

# 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 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. Esse sistema de equações diferenciais, procura descrever um movimento aleatório, cuja solução corresponde a dados empíricos provenientes de experimentos in-vitro com células. O programa para a simulação do movimento celular foi concluído, ou seja, é possível simular uma célula que se move em um movimento aleatório persistente, contudo, resta saber se as equações diferenciais utilizadas para a simulação correspondem à realidade. Para tal, foram feitas medidas estatísticas sobre a célula simulada afim de se comparar com experimentos celulares reais.

## Introdução

Um exemplo de caminhante aleatório é uma partícula de poeira envolta de ar, que se move ao ser atingida de todos os lados pelos átomos dos gases que a rodeiam, como há inúmeras colisões de todos os lados da partícula, esta se desloca de forma aleatória pelo espaço. Dada a pouca massa do grão de poeira, este, possui pouco momento, ou seja, a sua tendência de permanecer se movendo ou parado é pequena, com isso, a equação de força sobre o sistema, assume uma forma "aristotélica", onde a partícula se move apenas na presença de uma força atuante. A diferença do exemplo acima, para uma célula que caminha aleatoriamente, está na sua persistência, o grão se movendo no ar é um processo markoviano, em que o tipo de movimento que este fará depende somente do instante atual. Já uma célula, apresenta memória, por isso, a direção que está se move, depende de sua velocidade num instante anterior. As equações diferenciais utilizadas, inicialmente, para simular uma célula com movimento aleatório persistente era uma equação de Langevin, com um termo de viscosidade do meio ( $\frac{1}{P}$ ) e um outro termo que representava a auto-propelência da célula ( $\sqrt{\frac{2D}{P}}\eta(t)$ ):

$$\frac{d^2r}{dt^2} = -\frac{1}{P} + \sqrt{\frac{2D}{P}}\eta(t)$$

Apesar de representar de forma aceitável uma célula caminhante, para alguns experimentos in-vitro e simulações baseadas na minimização de energia 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.

$$DQM(\tau) = \langle (x(t) - x(t + \tau))^2 \rangle$$

A solução do DQM para a equação de Langevin, cujos regimes são apenas balístico para tempos curtos e difusivo para tempos longos é a equação de Fürth.

$$DQM = 2nD(t - P(1 - e^{-t/P}))$$

Onde "D" é a difusividade do sistema, "P" é o tempo de persistência, "n" é o número de dimensões do sistema e "t", o tempo de medição.

Com o objetivo de se obter o regime difusivo (provado não ser erro experimental) para intervalos pequenos foi adicionada uma segunda equação de Langevin, uma equação definindo o movimento frontal da célula e a outra o movimento lateral, frontalmente, o movimento possui memória e lateralmente, o processo é markoviano. As simulações com as duas equações apresentam o DQM correspondendo aos resultados obtidos de forma experimental e por minimização de energia, contudo, um corpo que obedece as duas equações, não apresentaria uma direção de polarização, logo, foi adicionada uma terceira equação cujo objetivo é fazer com que a direção de polarização da célula se alinhe à velocidade da mesma.

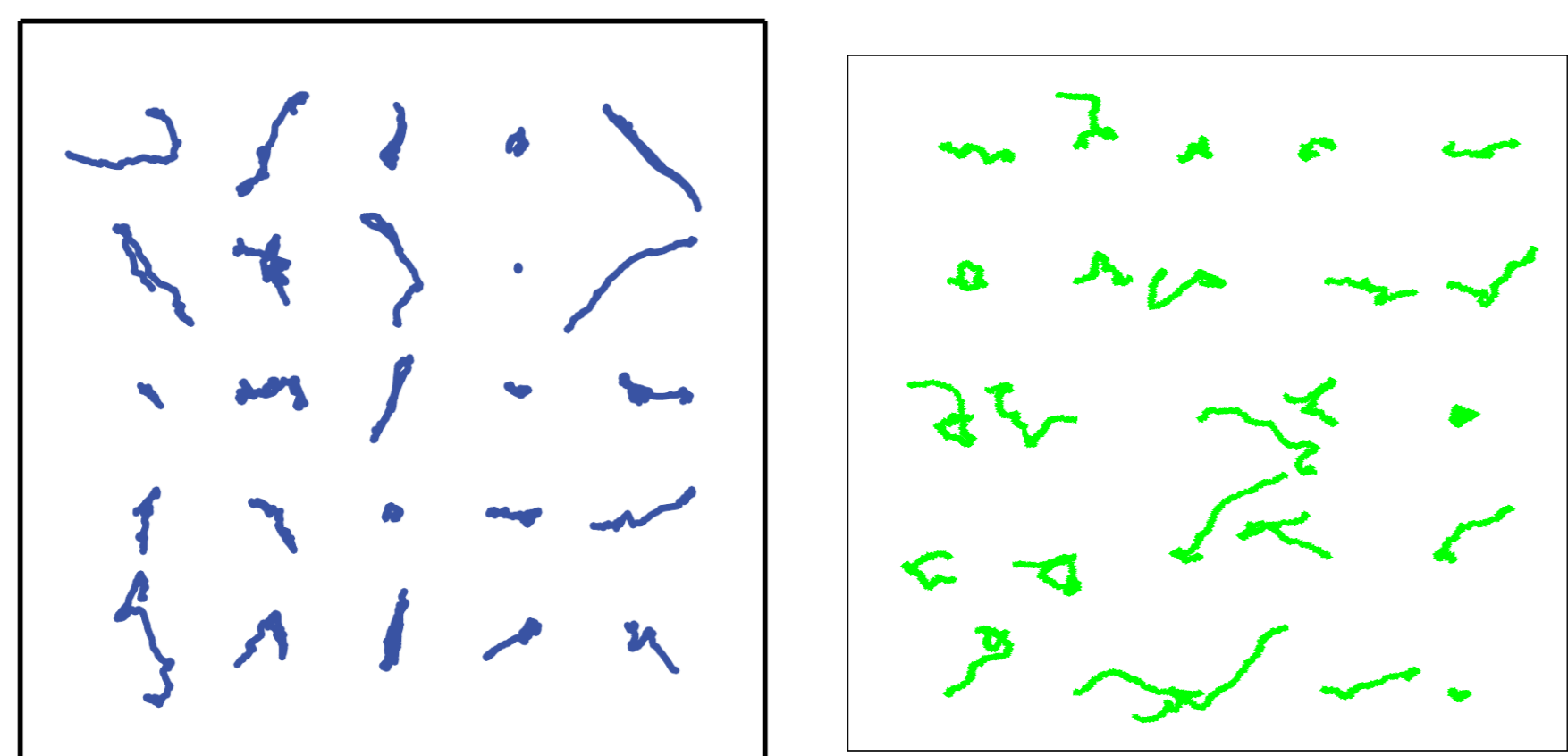
$$\frac{d\theta}{dt} = -\gamma(\arg(\vec{v}) - \theta)$$

Outra forma de se determinar a validade da simulação, é através do cálculo da autocorrelação entre as velocidades (ACV), ou seja, calcula-se a correlação entre a velocidade em um tempo e outro, correlação que teoricamente decai com o passar do tempo. Seu cálculo e solução são:

$$ACV = \langle v(t)v(t + \tau) \rangle = \frac{D}{P}e^{-\frac{\tau}{P}}$$

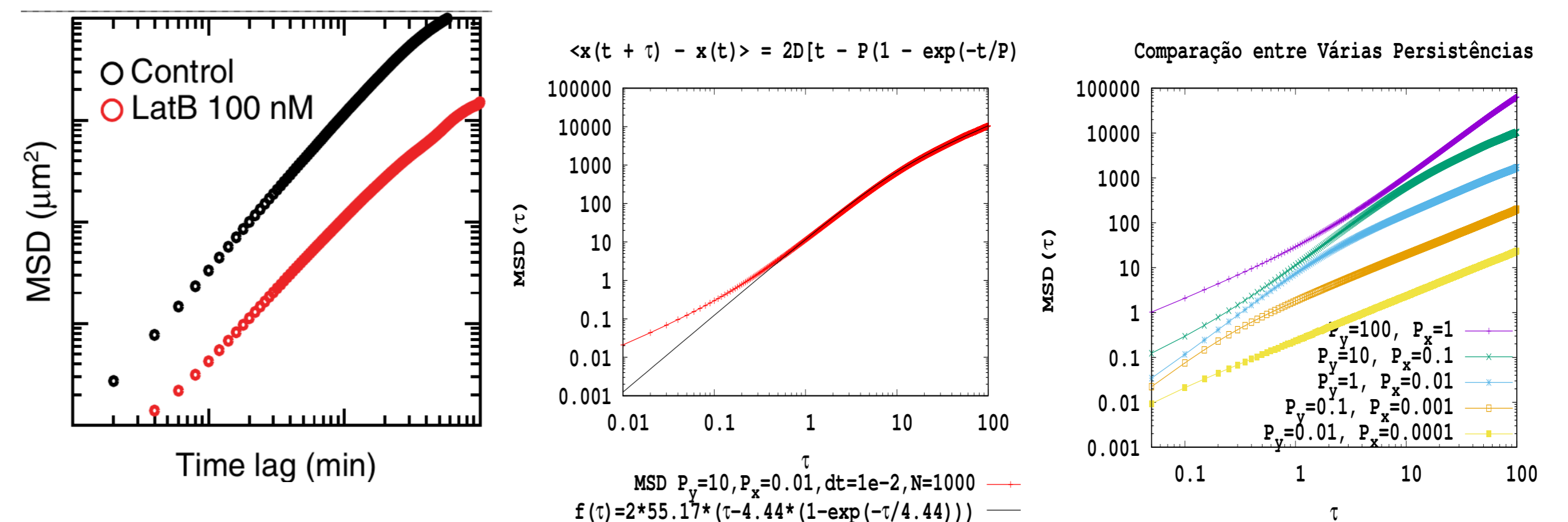
## Resultados

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.



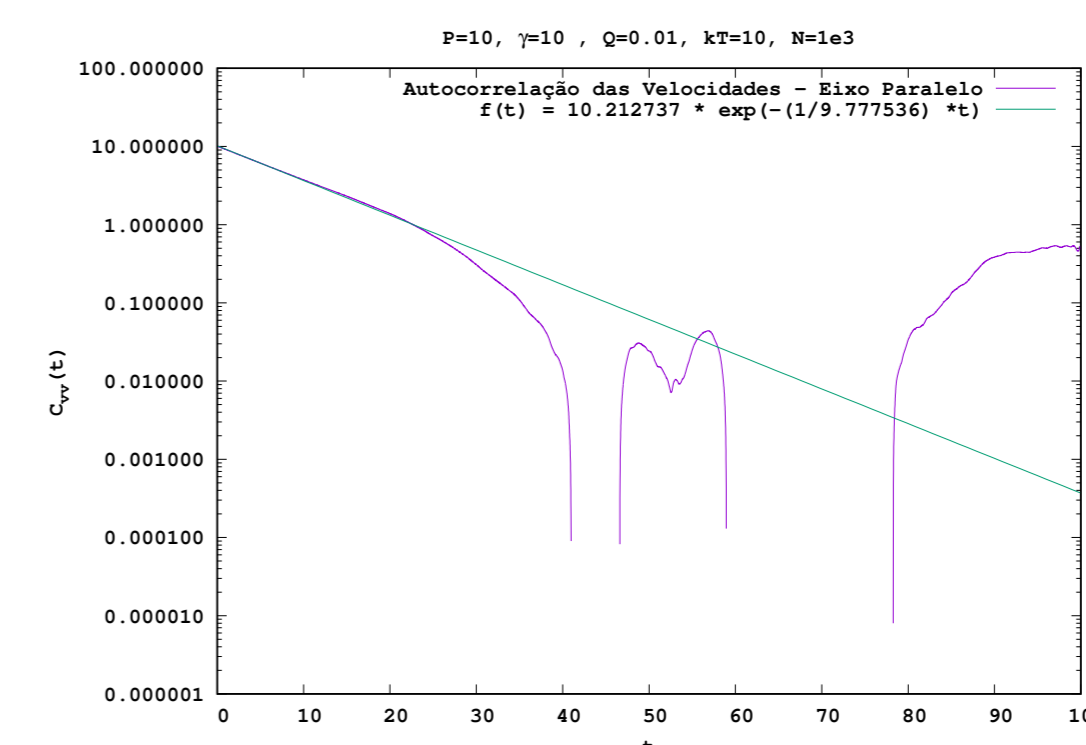
**Figura 1:** *Esquerda*– Imagem de experimento real do deslocamento celular obtido de Wu et. al [1]. *Direita*– Esta imagem representa caminhantes aleatórios com as três equações diferenciais acopladas, duas equações de Langevin para as direções X e Y da célula e uma terceira que controla a direção da mesma. É possível notar que as duas imagens têm padrões que se assemelham, resta analisar o DQM e a ACV para se saber a validade da simulação.

O Deslocamento quadrático médio, de acordo com o modelo antigo para simulações celulares, deveria assumir o mesmo formato da equação de Fürth, e o que foi observado experimentalmente, era uma diferença no regime inicial, o resultado da simulação apresenta semelhanças com os resultados experimentais.



**Figura 2:** *Esquerda*– Imagem de experimento real do DQM, obtido no artigo de Wu et. al [1] 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, nota-se que o ajuste realizado na imagem foi feito através da equação de Fürth, e diverge do resultado da simulação para tempos pequenos, além disso, os valores de persistência e difusividade resultantes do ajuste, se assemelham às condições iniciais da simulação. *Direita*– A imagem mostra como o formato da função do DQM varia em relação a mudanças na persistência (P), e o que se observa, é quanto maior P, maior é o tempo de duração do primeiro regime difusivo e a extensão do regime balístico, algo esperado em teoria.

Em relação a autocorrelação das velocidades, o esperado, é que a média das correlações entre velocidades em instantes diferentes, caia a medida que o período de tempo aumenta, fato que realmente ocorre na simulação. Esse valor precisa decair exponencialmente com o tempo, até que permaneça próximo a zero.



**Figura 3:** A figura acima, representa a correlação média entre velocidades sobre todas as células simuladas e todos os instantes de tempo. Para tal medida, espera-se que a média de sua correlação, caia exponencialmente a medida em que o intervalo de comparação aumenta, por isso o ajuste exponencial da figura, após um transiente, a medida oscila próxima a zero, por isso as flutuações.

Os parâmetros de entrada da simulação, foram  $P = 10$  e  $D = 100$ , com a solução do ACV sendo  $\frac{D}{P}e^{-\frac{\tau}{P}}$ , os valores obtidos no ajuste resultaram em algo bastante próximos aos valores esperados, fato que valida a simulação e as equações utilizadas.

## 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.

## 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.
- Medir a sinuosidade e a tortuosidade do deslocamento, para se descobrir a tendência da célula simulada em percorrer trajetórias curvas e observar os efeitos da terceira equação diferencial sobre a simulação.
- 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.

## 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.