

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

Há tempos modelos matemáticos como o de Langevin, ou Ornstein-Uhlenbeck vêm sendo utilizado para modelar os mais variados processos biológicos, como a migração celular, dinâmica de crescimento e regeneração de tecidos, invasão de cânceres, deslocamento bacteriológicos entre outros processos de matéria ativa. Contudo, na natureza, há uma variada gama de fenômenos que têm dinâmica anisotrópica, apresentando ruídos de diferentes escalas temporais. Isso acaba por gerar curvas de Deslocamento Quadrático Médio (MSD) difusivas para tempos curtos. Desta forma, buscamos modelar os processos de dinâmica anisotrópica através de um sistema de equações com uma direção de polarização, que determina a dinâmica de Langevin e perpendicular a esta, a dinâmica obedece um processo browniano puro. A solução analítica do sistema, resulta em regimes difusivos para tempos curtos e longos, enquanto que para tempos médios o regime é balístico. Uma análise mais profunda desta dinâmica é muito importante, pois a definição clássica de velocidade nos processos com dinâmicas difusivas para tempos curtos se torna equivocada, ao passo que esta diverge. Além disso, a solução analítica, possibilita medidas renormalizadas de espaço e tempo, o que permite uma comparação direta entre diferentes células e até outros processos que apresentem o mesmo tipo de dinâmica (Difusiva para medidas de tempos curtos e longos, e balísticas para tempos medidas médios).

Introdução

Os modelos atuais de matéria ativa, focam tanto na descrição de processos de escala nanométrica, como mobilidade celular e difusão browniana, quanto em processos em escala macroscópica, como a migração de populações de pássaros, búfalos e peixes. Na maioria das vezes, as dinâmicas dependentes de grupos, na literatura atual, são descritas pelo modelo de Vicsek, ou outros modelos semelhantes.

A diferença de um modelo semelhante ao de Vicsek e outro modelo que obedece a equação de Ornstein-Uhlenbeck são, que o primeiro se utiliza de constituintes com dinâmica super amortecidas sujeitos a forças externas, enquanto que no segundo, cada indivíduo apresenta memória e um termo de ruído, o que acaba por gerar uma curva, para tempos curtos, de MSD difusiva para o primeiro e balística para o segundo.

Recentemente, experimentos in vitro e simulações de migrações celulares com minimização energética apresentaram MSD com regimes difusivos para tempos curtos e longos e balísticos para tempos médios, indicando que há dois ruídos de diferentes escalas temporais presentes em sua dinâmica e consequentemente que seu deslocamento é anisotrópico.

Sabendo que o regime é difusivo para tempos curtos, a definição de velocidade, ($v = \lim_{t \rightarrow 0} dx/dt$) diverge, logo, toda definição de velocidade instantânea em experimentos celulares é má definida. Com isso, a parametrização da migração celular deve ser alterada de forma a recriar os regimes do MSD observados no experimento. Contudo, isso gera uma consequência grave nas medições experimentais de velocidade, pois estas passam a divergir, impossibilitando comparações entre diferentes medidas.

Isso é mostrado em simulações pelo CompuCell3D, onde ao calcular a taxa de variação de deslocamento pela variação do tempo de uma célula, esta, diverge para tempos tendendo a zero, além disso, diferenças de precisão da medida, causam variações nos resultados das funções de autocorrelação das velocidades (VACF), pois dependendo do valor da precisão da media, o ruído da direção de polarização ou o ruído da equação Browniana dominará, pois cada um apresenta um tempo característico diferente.

Modelo

Nós começamos por assumir um grau de liberdade interno da célula, denominado de polarização $\hat{p}(t)$, cuja função é quebrar a simetria radial da mesma, criando assim uma direção preferencial de deslocamento. Esse grau interno de liberdade, é a representação matemática da direcionalidade dada pela rede móvel de actina. A motilidade celular na direção de $\hat{p}(t)$ é dada por uma equação de Langevin da velocidade $\vec{v}_{||}(t)$, que é bem definida, pois esta assume regime balístico para tempos pequenos. Perpendicular a essa, a equação que rege a dinâmica é uma equação de Langevin super amortecida, ou de Wiener, resultante das flutuações da membrana. A equação de $\vec{v}_{||}(t)$ é:

$$v_{||}(t + \Delta t)\hat{p}(t + \Delta t) = \left[(1 - \gamma\Delta t)v_{||}(t) + \int_t^{t+\Delta t} \xi_{||}(t)dt \right] (\hat{p}(t) \cdot \hat{p}(t + \Delta t))\hat{p}(t + \Delta t) \quad (1)$$

Onde γ é a dissipação e $\xi_{||}$ é um ruído branco gaussiano.

Nesse intervalo de tempo, é assumido que a célula se desloca na direção de polarização num infinitésimo de tempo Δt , e em seguida, "escolhe" uma nova direção dada por $\hat{p}(t + \Delta t)$, onde a velocidade anterior é projetada sobre a nova direção e portanto, parte dela é esquecida. Na direção perpendicular à polarização, a dinâmica é dada em termos de $\Delta \vec{r}_{\perp}(t)$ ao invés de uma velocidade:

$$[r_{\perp}(t + \Delta t) - r_{\perp}(t)]\hat{n}(t) = \hat{n}(t) \int_t^{t+\Delta t} \xi_{\perp}(t)dt \quad (2)$$

Onde $\hat{n}(t)$ é um vetor perpendicular a $\hat{p}(t)$. Sabendo que $\hat{p}(t) = (\cos(\theta(t)), \sin(\theta(t)))$ e que $\hat{n}(t) = (\sin(\theta(t)), -\cos(\theta(t)))$, a evolução da polarização pode ser descrita em termos de $\theta(t)$:

$$[\theta(t + \Delta t) - \theta(t)] = \int_t^{t+\Delta t} \beta_{\perp}(t)dt \quad (3)$$

Onde os ruídos $\xi_{\perp}(t)$ e $\beta_{\perp}(t)$ estão correlacionados, pois consideramos que a flutuação da membrana e consequentemente a flutuação na direção preferencial de deslocamento gera a dinâmica difusiva paralela à direção de polarização da célula.

$$\xi_{\perp}(t) = \sqrt{q}\beta_{\perp}(t) \quad (4)$$

Onde \sqrt{q} apresenta unidade de comprimento.

Resultados

Os resultados obtidos através do modelo, corresponderam às predições obtidas pela equação de Fürth modificada, que é a solução analítica do MSD do modelo:

$$MSD = 2D \left[\frac{\Delta T}{1-S} - P(1 - e^{-\frac{\Delta T}{P}}) \right] \quad (5)$$

Abaixo, são apresentadas as soluções numéricas da dinâmica celular, do MSD das células e também a autocorrelação das velocidades, para comprovar o modelo, utilizando a integração numérica estocástica usada por Euler-Maruyama.

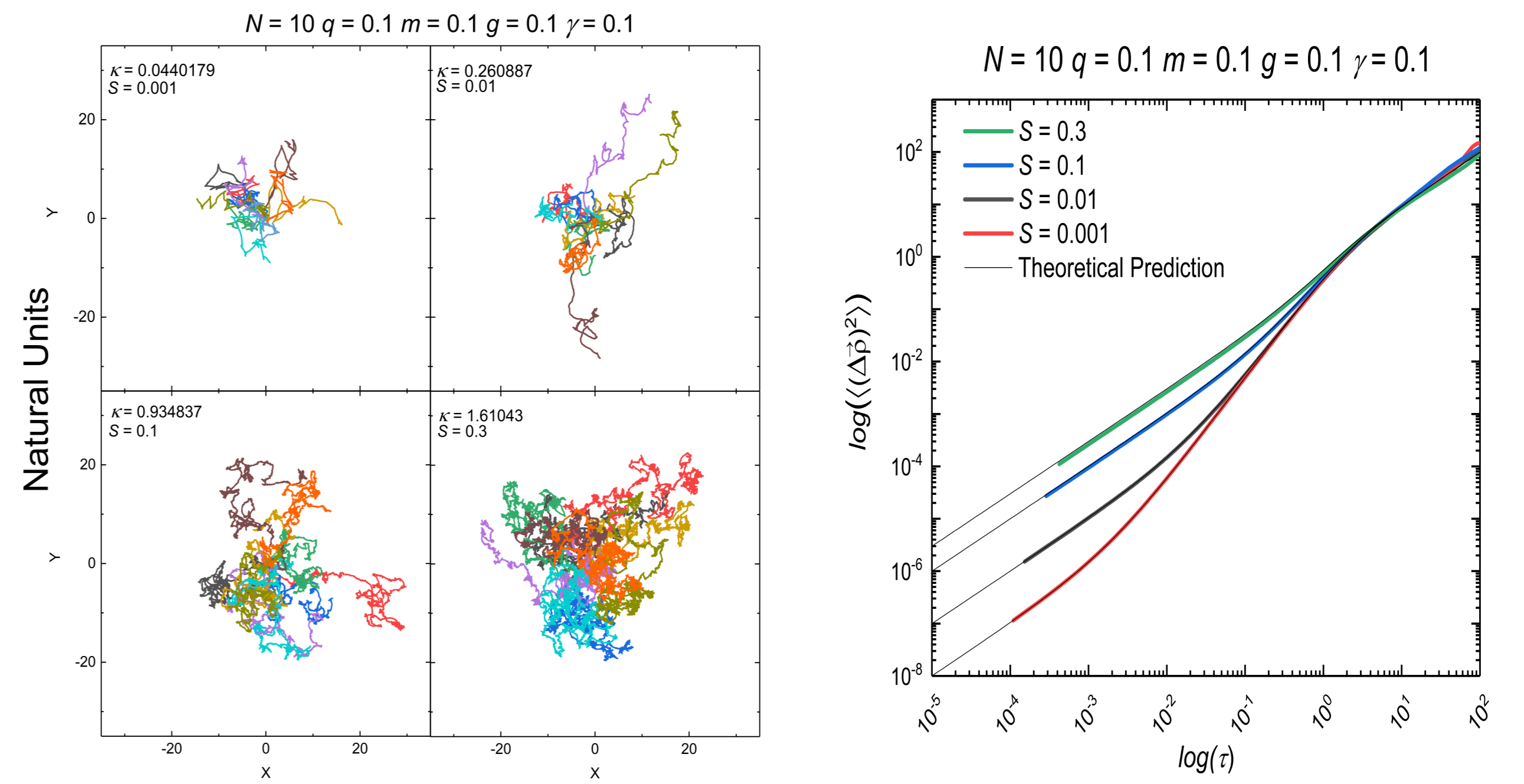


Figura 1: Trajetórias da solução numérica do modelo para diferentes parâmetros.

Figura 2: Deslocamento Quadrático Médio das soluções numéricas do modelo para diferentes parâmetros.

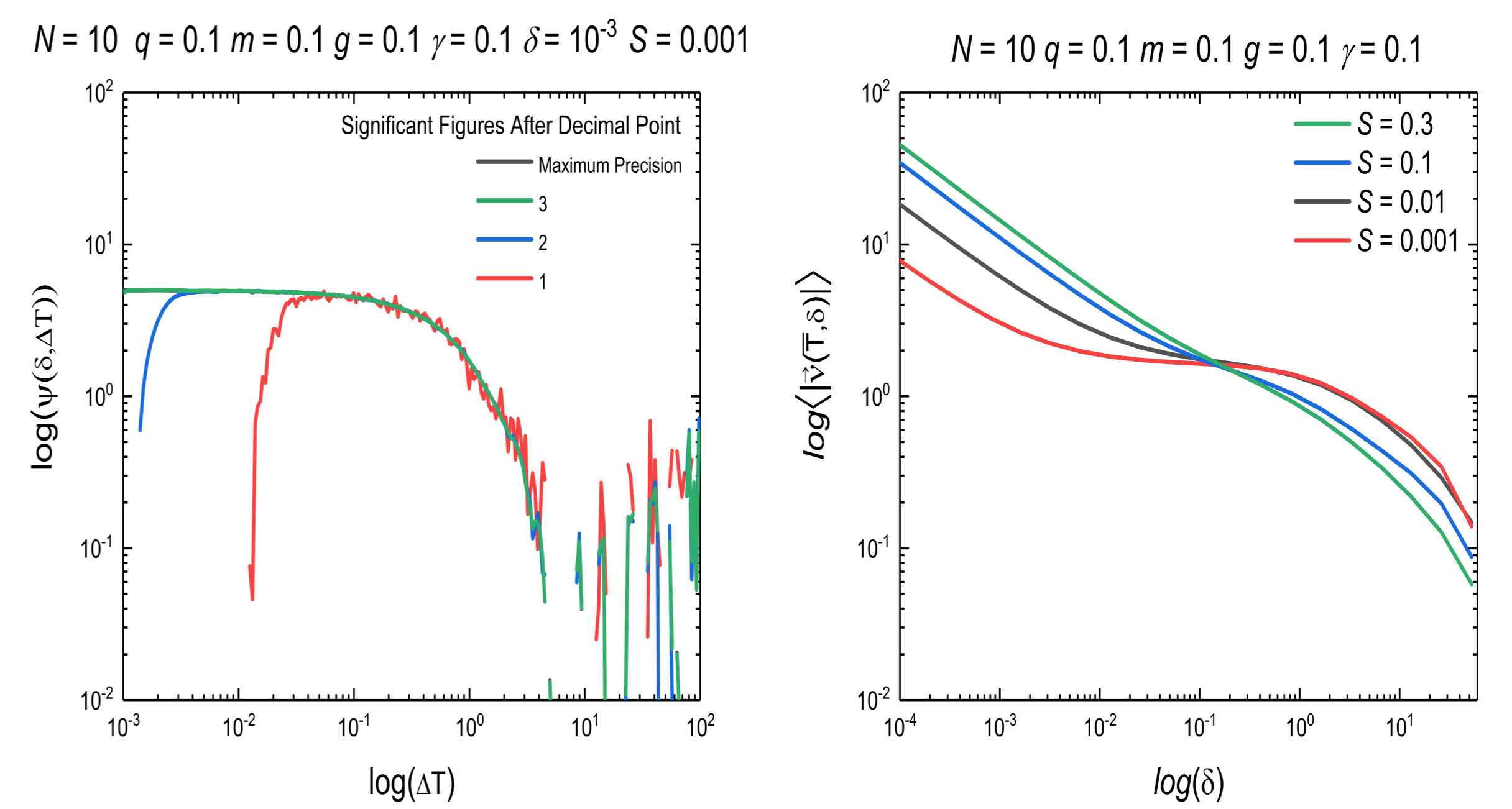


Figura 3: Autocorrelação das Velocidades variando a precisão de medida, para mostrar qual é o termo dominante dependendo da precisão (termo balístico ou difusivo).

Figura 4: Taxa de variação do deslocamento pela variação do intervalo de medição, com o objetivo de mostrar que para tempos infinitesimais, a velocidade instantânea diverge.

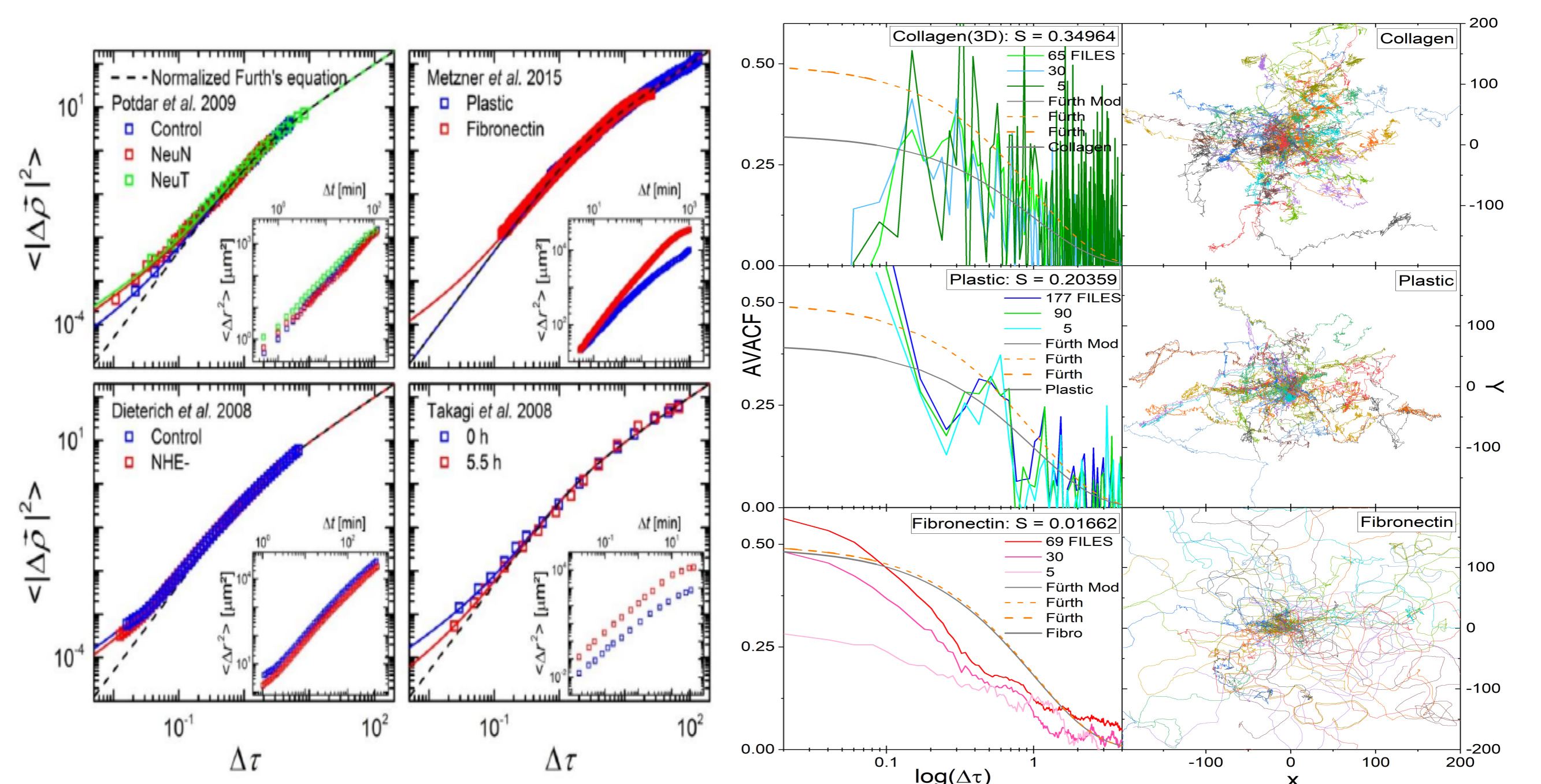


Figura 5: Deslocamento Quadrático Médio Experimental de Diferentes Células.

Figura 6: Resultados de dinâmicas experimentais, com as trajetórias celulares e as autocorrelações das velocidades.

Conclusões e Perspectivas

- 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 do modelo ser suficiente, ainda resta determinar a relação dos parâmetros das equações com os mecanismos reais da célula, como por exemplo, associar a o tamanho do ruído de θ com a flutuação de membrana de uma célula real
- 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.
- 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.
- É necessário procurar outros fenômenos que apresentem dinâmicas difusivas para tempos longos e curtos e balísticas para tempos médios e observar se o modelo também consegue modelá-los

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.