



Instituto  
de Física

# Simulação de Segregação Celular com Matéria Ativa de Corpo Estenso

Cássio André Kirch, Leonardo Gregory Brunnet

Instituto de Física  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre - Brasil



paz no plural

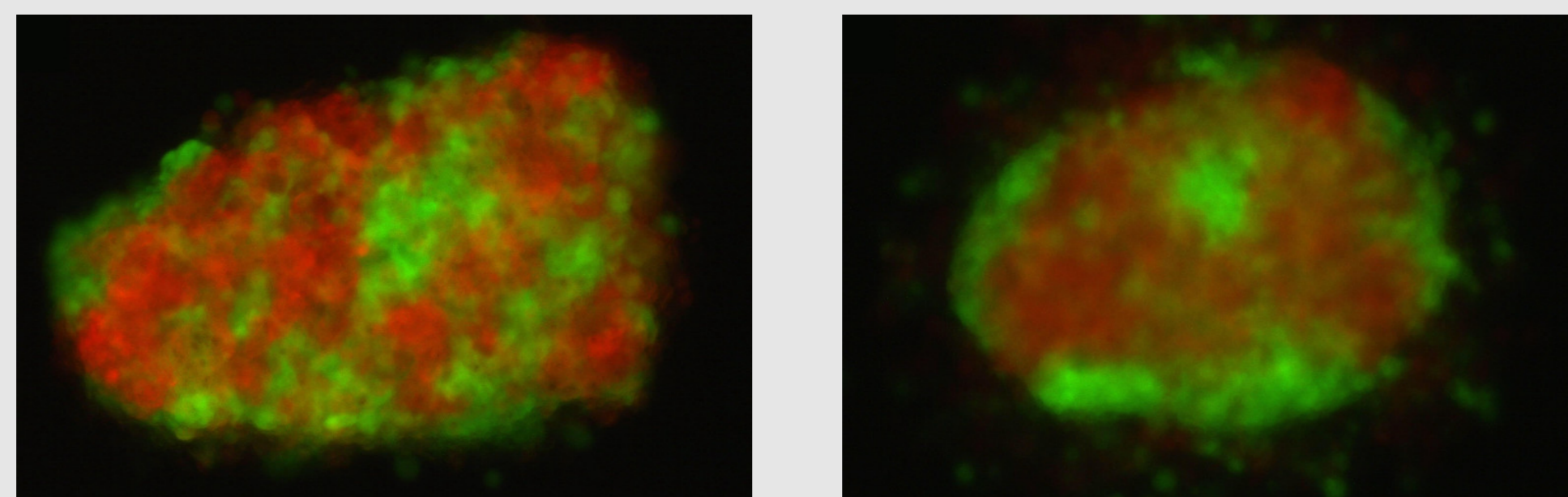
## Resumo

Saber por que a segregação celular ocorre move os estudos sobre morfogênese e regeneração de tecidos. Conhecer os mecanismos que fazem células interagirem é fundamental para os estudos de movimento celular coletivo. Existem simulações que testam as hipóteses por trás da segregação celular, como a de Adesão Diferenciada, mas experimentos recentes mostram que as forças de adesão envolvidas são insuficientes para explicar o fenômeno. Hipóteses alternativas, como a de Contração Superficial, mostram-se promissoras e ainda não foram testadas devido à complexidade de sua implementação numérica. Neste trabalho estudamos essa hipótese através de um modelo de matéria ativa no qual pode-se acompanhar o comportamento interno das células e a interação dessa com as demais.

## Motivação

A regeneração e a morfogênese são processos importantes em organismos pluricelulares e motivam a pesquisa dos fenômenos envolvidos no movimento de células biológicas. Um exemplo bem conhecido e de fácil reprodução em laboratório ocorre com as células de *Hydra vulgaris*, que voltam a se juntar e a formar tecidos após terem sido separadas. Esses animais têm grande capacidade de regeneração e uma estrutura simples com dois tipos de tecidos: a endoderme e a ectoderme.

Simulações computacionais são usadas como tentativa de modelar o comportamento regenerativo dos tecidos de hidras. Existem muitas hipóteses que tentam explicar a segregação celular e elas podem ser testadas com modelos de matéria ativa.



( a ) Configuração inicial

( b ) 230 minutos

**Figura 1:** Evolução de segregação de células de *Hydra vulgaris* observado em microscópio óptico. Células de endoderme estão em vermelho e células de ectoderme, em verde. Imagens obtidas no LabCel UFRGS [6]

## Objetivo

Experimentos e modelos encontrados recentemente na literatura convergem para uma hipótese híbrida que mistura elementos tanto da Adesão Diferenciada [3] quanto da Contração Superficial [4]. O objetivo desse trabalho é generalizar o modelo de matéria ativa formulando um modelo de célula extensa, não puntiforme como nos modelos anteriores.

Objetivos específicos são elaborar o formalismo matemático do modelo, ajustar seus parâmetros afim de reproduzir a segregação celular e testar a hipótese de Contração Superficial.

## Matéria Ativa

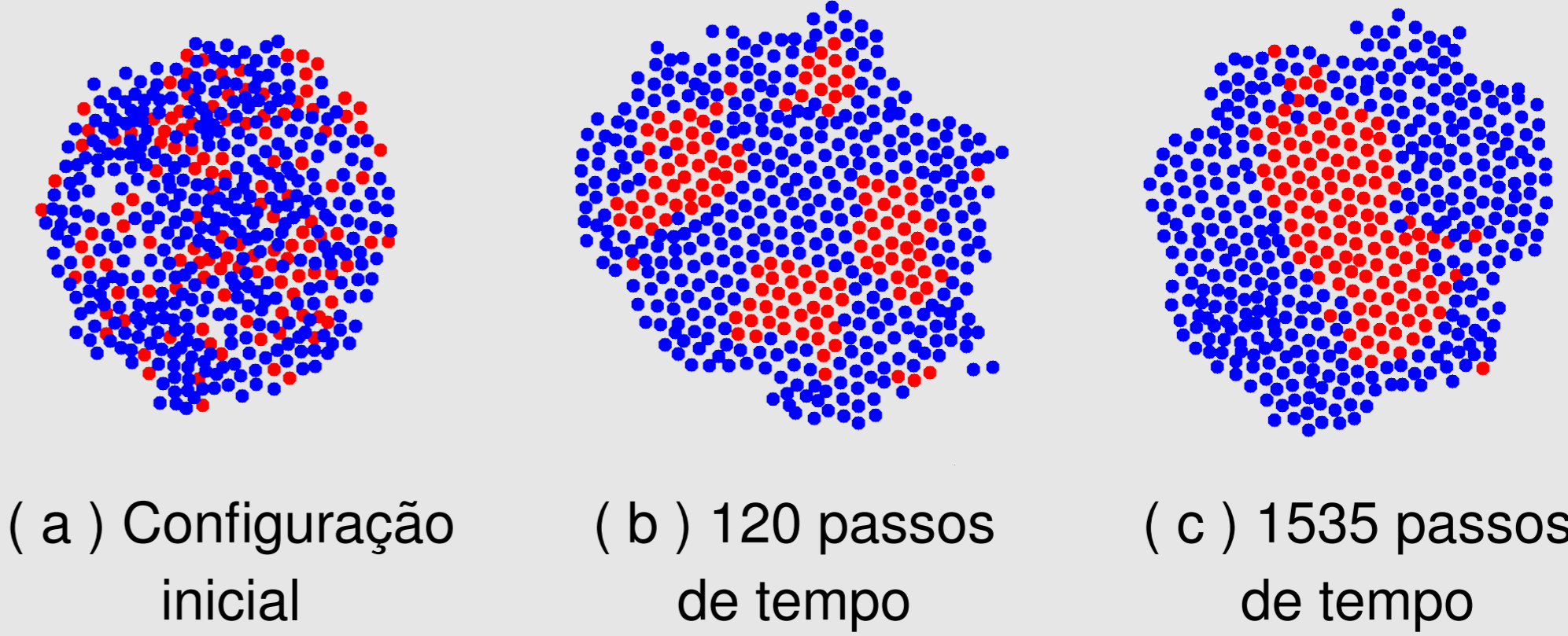
A hipótese de Adesão Diferenciada pode ser simulada com base em modelos simples de partículas autopropelentes como matéria ativa. Essas partículas têm núcleo rígido e são usadas para simular computacionalmente criaturas que se locomovem por conta própria, sem precisar de força externa. Num espaço colocam-se partículas que se locomovem com velocidade  $v_0$  constante em módulo e cuja orientação depende da interação com as vizinhas e de um ruído. Esse é o modelo de Vicsek [2].

$$\vec{r}_n(t + \Delta t) = \vec{r}_n(t) + \Delta t v_0 \hat{v}_n(t) \quad (1)$$

Segundo o modelo usado anteriormente [1, 5, 7] a direção da velocidade é determinada através da expressão:

$$\theta_n(t + \Delta t) = \arg \left[ \sum_{m \sim n} \left( \alpha_{nm} \frac{\vec{v}_m(t)}{v_0} + \beta_{nm} f_{nm}(t) \vec{e}_{nm}(t) \right) + \eta \hat{u}_n(t) \right], \quad (2)$$

onde  $m$  e  $n$  são índices de célula,  $\theta_n$  é a orientação da velocidade da célula  $n$ ;  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\eta$  são coeficientes peso para alinhamento, adesão e ruído, respectivamente;  $\frac{\vec{v}}{v_0}$  é o versor velocidade,  $f_{nm}$  é uma força dependente da distância entre duas células vizinhas e  $\hat{u}$  é um versor de orientação aleatória.



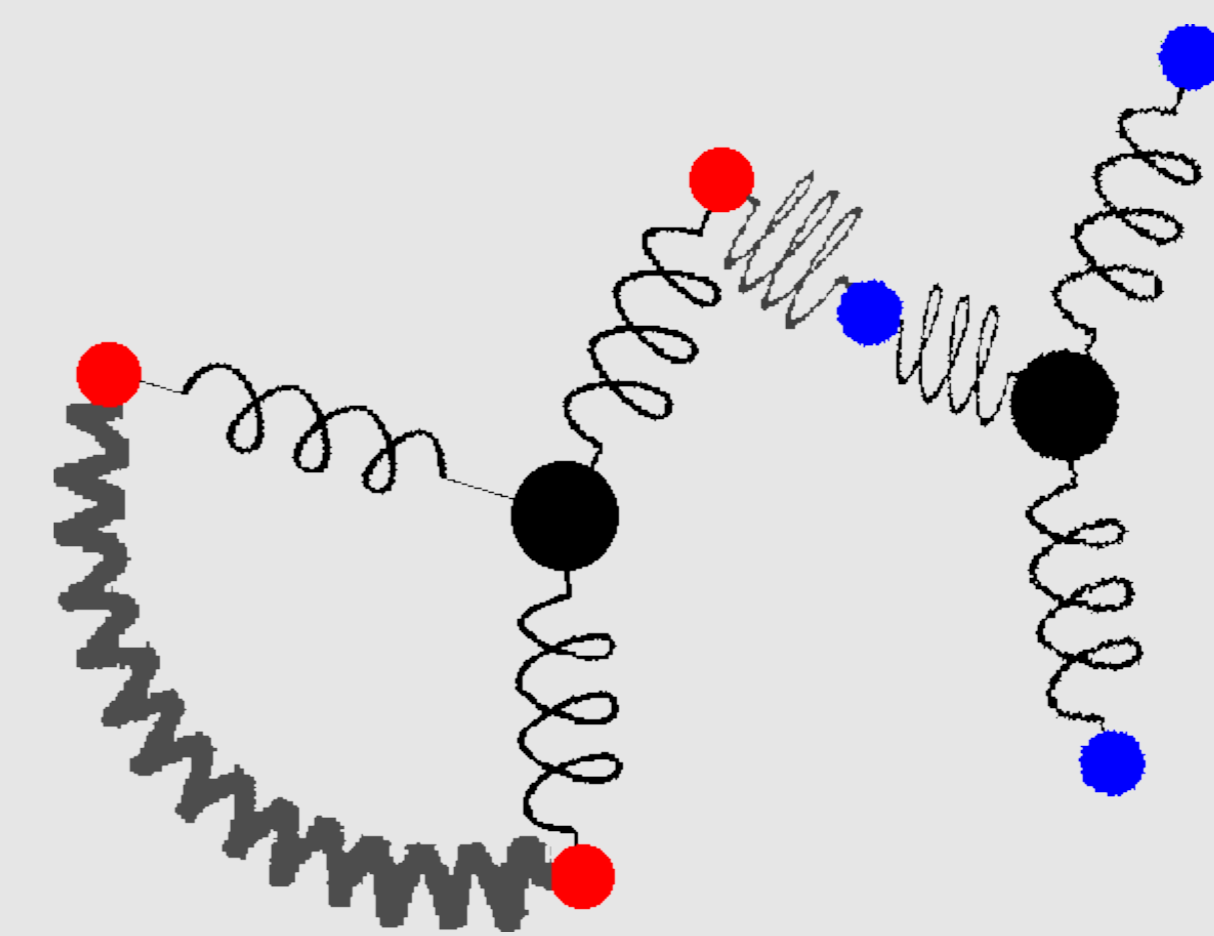
**Figura 2:** Evolução de segregação celular em simulação computacional em espaço contínuo bidimensional. Células de endoderme estão em vermelho e células de ectoderme, em azul.

## Corpo Estenso

No modelo que está sendo proposto cada célula é representada por um agregado de partículas autopropelentes, uma central, com identificador 0, e outras na periferia. Duas partículas interagem se forem vizinhas, isto é, se satisfizerem alguma das condições:

- distância menor ou igual a  $r_0$ , caso sejam de agregados diferentes;
- uma ser a partícula central e ambas serem do mesmo agregado;
- ambas serem periféricas, do mesmo agregado e terem diferença de identificador igual a 1.

Duas partículas vizinhas interagem ou harmonicamente, ou com força infinita caso estejam a uma distância menor que um diâmetro de exclusão.



**Figura 3:** Esquema de interações elásticas entre partículas de mesmo agregado e de agregados distintos. Mostra-se apenas uma mola de torção, embora elas existam entre todas as partículas periféricas e vizinhas da mesma célula.

Neste novo modelo as partículas se locomovem também a passos fixos e a equação que descreve a orientação desse deslocamento é:

$$\theta_{\{i,j\}}(t + \Delta t) = \arg \left[ \sum_{\{k,l\} \sim \{i,j\}} \left( \alpha^{\{i,k\}} \frac{\vec{v}_{\{k,l\}}(t)}{v_0} + \beta^{\{i,k\}} \vec{f}_{\{i,j\},\{k,l\}}(t) \right) - \sum_{\{i,l\} \sim \{i,j\}} \left( \kappa^{\{i\}} (\varphi_{\{i,l\},\{i,j\}} - \varphi_0) r_{\{i,l\},\{i,0\}} \vec{r}_{\perp\{i,l\},\{i,0\}} \right) + \eta \hat{u}_{\{i,j\}}(t) \right], \quad (3)$$

onde subíndices  $\{i, j\}$  representam propriedades da partícula de identificador  $j$  pertencente ao agregado de identificador  $i$  e superíndices representam propriedades dos tipos (endoderme ou ectoderme).

## Conclusões e Perspectivas

Com o novo modelo representamos uma célula na abordagem de matéria ativa de corpo extenso. A estrutura de interações intra e extracelulares permite que se explore o papel tanto das adesões geradas pelas caderinas quanto das tensões geradas pelo citoesqueleto.

Como perspectivas futuras, a curto prazo, compararemos os resultados do nosso modelo com o de Vicsek, varreremos o espaço de parâmetros e estudaremos o comportamento do sistema. A médio prazo testaremos a hipótese de Adesão Diferenciada e, a longo prazo, a de Contração Superficial.

## Referências

- [1] Julio M. Belmonte, Gilberto L. Thomas, Leonardo G. Brunnet, Rita M. C. de Almeida e Hugues Chate. *Self-Propelled Particle Model for Cell-Sorting Phenomena*. Physical Review Letters, 20 de Junho de 2008.
- [2] Vicsek, T., et al. Novel Type of Phase Transition in a System of Self-Driven Particles. Phys. Rev. Lett. 75, 1226 (1995).
- [3] Steinberg, M. S. *Differential adhesion in morphogenesis: A modern view*. Curr. Opin. Genet. Dev. 17, 281–286 (2007).
- [4] Harris, A. K. *Is cell sorting caused by differences in the work of intercellular adhesion? A critique of the steinberg hypothesis*. J. Theor. Biol. 61, 267–285 (1976).
- [5] Kirch, C. A. *Simulação de Segregação Celular com Matéria Ativa*. Salão de Iniciação Científica (27. : 2015 out. 19-23 : UFRGS, Porto Alegre, RS). Orientação: L. G. Brunnet.
- [6] Lütz, A. F. *Experimentos em Dinâmica de Agregados Celulares*. Trabalho de conclusão de curso, 2015. Orientação: L. G. Brunnet.
- [7] Beatrice, C. P. *Análise da segregação celular: modelos estatísticos e simulações*. Tese de doutorado, 2014. Orientação: L. G. Brunnet.