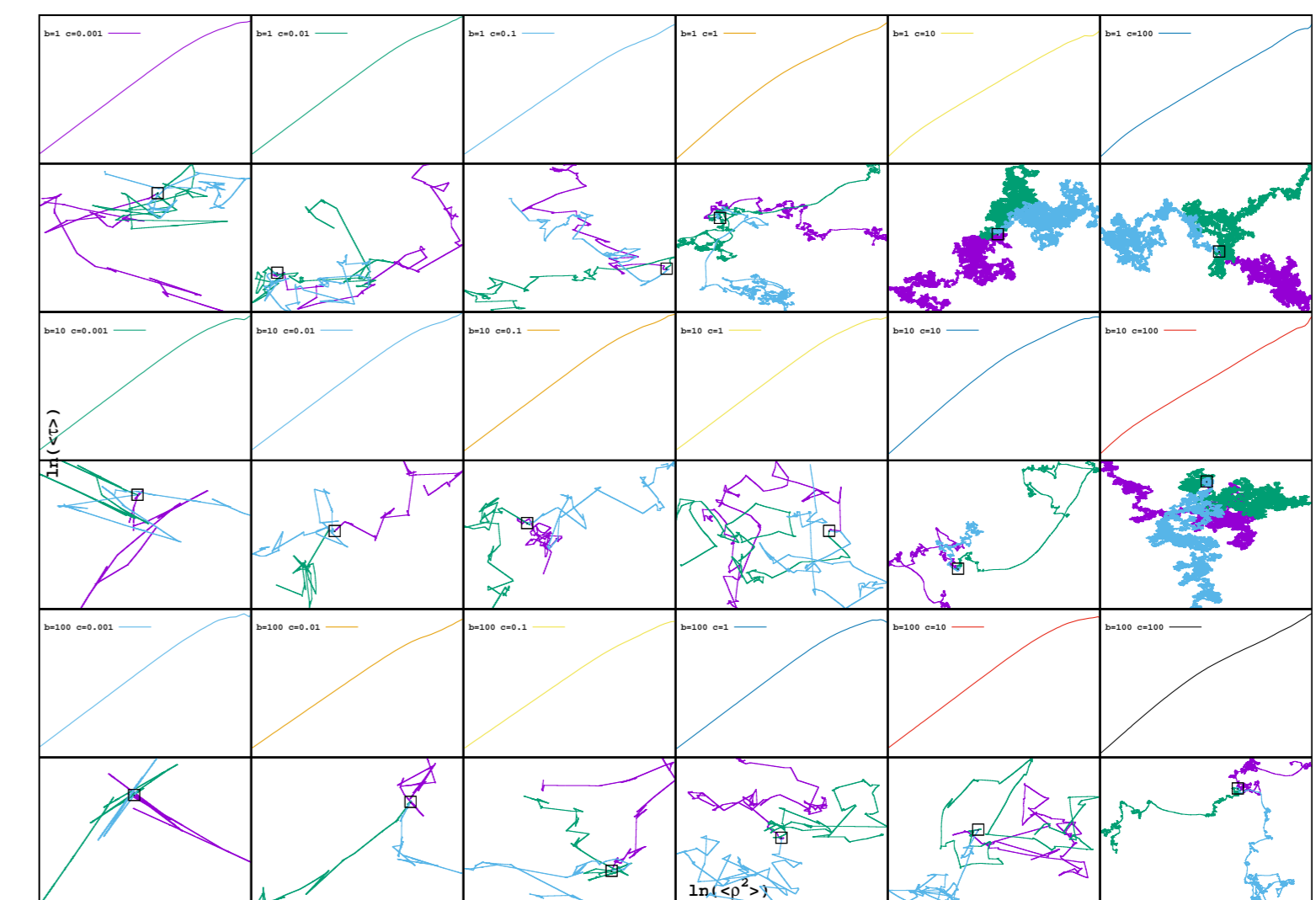


Figura 2: Esquerda— Imagem de experimento real do DQM, obtido no artigo de Wu et. al. Essa imagem é a real motivação para o projeto, pois apresenta três tipos de regimes diferentes no DQM ao invés de dois, como se acreditava antes. Centro— Esta imagem representa o DQM de 1000 células ao longo de 10000 passos, DQM que como a imagem à esquerda, apresenta três regimes, o difusivo, o balístico e o difusivo novamente.

Foi feita a resolução do sistema de equações de forma a varrer os parâmetros b e c em um determinado intervalo. Essas constantes, representam respectivamente a intensidade dos ruídos nas direções perpendicular e paralelo em relação à direção de polarização. E a título de comparação, foram dispostos a trajetória dos caminhantes e os seus DQM's lado a lado.



Conclusões

- O sistema de equações simula suficientemente bem uma célula com movimento aleatório persistente, e consegue recriar o primeiro regime difusivo no DQM como observado em experimentos.
- Apesar de conseguir recriar o resultado esperado no DQM, ainda restam validar e analisar outras informações, como por exemplo, se há correlação entre o coeficiente de viscosidade em que a célula está imersa e o seu termo de auto-propelência da equação de Langevin e também, descobrir qual é a distribuição angular que cada célula obedece ao se virar.
- O modelo celular representado por três equações diferenciais, representa melhor um movimento celular, que apenas uma equação de Langevin, pois, cria um fronte de polarização para a célula, fato que realmente se observa em células reais.
- Ainda é preciso analisar se as equações conseguem abranger os vários tipos de células de laboratório
- Com um método mais robusto de se modelar caminhantes celulares, futuras pesquisas nas áreas de biologia e medicina, por exemplo, se beneficiarão, pois prever o comportamento celular será mais fácil.

Pesquisas Futuras

- Obter a distribuição dos ângulos de polarização, velocidade e o comprimento de cada passo nos eixos x e y do laboratório, para poder comparar com medidas feitas em laboratórios.
- Comparação dos resultados obtidos com dados de simulações no programa CompuCell 3D.
- Verificação da correlação entre os termos das equações diferenciais
- Confirmação dos comportamentos celulares por simulação.
- Estabelecer uma relação entre os parâmetros b, c e k do sistema de equações com os parâmetros existentes na biologia.

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.