

1. Introdução

Movimento coletivo: é um assunto de interesse da ciência devido a sua importância na biologia, robótica de enxame e computação gráfica. Na biologia, o entendimento das dinâmicas por trás dos comportamentos emergentes na migração tecidual tem aplicabilidade, por exemplo, na morfogênese, crescimento de câncer, cicatrização. Muitos avanços foram feitos nessas áreas e mais recentemente tem se investigado qual é o efeito que diferentes geometrias geram nos modos de migração dos tecidos, porém, devido a alta complexidade das relações biológicas, ainda não se sabe claramente a influência desses fatores externos na migração celular. Uma das maneiras que os físicos têm encontrado para contribuir nessa questão é mapear tais problemas biológicos em modelos mais simples, afim de tentar entender e caracterizar, pelo menos, os mecanismos mecânicos mínimos (mmm's) presentes na dinâmica coletiva celular.

A **Matéria ativa**, ramo da física de matéria condensada, se concentra principalmente no estudo da física por trás do movimento coletivo de seres autopropelentes, que se relacionam (em boa parte dos modelos) somente por interações simples e locais, e tem propiciado aos físicos a oportunidade de fazer contribuições significativas à biologia. Essa área da ciência entrou em cena com Vicsek (1995 [1]), em seu trabalho com animóides autopropelentes (SPP's, self propelled particles) baseado na obra de computação gráfica de Reynolds (1987 [2]). Desde então, várias modificações foram feitas, criando uma classe de *modelos tipo Vicsek* (ou modelos de SPP's), tendo sido usados para descrever o movimento de revoadas, de cardumes, trânsito de pedestres, organizações a níveis celulares.

Experimento de Vedula e Objetivo: Vedula [6] realizou um experimento *in vitro* de cicatrização (CZ) onde folhas de células epiteliais MDCK - *Mandibular Darby canine kidney* - são liberadas de um reservatório para trilhos de fibronectina de larguras distintas (do diâmetro de uma célula até dezenas); porém, pequenas em relação a largura do reservatório. Comportamentos emergentes coletivos distintos foram identificados quando variaram-se as larguras dos trilhos: nos trilhos largos foram identificados vórtices de dezenas de células de comprimento, nos trilhos finos as células apresentaram um movimento como o de lagartas e que quanto mais finos os trilhos, maior a velocidade de migração do *front* celular (Fig. 1). Tais respostas às restrições geométricas levantaram hipóteses de como as interações microscópicas entre as células estariam conduzindo o movimento macroscópico coletivo das mesmas. Entender quais são os mecanismos físicos mínimos necessários para gerar vórtices nos trilhos largos, o movimento de lagarta nos trilhos finos e as diferenças de velocidade de migração do *front* entre os trilhos é o objetivo deste trabalho.

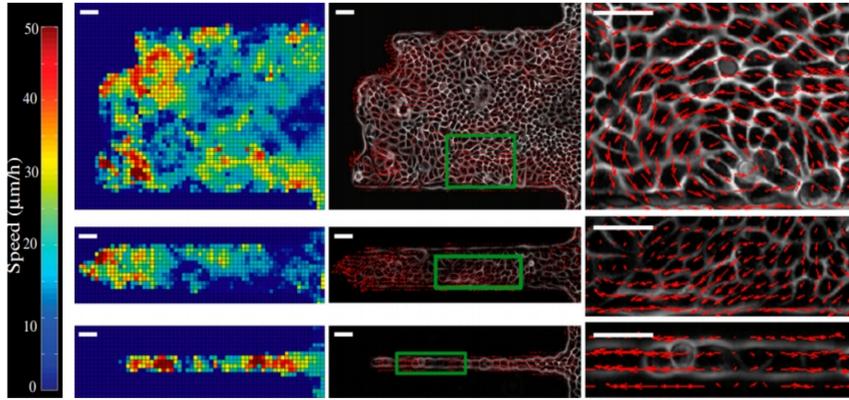


Fig. 1: Imagem retirada de [6]. Campos de velocidades das células em três trilhos de larguras distintas (20,100 e 400 μ m, de cima para baixo). A esquerda o gráfico de calor com velocidades maiores em vermelho e menores em azul. No centro, campos vectoriais das velocidades. À direita podemos notar o movimento de lagarta no trilho mais fino, um vórtice no trilho mais largo e um movimento intermediário no trilho de 100 μ m. Obter o movimento de vórtices no trilho de 400 μ m (que segundo o experimento de Vedula não ocorre para trilhos <100 μ m de largura) e o movimento de lagarta (presente no trilho de 20 μ m) são objetivos do nosso trabalho.

2. Metodologia

O modelo de Vicsek [1], desenvolve dinâmica de partículas livres puntiformes interagindo localmente entre si com passo de velocidade de módulo constante, assim as interações (alinhamento da velocidade com a vizinhança e um ruído branco que dá o caráter autopropelente as partículas) atuam só nas direções das velocidades. Grégoire introduziu [3] ao modelo uma interação harmônica, derivada de um potencial radial que construiu um modelo mais fidedigno às características de certos sistemas, tendo sido usado para descrever o movimento de amebas de dicty, segregação celular [4],[5].

Utilizamos uma adaptação do modelo de Vicsek-Grégoire com condição de contorno **aperiódica** do tipo *parede rígida* em 2D, para estudar como as geometrias influenciam no movimento coletivo das células. A equação 1 descreve como as posições de cada célula i evoluem com o tempo. A equação 2 descreve que a direção da velocidade da célula i depende das direções das velocidades das células j pertencentes a sua vizinhança (termo de viscosidade do meio), qualquer célula j que esteja a uma distância menor que 1.5 pertence a vizinhança (incluindo ela mesma). Dependem também da interação de adesão com a vizinhança e da sua característica intrínseca de autopropelência (ruído branco uniforme de $[-\pi, \pi]$). Os parâmetros α , β , η estão relacionados com as intensidades das interações de viscosidade, adesão e autopropelência, respectivamente. Na equação 3 vemos a lei de força que descreve a interação de adesão (dc : posição de equilíbrio, dc : diâmetro de *core*, da : limite da adesão). Equação 4 é a condição de contorno de *parede rígida*: quando uma célula sai para fora da caixa de contorno, altera-se o sinal da velocidade de modo que ela retorne para dentro nos passos subsequentes.

Boa parte dos trabalhos em SPP's foi feito com contornos **periódicos**, assim, ainda não se sabe exatamente qual a consequência da utilização de leis de contorno **aperiódico**, como a equação 4, no movimento coletivo.

$$\vec{r}_i^{t+1} = \vec{r}_i^t + \vec{v}_i^t dt \quad (1)$$

$$\theta_i^{t+1} = \arg \left[\alpha \sum_{j \in \text{vizi}} \vec{v}_j^t + \beta \sum_{j \in \text{vizi}} \vec{f}_{ij}^t + \eta \vec{u}_i^t \right] \quad (2)$$

$$\vec{f}_{ij} = \hat{e}_{ij} \begin{cases} 0 & \text{se } r_{ij} > da \\ 1 - \frac{r_{ij}}{dc} & \text{se } dc < r_{ij} \leq da \\ -1000 & \text{se } r_{ij} \leq dc \end{cases} \quad (3)$$

$$v_{k_i}^t = \begin{cases} -|v_{k_i}^t| & \text{se } k_i \geq L_k \\ |v_{k_i}^t| & \text{se } k_i \leq -L_k \end{cases} \quad (k = x, y) \quad (4)$$

4. Discussão e Resultados

Objetivo do trabalho é simular (e entender) a migração de células nos diferentes trilhos (diferentes geometrias), mas para isso precisamos, em princípio, definir como iremos construir esses trilhos. O teste inicial foi verificar os efeitos do contorno de *parede rígida* (Eq. 4) e nos certificamos que o programa estivesse funcionando corretamente. Fizemos simulações das células enclausuradas por quatro paredes rígidas e encontramos (para certos parâmetros) movimentos coletivos de rotação bem definidos (vide Fig. 3 para detalhes). Esse resultado estaria de acordo com o movimento de ceratinócitos enclausurados, já descrito na literatura [7], bem como com a simulação em SPP's desse mesmo problema [7].

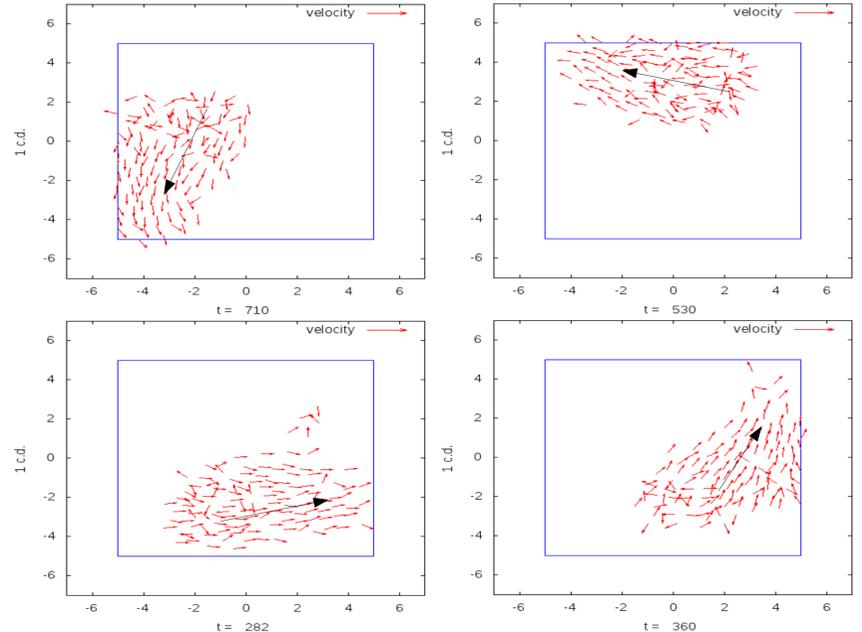


Fig. 3: Acima, 4 snapshots de tempos subsequentes (vide o eixo x de cada imagem) da mesma simulação, onde vemos o movimento coletivo de rotação das células à esquerda. Os vetores pequenos em vermelho representam a posição, a direção e o módulo da velocidade de cada célula (todas as células têm o mesmo módulo constante na velocidade, ver seção 2.). Os vetores grandes em preto são só um indicativo de qual seria a direção de movimento do agregado celular.

Os parâmetros usados foram $\alpha=5.5$, $\beta=3.0$, $\eta=1.0$. Movimentos circulares, polarizados à esquerda, ou à direita, foram encontrados para α superior a 3.0 (α superiores a 15.5 não foram testados). No entanto, a polarização fica melhor definida para valores de α superiores a 5.0 (ver Fig. 4). Dentre os valores de α que geram movimento circular, $\alpha=5.5$ foi o que mais se assemelhou, por análise visual, ao movimento de ceratinócitos confinados em [7] e, por isso, utilizado para a simulação nos trilhos largos (Fig. 5).

Na simulação da figura 3 usamos 127 células, com módulo de velocidade igual a 0.05, contidas em uma caixa com paredes rígidas (ver seção 2.) de dimensões $10 \times 10 \text{cd}^2$, evoluindo temporalmente segundo a equação (1). A densidade é de 1.27 células/ cd^2 , mas ficando em torno de 3 vezes esse valor (3.81 células/ cd^2) no miolo do agregado ($1 \text{cd} = 1$ diâmetro de célula, que segundo [6], é na ordem de 10 μ m para densidades similares. Em nosso trabalho 1 cd foi definido como a distância de equilíbrio (de) da força harmônica entre as células). O passo de tempo é igual a 1 ($dt=1$) e $L_x, L_y=5.0$ (vide Eq. 4).

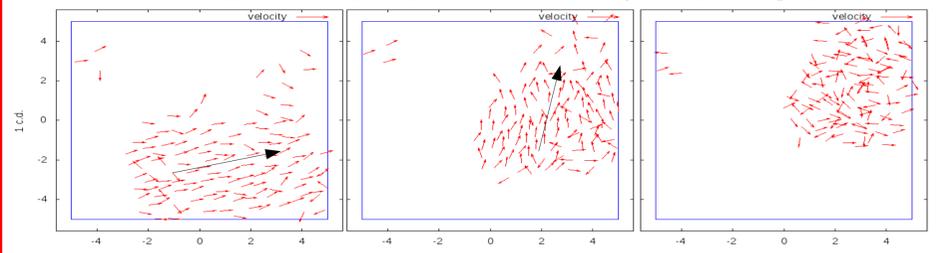


Fig. 4: Mesmos parâmetros da Fig. 3, mas com $\alpha=4.5$. Vemos que nesses 3 snapshots (com intervalos de 100 dt's) os dois primeiros (esq., centro) apresentam um movimento coletivo migrante, enquanto que o terceiro (dir.) apresentam um movimento desordenado. Não é mostrado aqui, mas em tempos futuros o agregado volta a ter um transição para movimento ordenado, mas ao se chocar com a parede, novamente entra no regime desordenado.

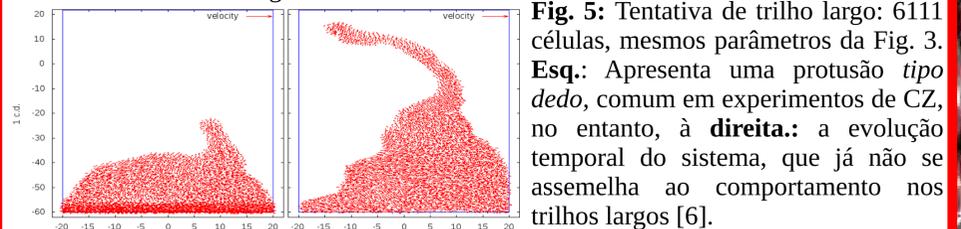


Fig. 5: Tentativa de trilho largo: 6111 células, mesmos parâmetros da Fig. 3. **Esq.:** Apresenta uma protusão *tipo dedo*, comum em experimentos de CZ, no entanto, à **direita.:** a evolução temporal do sistema, que já não se assemelha ao comportamento nos trilhos largos [6].

5. Conclusões e Perspectivas

- O resultado da Fig. 3 indica que o nosso programa está funcionando corretamente, pois o movimento circular obtido está de acordo com a literatura [7];
- Para valores de $\eta=1.0$, $\beta=3.0$ e α de [3.0,15.5], o movimento de rotação descrito acima é presente;
- Para valores de $\alpha < 5.0$, $\beta=3.0$, $\eta=1.0$ os movimentos de rotação parecem ser intercalados por movimentos desordenados (Fig.4);
- A parede (Eq. 4) parece ter um efeito que contribui para o desordenamento do movimento (Fig. 4), mas, também, parece direcionar o agregado no movimento circular (Fig. 3);
- Os parâmetros trabalhados até agora parecem ser insuficientes para descrever o movimento nos trilhos largos (Fig. 5).
- **Próximos passos:** Varredura dos parâmetros, adicionar parâmetro *coeficiente de dureza* à parede e desenvolver ferramentas matemáticas para medições e análises (até agora nossas conclusões foram obtidas apenas de análises visuais).

6. Referências

- [1] T. Vicsek, A. Czirok, *et al*, Phys. Rev. Lett. 75, 1226 (1995).
- [2] Reynolds, C. W. (SIGGRAPH '87 Conference Proceedings) pages 25-34 (1987).
- [3] G. Grégoire, H. Chaté, and Y. Tu, Physica (Amsterdam) 181D, 157 (2003).
- [4] J. M. Belmonte, *et al*, Phys.Rev.Lett. 100, 248702 (2008).
- [5] C. P. Beatrice and L. G. Brunnet, Phys. Rev. E 84, 031927 (2011)
- [6] Vedula, S. R. K. *et al*, Proc. Natl Acad. Sci. USA 109, 12974-12979 (2012)
- [7] B. Szabó *et al*, Phys. Rev. E 74, 061908 (2006).