

Yure Matheus Inacio Alves Rodrigues

**Método de phase-field para simular a motilidade
de células rastejantes baseada na dinâmica da
rede de actina**

Maceió

2022

Yure Matheus Inacio Alves Rodrigues

Método de phase-field para simular a motilidade de células rastejantes baseada na dinâmica da rede de actina

Trabalho de conclusão de curso apresentado como parte das atividades para obtenção do título de bacharel em Física da Universidade Federal de Alagoas - UFAL, Instituto de Física.

Universidade Federal de Alagoas - UFAL

Instituto de Física - IF

Orientador: Sérgio Henrique Albuquerque Lira

Maceió

2022

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

R696m Rodrigues, Yure Matheus Inacio Alves.
 Método de *phase-field* para simular a motilidade de células rastejantes
 baseada na dinâmica da rede de actina / Yure Matheus Inacio Alves Rodrigues.
 – 2022.
 40 f. : il.

 Orientador: Sérgio Henrique Albuquerque Lira.
 Monografia (Trabalho de conclusão de curso em Física: bacharelado) –
 Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Física. Maceió, 2022.

 Bibliografia: f. 39-40.

 1. Pseudópodes. 2. *Hele-shaw*, Célula de. 3. *Phase-field*, Modelo de. I.
 Título.

CDU: 531.763:591.479

À mulher mais forte que eu conheço, minha mãe, Patrícia Alves

Agradecimentos

À minha família, por sempre desejarem meu melhor, em especial a minha mãe, Patricia Alves, por todo apoio, conselhos, e dedicação, graças a ela consegui chegar até aqui, ao meu pai, José Inácio, por todos os conselhos dados e a confiança em mim, ao meu irmão, Adonay Inácio e ao meu primo Ryan Inácio por todas as conversas, brincadeiras e dedicação comigo, a minha namorada, Letícia Medeiros, por todo o suporte, conselhos, carinho conversas e paciência ao decorrer desse trabalho, aos meus tios, Alexandro Inácio e Cícero Alves, por todas as conversas, conselhos, momentos de descontração e alegria.

Ao meu orientador Sérgio Lira pela orientação e dedicação neste trabalho, pelos conselhos dados, pela compreensão ao decorrer da graduação, pelas conversas produtivas, e a amizade construída ao longo desse tempo.

A todos os meus amigos do Instituto de Física por todos os momentos de estudo, descontração e suporte nos momentos mais delicados, em especial a Leandro pontes e a Denisson Gutemberg, vocês foram essenciais na minha vida acadêmica.

A todos os professores do Instituto de Física por todos os ensinamentos, conselhos e críticas para que eu melhore cada vez mais como profissional e como pessoa.

À UFAL pelo apoio financeiro.

Resumo

Na última década a área da física da matéria mole (*soft matter physics*) tem utilizado a modelagem de fluidos ativos na descrição de tecidos e células biológicas, com o intuito de descrever propriedades mecânicas e dinâmicas destes sistemas vivos . Em particular, a geometria efetivamente bidimensional da célula de Hele-Shaw tem se mostrado útil para descrever a forma e a propagação de fragmentos do lamelipódio de células rastejantes, que são capazes de se locomover num substrato sólido através da polimerização da rede de actina e adesão em pontos focais. Utilizamos um modelo de fluido ativo simplificado em duas dimensões com condições de contorno modificadas na interface para descrever uma gota de fragmento celular . Para realizar simulações completamente não-lineares do fluxo hidrodinâmico e da interface do fragmento, utilizamos um método de suavização da interface entre fluidos através da introdução de um campo escalar artificial chamado de phase-field. Nosso objetivo é utilizar métodos matemáticos e computacionais da dinâmica de fluidos para descrever problemas de contorno livre com estes sistemas biológicos.

Palavras-chaves: fragmentos de lamelipódio, Célula de Hele-Shaw, Phase-field.

Abstract

In the last decade, the field of soft matter has used active fluid modeling to describe biological tissues and cells in order to describe the mechanical and dynamical properties of these living systems. In particular, the two-dimensional effective geometry of the Hele-Shaw cell has been shown to be useful for describing the shape and propagation of fragments of the lamellipodium of crawling cells, which are capable of locomotion on a solid substrate through actin network polymerization and adhesion at focal points. We use a simplified active fluid model in two dimensions with modified boundary conditions at the interface to describe a cell fragment droplet. To perform completely nonlinear simulations of the hydrodynamic flow and the fragment interface, we use a method to smooth the fluid interface by introducing an artificial scalar field called the phase-field. Our goal is to use mathematical and computational methods of fluid dynamics to describe free boundary problems with these biological systems.

Key-words: lamellipodium fragments, Hele-Shaw cell, Phase-field.

Lista de ilustrações

Figura 1 – A forma esférica da gota de água é devido a tensão superficial e a interação com o substrato ao qual ela está presente.	15
Figura 2 – Vistas superior esquemática da instabilidade de Saffman-Taylor com base em experimentos na geometria do canal.	17
Figura 3 – Representação esquemática de uma célula de Hele-Shaw retangular. . .	17
Figura 4 – Micrografia de fluorescência de um fibroblasto. Em azul temos a actina, em vermelho os filamentos intermediários e em verde os microtúbulos. .	19
Figura 5 – Queratócito de peixe.	20
Figura 6 – Representação do movimento de um queratócito.	21
Figura 7 – Modelo esquemático descrevendo a orientação e as forças que atua durante a motilidade celular. Em (a) temos a célula alinhada ao longo da direção $\mathbf{p}$ e que se move com velocidade $\mathbf{v}$. A diferença de velocidade entre células vizinhas produzem uma tensão viscosa. As células vizinhas se alinham preferencialmente com as diferenças na orientação, produzindo um torque nas células vizinhas. As células exercem uma tensão distribuída pelo dipolo no substrato e também nas células vizinhas. Em (b) cada célula exerce uma força resultante $-\mathbf{F}$ sobre o substrato e com isso, uma força igual, mas oposta, é exercida de volta na célula. O substrato também exerce uma força de arrasto $\zeta A\mathbf{v}$ em cada célula. A força de empuxo e a força de arrasto são compensadas, o que produz a tensão dipolar efetiva na célula.	24
Figura 8 – Queratócito da pele de um peixe. O lamelipódio e o corpo celular estão marcados. A célula está se movendo na direção da seta. O fragmento lamelar está representado pelo círculo onde a cor azul é a actina e a vermelha a miosina.	25
Figura 9 – Exemplos de formas estacionárias para a interface de um fragmento celular idealizado com velocidade de propagação não-nula.	26
Figura 10 – em (a) temos um Gráfico em código de cores da interface de um fragmento celular na geometria radial de acordo com o método de phase-field. Os dois fluidos de densidades e viscosidades diferentes são o interior do fragmento que contém actina ($\theta = +1$, amarelo) e um fluido aquoso passivo externo ($\theta = -1$, preto). Em (b) temos um Gráfico em uma dimensão mostrando a diferença entre a utilização do método phase-field e a utilização do método usando interface nítida.	28

- Figura 11 – Instabilidade de Saffman-Taylor em uma célula de Hele-Shaw retangular. Evolução do tempo para $B = 10^{-3}$ $\epsilon = 0.00625$. (a) ausência de competição para $A = 0$ ($\tilde{\epsilon} = 0.5$); (b) competição para $A = 0.8$ ($\tilde{\epsilon} = 0.2$). 30
- Figura 12 – Instabilidade de Saffman-Taylor em uma célula de Hele-Shaw circular girante com evolução de padrões para uma condição inicial aleatória, com $B = 1.03 \times 10^{-3}$, $\epsilon = 0.005$, $\tilde{\epsilon} = 1$ e $A = 1$ em (a,b), $A = 0.5$ em (c,d) e $A = 0$ em (e,f). 31
- Figura 13 – Simulação usando o phase-field de um fragmento de célula inicialmente perturbado pelo modo de Fourier $n=2$. Os phase-field são representados em escala de cores para três tempos diferentes, onde $\theta=+1$ ($\theta=-1$) corresponde à fase fluida interna (externa). Abaixo do phase-field estão gráficos de função de fluxo. As condições de contorno são consideradas simétricas para todas as funções. 33
- Figura 14 – Simulação usando o phase-field de um fragmento de célula inicialmente perturbado pelos modos de Fourier $n = 1$ e $n = 2$. Os phase-field são representados em escala de cores para três tempos diferentes, onde $\theta = +1$ ($\theta = -1$) corresponde à fase fluida interna (externa). Abaixo do phase-field estão gráficos de função corrente. As condições de contorno são consideradas simétricas para todas as funções. Fonte: Autor 2022. . 34

Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Propriedades básicas dos fluidos	15
1.2	Instabilidade de Saffman-Taylor	16
1.3	Lei de Darcy	18
2	MOTILIDADE CELULAR BASEADA EM ACTINA	19
2.1	Aspectos gerais	19
2.2	Modelos mecânicos para dinâmica celular	21
2.2.1	Modelando a célula como uma partícula	21
2.2.2	Modelos contínuos para a dinâmica de fluidos ativos	22
2.3	Motilidade baseada em actina de fragmentos lamelares	24
3	O MÉTODO DE PHASE-FIELD	27
3.1	Introdução	27
3.2	Phase-field aplicado ao problema de Saffman-Taylor	28
3.3	Phase-field aplicado a fragmentos celulares	30
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
5	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	39

1 Introdução

1.1 Propriedades básicas dos fluidos

Os fluidos são substâncias que tomam a forma do recipiente onde são confinados e apresentam capacidade de fluir ou escoar, e isso ocorre devido ao fato de não existir uma resistência à tensão de cisalhamento. Nessa categoria podemos incluir os gases e os líquidos. Ao estudarmos a hidrostática, que se refere ao estudo dos fluidos onde não há movimento relativo entre as partículas dos mesmos, conseguimos observar algumas propriedades importantes dos fluidos, dentre elas pressão, tensão superficial e a viscosidade. A pressão hidrostática, que é uma força que age perpendicularmente a uma superfície, ou seja é uma tensão normal, indica o quão forte é a força que o fluido exerce sobre um corpo imerso nele.

A tensão superficial é um fenômeno que ocorre na superfície de todos os líquidos devido ao desbalanço das forças de interação entre as moléculas do líquido localizadas na interface entre o fluido e o meio externo. Devido à interação na interface do meio externo com o fluido, a superfície torna-se uma espécie de membrana elástica, como mostrado na figura 1. É também graças à tensão superficial que existe o fenômeno da capilaridade, que consiste no fato de que o fluido consegue emergir ou submergir suavemente por tubos capilares bem finos ou poros. A miscibilidade ou não entre fluidos diferentes também é determinada pela tensão superficial.

Figura 1 – A forma esférica da gota de água é devido a tensão superficial e a interação com o substrato ao qual ela está presente.



Fonte: <https://brasilecola.uol.com.br/quimica/tensao-superficial-agua.htm>. Acessado em: 26/07/2022.

Viscosidade é a propriedade física associada ao atrito interno que um fluido apresenta quando há cisalhamento, que é um tipo de tensão gerada por forças aplicadas em sentidos opostos. Ela indica a facilidade ou dificuldade do fluido escoar e que exerce um papel importante na determinação da forma como se dão os escoamentos, uma vez que é a responsável pelo surgimento de forças entre o fluido e os contornos do recipiente ou sólido que entram em contato com o escoamento. Um fato interessante sobre a viscosidade é que quando ela é constante, ou seja, o fluido não sofre alteração na viscosidade quando há aplicação de uma tensão, então dizemos que este é um fluido newtoniano. Entretanto, se a viscosidade varia de acordo com a deformação do fluido, então ele é dito um fluido não-newtoniano.

Na hidrodinâmica, onde o interesse é o fluido em movimento, precisamos observar suas características de pressão, velocidade, temperatura e densidade, além de que é preciso considerar os atributos do recipiente que os armazenam, como área, altura e forma, e essa análise se faz necessária porque os fluidos assumem a forma dos recipientes nos quais estão inseridos. Com isso, tanto o fluido quanto o recipiente interferem no escoamento. A principal equação que utilizamos para modelar a dinâmica dos fluidos é a equação de Navier-Stokes, que é análoga à segunda lei de Newton aplicado a fluidos, e é dada por,

$$\rho \left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} \right] = -\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{u}, \quad (1.1)$$

onde $\mathbf{u}$ é a velocidade tridimensional em que o fluido está escoando, η é a viscosidade, p é a pressão e ρ é a densidade. Além disso, se usarmos a hipótese de que o fluido não possua viscosidade, temos um escoamento invíscido, e nesses casos podemos modelar a dinâmica do fluido a partir da equação de Bernoulli dada por

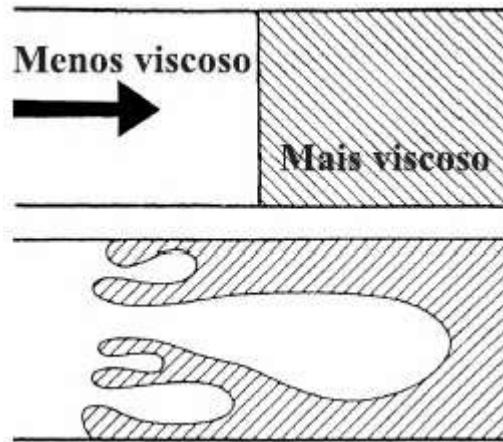
$$p + \frac{\rho v^2}{2} + \rho gh = cte. \quad (1.2)$$

onde p é a pressão, ρ é a densidade do fluido, v é a velocidade, g a gravidade e h é a altura. Graças à hidrodinâmica, podemos estudar a formação de instabilidades interfaciais entre dois fluidos de viscosidades diferentes, às quais chamamos de instabilidade de Saffman-taylor.

1.2 Instabilidade de Saffman-Taylor

A instabilidade de Saffman-Taylor, também conhecida como *viscous fingering*, é um fenômeno que ocorre quando um fluido viscoso desloca outro mais viscoso numa geometria confinada. Quando esse deslocamento ocorre, a interface entre os dois líquidos imiscíveis torna-se irregular, ou seja, há uma instabilidade na interface dos dois líquidos como mostrado na Figura 2.

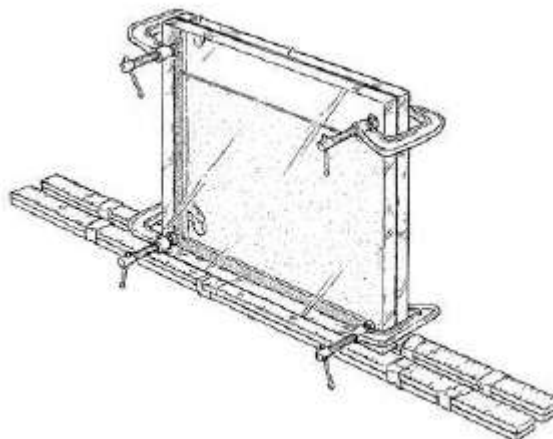
Figura 2 – Vistas superior esquemática da instabilidade de Saffman-Taylor com base em experimentos na geometria do canal.



Fonte: adaptado de (MIRANDA, 1998).

A instabilidade que ocorre na interface forma um padrão cuja a causa é a diferença de viscosidade entre os dois fluidos, que pode ser quantificada através do contraste de viscosidade $A = \frac{\eta_1 - \eta_2}{\eta_1 + \eta_2}$. A injeção de um fluido no outro gera uma contribuição desestabilizante que compete com o efeito estabilizante da tensão superficial. Para a diferença de viscosidade ser desestabilizante, o fluido menos viscoso terá que empurrar o fluido mais viscoso, e caso isso não ocorra, a contribuição da diferença de viscosidade será estabilizante. Supondo que o fluido com viscosidade η_1 é injetado contra o fluido de viscosidade η_2 , para $A < 0$ temos $\eta_2 < \eta_1$ e teremos que a interface tende a ser estável. Se $A > 0$ temos que $\eta_2 > \eta_1$ e a interface entre eles tende a ser instável. A instabilidade de Saffman-Taylor é melhor observada em uma geometria confinada, efetivamente bidimensional, de duas placas paralelas estreitamente espaçadas, a chamada célula de Hele-Shaw como mostrada na Figura 3. Nesse caso o escoamento pode ser descrito matematicamente pela lei de Darcy.

Figura 3 – Representação esquemática de uma célula de Hele-Shaw retangular.



Fonte: (GADELHA, 2007).

1.3 Lei de Darcy

A lei de Darcy é uma equação que descreve o fluxo de um fluido através de um meio poroso. Com as equações que governam a lei de Darcy, podemos deduzir o *viscous fingering* clássico em fluidos newtonianos simples. Para isso vamos considerar dois fluidos imiscíveis e incompressíveis de viscosidade η_j e densidade ρ_j ($j = 1, 2$ denota os diferentes fluidos) confinado numa célula de Hele-Shaw de placas paralelas e rígidas de separação b , como mostrado na Figura 3 (LIRA, 2014). Vamos usar a equação de Navier-Stokes da seguinte forma,

$$\rho_j \left[\frac{\partial \mathbf{u}_j}{\partial t} + (\mathbf{u}_j \cdot \nabla) \mathbf{u}_j \right] = -\nabla p_j + \eta_j \nabla^2 \mathbf{u}_j, \quad (1.3)$$

onde $\mathbf{u}_j$ é a velocidade tridimensional do fluido, $-\nabla p_j$ é a força causada provocada pelo gradiente da pressão e $\eta_j \nabla^2 \mathbf{u}_j$ é o termo das forças de atrito viscoso entre os elementos do fluido que é proporcional à viscosidade. Como estamos tratando de um escoamento efetivamente bidimensional, podemos reduzir o fluxo de tridimensional para bidimensional ao realizar uma média na direção transversal z , considerando condições de contorno antiderrapantes nas placas e tomando o perfil de velocidade como parabólico na direção transversal e também consideramos que os termos inerciais da eq.(1.3) são desprezíveis quando comparados às contribuições viscosas (LIRA, 2014). Como isso, obtemos a lei de Darcy:

$$\mathbf{v}_j = -\frac{b^2}{12\eta_j} \nabla p_j \quad (1.4)$$

Onde $\mathbf{v}_j$ é a velocidade bidimensional. Na interface fluido-fluido, usamos as seguinte condições de contorno:

$$(\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1) \cdot \mathbf{n} = 0 \quad (1.5)$$

,

$$(\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1) \cdot \mathbf{s} = \frac{2b^2}{12(\eta_1 + \eta_2)} \mathbf{s} \cdot [\nabla (p_1 - p_2) + A(\mathbf{v}_1 + \mathbf{v}_2)] \quad (1.6)$$

onde A é o contraste de viscosidade. Na interface também há uma diferença de pressão entre os fluidos devido à tensão superficial σ e à curvatura da superfície entre os fluidos κ ,

$$(p_1 - p_2) = \gamma \kappa \quad (1.7)$$

Como o fluido é incompressível temos que,

$$\nabla \cdot \mathbf{v}_j = 0 \quad (1.8)$$

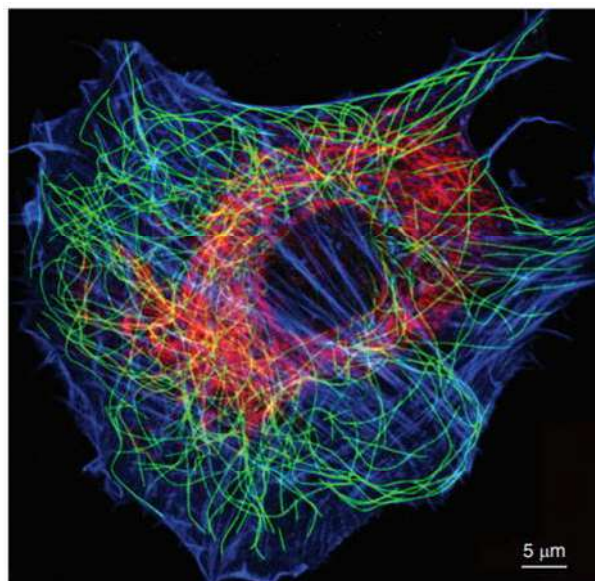
Portanto, o problema é completamente determinado usando as condições de contorno dadas.

2 Motilidade celular baseada em actina

2.1 Aspectos gerais

As células são as unidades fundamentais da estrutura e funcionabilidade de todos os animais e plantas, e seus tamanhos variam entre 1 a 100 micrômetros, sendo, em sua grande maioria, visíveis apenas por microscópio. Algumas células possuem a capacidade de mover-se de maneira autônoma e sustentada. A essa função damos o nome de motilidade celular, que é um fenômeno dinâmico que se relaciona com uma vasta gama de processos biológicos. Como exemplos podemos citar o desenvolvimento morfológico do organismo (morfogênese), cicatrização de ferimentos e metástases do câncer. Um tipo importante de motilidade celular sobre um substrato sólido é o chamado rastejamento, produzido pela polimerização de actina no citoesqueleto da célula. O citoesqueleto é uma rede de fibras proteicas que se localiza no citoplasma das células onde esta é composta por filamentos de actina, microtúbulos e filamentos intermediários, como mostra a Figura 4. Além disso, o citoesqueleto é uma estrutura dinâmica, mantida por interações fracas, que permitem que ele se decomponha em uma região da célula e reestruture-se em outra. No citoesqueleto encontram-se proteínas motoras que estão associadas aos diversos tipos de motilidade que ocorrem na célula.

Figura 4 – Micrografia de fluorescência de um fibroblasto. Em azul temos a actina, em vermelho os filamentos intermediários e em verde os microtúbulos.

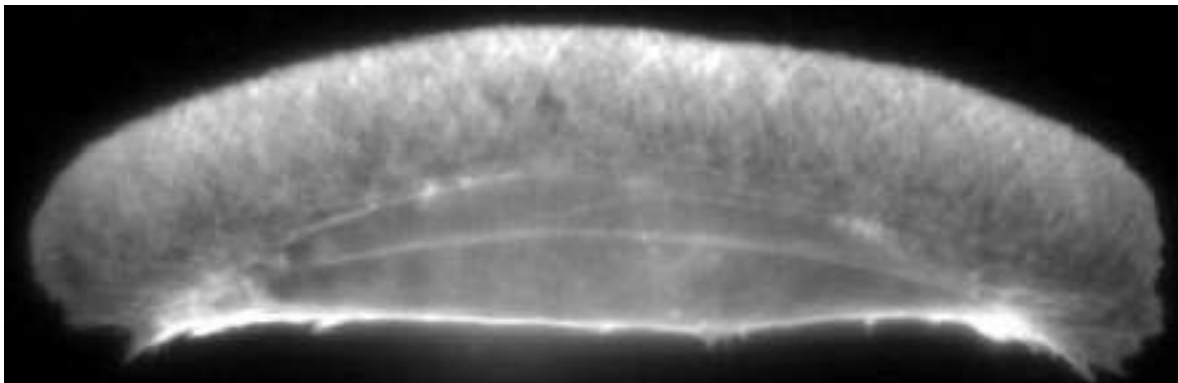


Fonte: (POLLARD; GOLDMAN, 2018).

O que é fundamental para entender a dinâmica do movimento celular é o comportamento da actina, pois ela é capaz de se polimerizar em uma extremidade e despolimerizar

na outra, além de produzir pontos de adesão focal no substrato, através de um processo de montagem e desmontagem de nucleotídeos que são os ATPs. Se houver ATP livre presente no meio, a actina se liga a este ATP, monta um filamento, hidrolisa, desmonta e assim sucessivamente repetindo esse processo. O interessante nesse processo é que ele gera um ciclo tipo esteira indefinidamente. Devido a essa constante hidrólise do ATP, nesse ciclo tipo esteira o equilíbrio nunca é alcançado dentro de uma célula ([KEREN et al., 2008](#)). Um exemplo desse movimento é a locomoção lamelipodial de queratócitos dos peixes que é mostrado na Figura 5. Os queratócitos são células de movimento rápido nas quais a dinâmica de adesão está fortemente acoplada ao motor de polimerização de actina que impulsiona a migração, resultando em movimento celular altamente coordenado ([BARNHART et al., 2011](#)).

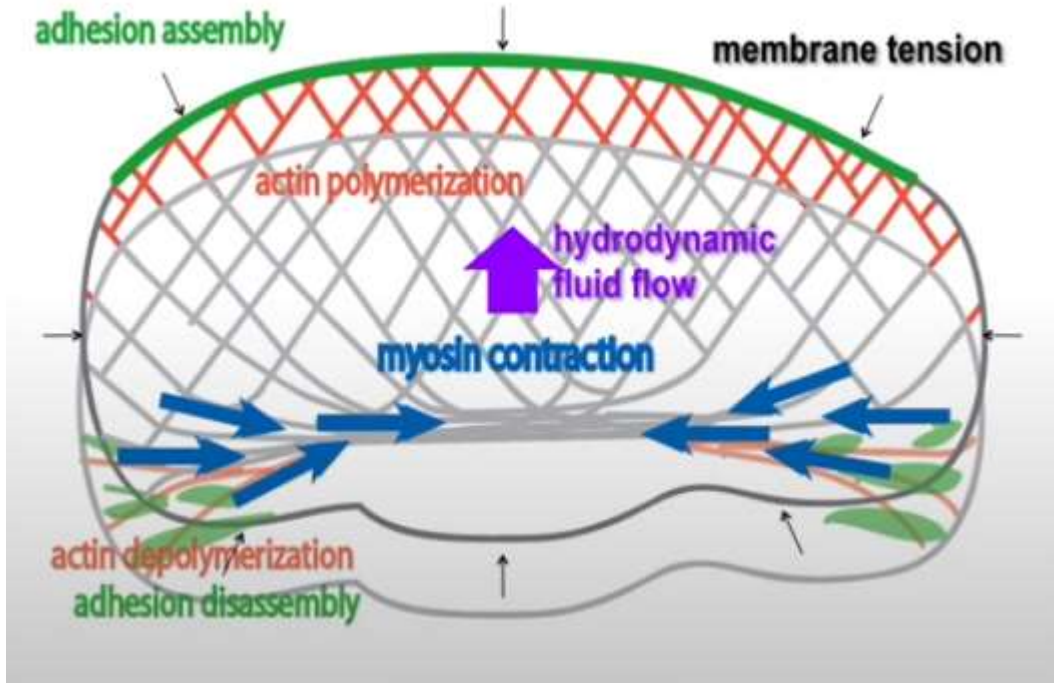
Figura 5 – Queratócito de peixe.



Fonte: ([GRIMM et al., 2003](#))

Para ocorrer a motilidade celular de um queratócito, a actina e a miosina têm que cooperar, não apenas para gerar força mas também para orientá-lo e determinar sua forma. Para isso, a actina se polimeriza no limite da célula, ou seja, na parte superior, através do processo de montagem dos nucleotídeos ATPs, aderindo ao substrato presente no meio, causando assim uma tensão superficial na membrana descrita pela lei de Young-Laplace, e despolimeriza na parte posterior, através do processo de desmontagem dos nucleotídeos ATPs, e no interior da célula a miosina contrai a actina causando um fluxo hidrodinâmico interno como mostrado na Figura 6. A miosina tem várias funções na parte traseira das células, não apenas contribuindo para a contração, mas também contribuindo especificamente para atuar na rotatividade da rede e assimetrias que levam à transformação celular.

Figura 6 – Representação do movimento de um queratócito.



Fonte: Julie Theriot (Stanford, HHMI) 2: Mechanics and Dynamics of Rapid Cell Motility

2.2 Modelos mecânicos para dinâmica celular

2.2.1 Modelando a célula como uma partícula

Quando o movimento de uma única célula é registrado a sua velocidade parece mudar de forma lenta e aleatória de um instante para o outro e, para modelar essa velocidade, utilizaremos o modelo proposto por Fürth e estudado independentemente por Ornstein (HAKIM; SILBERZAN, 2017) dado pela Equação (2.1) apresentada abaixo:

$$\tau \frac{d\mathbf{v}}{dt} = -\mathbf{v} + \sigma \xi(t) \quad (2.1)$$

Com $\xi(t)$ um processo (vetorial) de ruído branco, dado pela Equação (2.2),

$$\langle \xi_a(t) \cdot \xi_b(t') \rangle = \delta_{a,b} \delta(t - t') \quad (2.2)$$

Onde a constante σ quantifica a magnitude da força aleatória e a, b denotam coordenadas do espaço. Quando $\tau = 0$, o modelo proposto por Fürth-Ornstein se resume ao movimento browniano. A inércia é totalmente insignificante na escala celular e o tempo τ descreve de forma fenomenológica a duração finita que uma célula leva para reorientar o seu movimento. Introduzindo uma força de tração $-\mathbf{f}$ exercida pela célula no substrato, pois está em um regime de alto atrito, dada pela Equação (2.3),

$$\mathbf{v} = \mu \mathbf{f} \quad (2.3)$$

podemos reescrever a Equação (2.1) como:

$$\tau \frac{d\mathbf{f}}{dt} = -\mathbf{f} + \frac{\sigma}{\mu} \xi(t) \quad (2.4)$$

onde μ é o coeficiente de mobilidade que relaciona a velocidade com a força que a origina. Essa segunda descrição deixa claro que as interações com outras células ou obstáculos externos podem modificar as Equações (2.3) e (2.4). A Equação (2.1) é linear, daí decorre que a velocidade $\mathbf{v}(t)$ é uma combinação linear de variáveis gaussianas, logo, ela própria é uma variável gaussiana. Este campo de velocidade gaussiana é inteiramente especificado pela velocidade de correlação $\langle \mathbf{v}(t) \cdot \mathbf{v}(t') \rangle$,

$$\langle \mathbf{v}(t) \cdot \mathbf{v}(t') \rangle = \frac{\sigma^2 d}{2\tau} \exp \left[-\frac{|t - t'|}{\tau} \right] \quad (2.5)$$

onde $d=2,3$ denota a dimensão do espaço. Da Equação (2.5) vemos que a velocidade tem um tempo de "memória" de ordem τ . O deslocamento da célula $x(T) - x(0)$ pode ser expresso como uma parte integrante da velocidade

$$x(T) - x(0) = \int_0^T \mathbf{v}(t) dt \quad (2.6)$$

Quando combinado com a autocorrelação de velocidade (2.5), ela fornece, após o cálculo da média, a expressão do deslocamento quadrático médio da célula durante um tempo T ,

$$\langle [x(T) - x(0)]^2 \rangle = \sigma^2 d \left\{ T - \tau \left[1 - \exp\left(-\frac{T}{\tau}\right) \right] \right\} \quad (2.7)$$

2.2.2 Modelos contínuos para a dinâmica de fluidos ativos

No limite contínuo, temos na interface de uma célula um número de moléculas na ordem de 10^5 moléculas, por isso podemos tratar a célula como contínuo e para isso vamos usar uma descrição contínua para uma monocamada celular que se desloca sobre um substrato que inclui tanto a velocidade $\mathbf{v}$ de escoamento da acto-miosina como o campo de polarização $\mathbf{p}$ da rede de acto-miosina na célula. Para esta descrição contínua, supõe-se geralmente que as células exercem uma força de tração $f\mathbf{p}$ sobre o substrato ao qual ela esta se locomovendo, bem como sofrem uma força de fricção viscosa efetiva $\zeta\mathbf{v}$ de acordo com a simples descrição de uma única célula (HAKIM; SILBERZAN, 2017). Com isso, a força de equilíbrio é:

$$\nabla \cdot \sigma + f\mathbf{p} - \zeta\mathbf{v} = 0 \quad (2.8)$$

onde σ é o tensor de tensão da monocamada e $f = \frac{\mathbf{F}}{A}$. O próprio tensor de tensão é decomposto num tensor de tensão intercelular σ_c e num tensor de tensão intracelular ativo σ_a . Portanto, podemos reescrever a Equação (2.8) da seguinte forma:

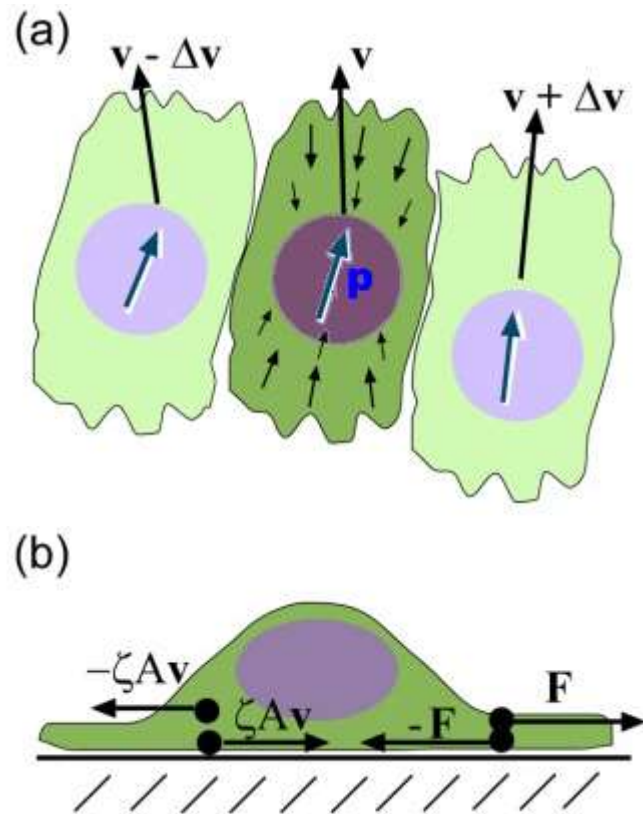
$$\nabla \cdot (\sigma_c + \sigma_a) + f\mathbf{p} - \zeta\mathbf{v} = 0 \quad (2.9)$$

A Equação (2.9), que é uma descrição contínua da motilidade celular, apresenta duas fontes de forças ativas, uma é a $f\mathbf{p}$ que representa a motilidade celular e a outra é $\sigma_{\mathbf{a}}$ que representa a contratilidade celular. A maioria dos modelos descritos na literatura inclui apenas uma motilidade celular ativa (HAKIM; SILBERZAN, 2017). A força gerada devido às tensões internas $\sigma_{\mathbf{a}}$ inclui a tensão viscoelástica do citoesqueleto, bem como as tensões ativas da dinâmica da actina e motores moleculares, como a miosina. No modelo adotado em (LEE; WOLGEMUTH, 2011), a tensão é largamente distribuída por dipolos de força ao longo da direção de polarização da célula, definindo-a igual ao seu valor médio $f_0 b \mathbf{p}\mathbf{p}$ onde f_0 é a força de dipolo e b é o comprimento do dipolo. O fluxo de actina no interior de uma célula interage com o substrato através de pontos focais de adesão e produz a força de impulso $\mathbf{F}$ contra o substrato. O movimento da célula em relação ao substrato é resistido pelas forças de arrastamento e assumiu-se que a força de propulsão é constante e a velocidade $\mathbf{v}$ define a velocidade local média das células da monocamada (LEE; WOLGEMUTH, 2011). Ao fazer uma média das forças internas geradas pela célula e equilibramos com a média das forças externas aplicada sobre a célula, o que proporciona um campo médio da equação dinâmica que rege o fluxo das células, que é a Equação 2.10. As mudanças na orientação celular são impulsionadas pelas interações mecânicas entre as células à medida que se movem na monocamada. Também no modelo adotado em (LEE; WOLGEMUTH, 2011) consideram-se dois torques que atuam para determinar a orientação celular. A polarização das células combinada com a elasticidade celular favorece o alinhamento das células vizinhas, entretanto, quando as células vizinhas não estão alinhadas, há um torque restaurador que atua para alinhá-las. Portanto, podemos chegar à seguinte equação,

$$\zeta_r \left(\frac{\partial \mathbf{p}}{\partial t} + (\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{p} - \frac{1}{2} (\nabla \times \mathbf{v}) \times \mathbf{p} \right) = K \nabla^2 \mathbf{p} \quad (2.10)$$

onde ζ_r é o coeficiente de arrasto, e $\mathbf{v}$ é o campo de velocidade para as células, $\frac{\partial \mathbf{p}}{\partial t}$ é a taxa temporal de mudança do vetor de orientação, $(\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{p}$ explica as mudanças na orientação devido a advecção, $-\frac{1}{2} (\nabla \times \mathbf{v}) \times \mathbf{p}$ explica a rotação da polarização devido ao movimento celular e K é o módulo elástico de Frank. As Equações (2.9) e (2.10) são semelhantes. Em uma célula eucariótica rastejante o fluxo de actina no citoesqueleto flui para trás na parte dianteira da célula e para frente na parte de trás da célula. A Figura 7 é uma representação esquemática que descreve a direção e as forças que atuam na célula durante a motilidade celular. A locomoção lamelipodial de queratócitos de peixes é um dos exemplos mais simples de motilidade baseada em actina e que vamos abordar melhor na seção 2.3.

Figura 7 – Modelo esquemático descrevendo a orientação e as forças que atua durante a motilidade celular. Em (a) temos a célula alinhada ao longo da direção $\mathbf{p}$ e que se move com velocidade $\mathbf{v}$. A diferença de velocidade entre células vizinhas produzem uma tensão viscosa. As células vizinhas se alinham preferencialmente com as diferenças na orientação, produzindo um torque nas células vizinhas. As células exercem uma tensão distribuída pelo dipolo no substrato e também nas células vizinhas. Em (b) cada célula exerce uma força resultante $-\mathbf{F}$ sobre o substrato e com isso, uma força igual, mas oposta, é exercida de volta na célula. O substrato também exerce uma força de arrasto $\zeta A \mathbf{v}$ em cada célula. A força de empuxo e a força de arrasto são compensadas, o que produz a tensão dipolar efetiva na célula.



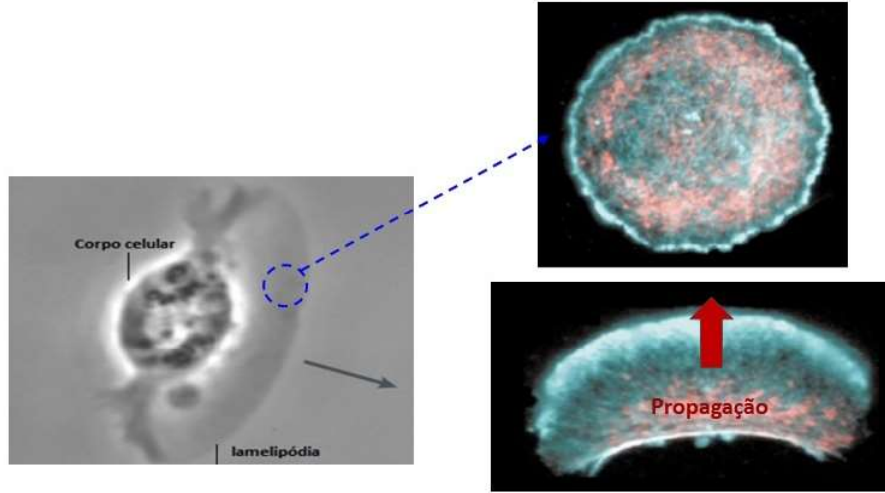
Fonte: Modificado de (LEE; WOLGEMUTH, 2011)

2.3 Motilidade baseada em actina de fragmentos lamelares

Células como os queratócitos de peixes consistem basicamente em um grande lamelipódio que carrega o corpo celular em sua parte dorsal, como mostrado na Figura 8. Ao serem cortados pequenos fragmentos lamelipodiais rastejam por conta própria, formando assim uma pequena célula livre de núcleo. O processo de rastejamento pode ser dividido em três subprocessos que são, a montagem da actina em uma malha coerente na borda do lamelipódio, o acoplamento dessa malha ao substrato externo e a despolimerização controlada da malha para reciclagem e reutilização do monômero de actina (CAMERON et al., 2000). Os fragmentos lamelares são pedaços de lamelipodia, a máquina de locomoção baseada em actina das células rastejante e estes fragmentos têm demonstrado exibir

movimento espontâneo e sustentado, se deformados adequadamente como mostra a Figura 8 (LIRA, 2014).

Figura 8 – Queratócito da pele de um peixe. O lamelipódio e o corpo celular estão marcados. A célula está se movendo na direção da seta. O fragmento lamelar está representado pelo círculo onde a cor azul é a actina e a vermelha a miosina.



Fonte: Modificado de (LEE; WOLGEMUTH, 2011), (VERKHOVSKY; SVITKINA; BORISY, 1999)

Na referência (CALLAN-JONES; JOANNY; PROST, 2008) foi demonstrado que na presença de alta fricção com o substrato sólido, o fluxo de actina satisfaz a lei de Darcy em uma geometria bidimensional, em condições semelhante ao de dedos viscosos em células de Hele-Shaw, mas com diferentes condições de contorno (LIRA, 2014). Para isso utilizou-se de uma formulação de interfaces nítidas considerando fragmento lamelar inicialmente quase circular baseado em actina rodeado por um fluido viscoso não ativo (BLANCH-MERCADER; CASADEMUNT, 2013). O escoamento de ambos os fluidos ocorre em uma geometria efetivamente bidimensional, semelhante a uma célula de Hele-Shaw. Dentro dessa estrutura a aproximação da lubrificação é válida e os termos de inércia são insignificantes. As viscosidades efetivas ou permeabilidade do fluxo dos fluidos são denotados como η_j , onde $j=1$ rotula o fluxo interno e $j=2$ o fluido externo. Os fluidos são imiscíveis e existe uma tensão superficial σ na interface entre eles. O fluxo é regido pela lei de Darcy, pois o fluido está em ambiente confinado que é dada pela Equação:

$$\eta_j \mathbf{v}_j = -\nabla p_j, \quad (2.11)$$

onde p é a pressão (LIRA, 2014). Consideramos que o fluido lamelar interno (fluido $j = 1$) que é composto de uma rede de actomiosina é consumido devido à despolimerização da actina. Este efeito é modelado através de uma divergência areal negativa constante igual a $-k_d$, enquanto o fluido externo (fluido $j = 2$) é incompressível e possui divergência nula. Portanto, temos as seguintes equações válidas no interior das regiões bidimensionais onde

escoam os fluidos,

$$\nabla \cdot \mathbf{v}_1 = -k_d, \quad (2.12)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{v}_2 = 0. \quad (2.13)$$

A polimerização da actina ocorre na interface entre os fluidos, onde o fluido $j = 1$ é produzido com uma velocidade v_p constante ao longo da direção normal à interface. Esta suposição é especificada pela seguinte condição de contorno modificada para a velocidade

$$(\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1) \cdot \mathbf{n} = -v_p, \quad (2.14)$$

onde $\mathbf{n}$ é o vetor unitário normal à interface e direcionado para dentro do fluido 1.

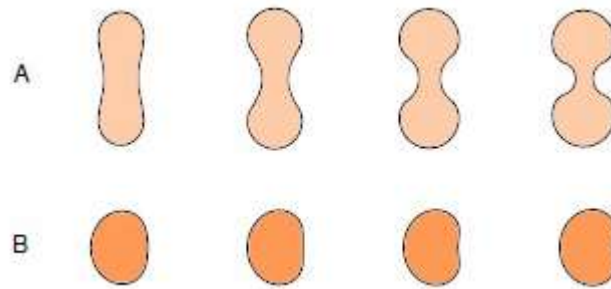
Como há uma tensão superficial na interface entre os fluidos, descrevemos o salto da pressão ao cruzar a interface através da condição de Young-Laplace

$$(p_1 - p_2) = \sigma \kappa, \quad (2.15)$$

onde σ é a tensão superficial e κ é a curvatura da interface ao longo do plano $x - y$.

Utilizando um modelo muito semelhante ao descrito pelas equações (2.11)-(2.15) para um fragmento lamelar, os autores do artigo (BLANCH-MERCADER; CASADEMUNT, 2013) desprezam a viscosidade do fluido externo e realizam uma análise de perturbação fracamente não-linear para a evolução de dedos na interface que delimita o fragmento. Desta forma, eles mostram que uma gota quase circular do fragmento é capaz de se deformar espontaneamente e atingir formas estacionárias. São particularmente importantes as formas estacionárias que quebram a simetria circular e adquirem uma velocidade de propagação não-nula, pois estas são semelhantes às observadas em experimentos com fragmentos celulares que se movem. Alguns exemplos de interfaces de forma estacionária e velocidade de propagação não-nula podem ser vistos na Figura 9.

Figura 9 – Exemplos de formas estacionárias para a interface de um fragmento celular idealizado com velocidade de propagação não-nula.



Fonte: modificado de (BLANCH-MERCADER; CASADEMUNT, 2013).

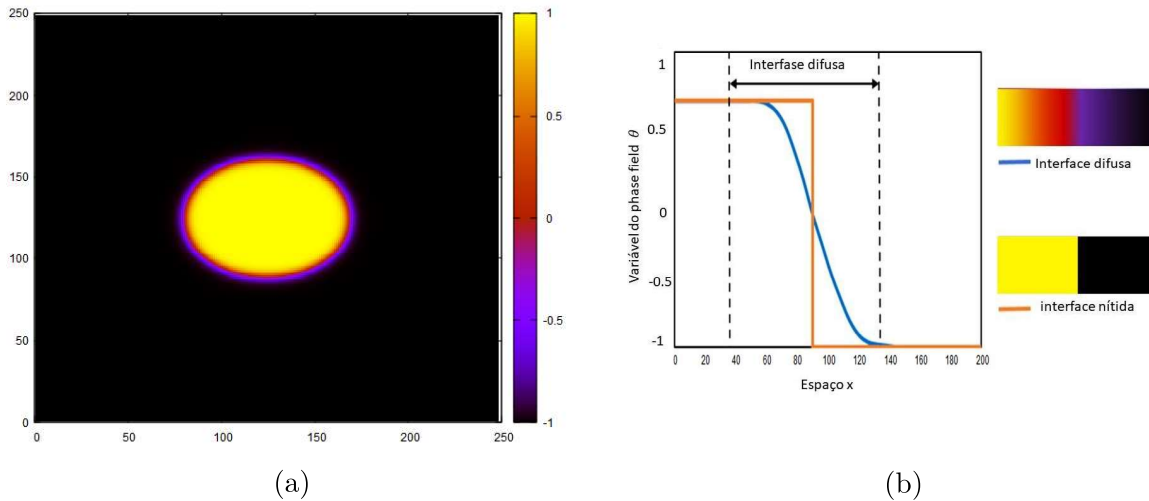
3 O método de phase-field

3.1 Introdução

O método phase-field é uma técnica amplamente utilizada para simular numericamente processos complexos de formação de padrões interfaciais e que pode ser vista como uma ferramenta matemática que converte um problema de fronteira livre em um conjunto de equações diferenciais parciais, o que simplifica o tratamento numérico (GONZÁLEZ-CINCA et al., 2003). Nos modelos de interface difusa, a interface entre duas fases, como por exemplo, um líquido menos viscoso injetado em outro mais viscoso, é tratada como uma região de largura finita ε e é caracterizada por transições rápidas, mas suaves na densidade, viscosidade e outras quantidades físicas (LIRA, 2014).

Quando temos uma classe de problemas de formação de padrões de não equilíbrio, ou seja, quando uma interface se move com uma velocidade proporcional ao gradiente de algum campo θ , como por exemplo, a temperatura, pressão ou um potencial apropriado de dedos viscosos, e que obedece a uma equação de massa, como equação da difusão e de Laplace e uma condição de Dirichlet na interface móvel, podemos usar o modelo phase-field ou modelo da interface difusa, que é uma abordagem alternativa para o estudo de tais problemas (GONZÁLEZ-CINCA et al., 2003). No phase-field é introduzida uma variável auxiliar θ , que é o parâmetro de ordem, que descrever o comportamento de cada fase e que é contínuo no espaço mas assume valores constantes distintos em cada fase como por exemplo, neste trabalho, $\theta = +1$ em uma fase e $\theta = -1$ na outra fase e varia suavemente na região da interface difusa, $-1 < \theta < +1$, porém de maneira rápida conforme mostra a Figura 10. A característica mais importante do método phase-field é que todas as equações governantes podem ser resolvidas em todo o domínio numérico sem qualquer conhecimento a priori da localização das interfaces pois o mesmo é completamente evitado e as alterações de topologia são tratadas naturalmente sem a necessidade de procedimentos especiais o que torna método especialmente adequado para problemas nos quais o movimento da interface depende de gradientes de um campo externo normal à interface e à curvatura local da interface (LIRA, 2014). O método também foi usado em diversos problemas com dinâmica de fases diferentes como por exemplo: solidificação de cristais, dinâmica de dedos viscosos, transições de mesofases em cristais líquidos, difusão de calor anisotrópica (GONZÁLEZ-CINCA et al., 2003; SINGER-LOGINOVA; SINGER, 2008). O método também pode ser aplicado ao problema de Saffman-Taylor que será melhor abordado na seção 3.2.

Figura 10 – em (a) temos um Gráfico em código de cores da interface de um fragmento celular na geometria radial de acordo com o método de phase-field. Os dois fluidos de densidades e viscosidades diferentes são o interior do fragmento que contém actina ($\theta = +1$, amarelo) e um fluido aquoso passivo externo ($\theta = -1$, preto). Em (b) temos um Gráfico em uma dimensão mostrando a diferença entre a utilização do método phase-field e a utilização do método usando interface nítida.



Fonte: Autor, 2022. Adaptado de <https://www.mdpi.com/1996-1944/13/22/5265/htm>

Uma outra maneira de abordar o problema deste trabalho seria através de métodos de integrais de contorno que expressam a dinâmica da interface em termos de equações integro-diferenciais calculadas na interface entre os fluidos. A integração numérica dessas equações é bastante elaborada, particularmente em simulações de tempos longos, devido à complexidade e à estabilidade numérica das equações. A Figura 10 ilustra a diferença entre o método phase-field e um método de interface nítida em uma dimensão.

3.2 Phase-field aplicado ao problema de Saffman-Taylor

Como discutido na seção 1.2, a instabilidade de Saffman-Taylor ocorre quando um fluido viscoso desloca outro mais viscoso numa geometria confinada. O problema da instabilidade consiste em determinar a evolução temporal da interface entre os dois fluidos com viscosidades diferentes dentro de uma célula de Hele-Shaw. Devido ao problema analítico ser resolvido apenas em situações muito restrita, o tratamento numérico é bastante necessário para situações mais realistas. Portanto, usando a abordagem do phase-field aplicado a uma célula de Hele-Shaw de geometria retangular e em uma célula de Hele-Shaw de geometria radial girante pode-se estudar o comportamento da interface entre os dois fluidos imiscíveis. Com isso, podemos descrever o sistema onde ocorre a instabilidade de Saffman-Taylor em termos de um conjunto de equações diferenciais parciais evitando assim

o tratamento da interface como uma fronteira móvel (FOLCH et al., 1999). O modelo phase-field proposto por (FOLCH et al., 1999), para a geometria retangular, e por (FOLCH et al., 2009), para a geometria radial girante, foi:

$$\epsilon^2 \partial_t \theta = f(\theta) + \epsilon^2 \nabla^2 \theta + \epsilon \kappa(\theta) |\nabla \theta| + \epsilon^2 \hat{z} \cdot (\nabla \psi \times \nabla \theta) \quad (3.1)$$

e a equação para a função corrente foi,

$$\tilde{\epsilon} \partial_t \psi = \nabla^2 \psi + A \nabla \cdot (\theta \nabla \psi) + \frac{1}{\epsilon} \frac{1}{2\sqrt{2}} \gamma(\theta) (1 - \theta^2) \quad (3.2)$$

onde a Equação 3.1 representa a evolução temporal do phase-field, o θ , sendo seus valores em cada fase fluida tomado como $\theta = -1$ e $\theta = +1$ através da escolha da função $f(\theta) = \theta(1 - \theta^2)$ e ϵ é a largura da interface; Na Equação 3.2, que é a equação da evolução temporal do fluxo de velocidades, o $\tilde{\epsilon}$ é a escala de relaxação de ψ e A é o contraste viscoso. Para os dois casos as equações são as mesmas, o que muda são as condições de contorno de cada problema. Para o caso retangular as condições são encontradas na referência (FOLCH et al., 1999) e Temos que a diferença do gradiente de pressão tangencial na interface, γ , é dado pela Equação 3.3,

$$\frac{\gamma(s)}{2} = B \kappa_s + \hat{y} \cdot \hat{s} \quad (3.3)$$

onde B é a tensão superficial adimensional, que mede a razão entre a força estabilizadora da capilaridade e a força motriz desestabilizadora induzida pela injeção e gravidade que é dada pela referência (FOLCH et al., 1999). Portanto, para o caso retangular usando as equações (3.1), (3.2) e (3.3) obteve-se a Figura 11.

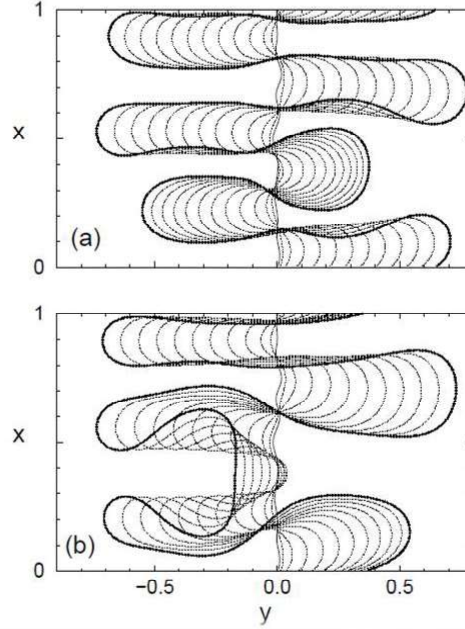
Na Figura 11, vemos que para $A = 0$, não há competição aparente entre os dedos, ou seja, todos os dedos mais longos e mais curtos avançam, sendo que os dedos mais curtos aparentemente não avançam tão rapidamente mas se expandem para os lados e com isso continuam crescendo. Para $c = 0.8$, temos uma competição entre os dedos do fluido menos viscoso avançando para o mais viscoso, como é previsto para acontecer no problema de Hele-Shaw. O dedo mais curto agora também se expande lateralmente, mas logo começa a se mover para trás como um todo. (FOLCH et al., 1999)

No caso da célula de Hele-Shaw girante as condições de contorno são encontrados na referência (FOLCH et al., 2009), e temos que a diferença do gradiente de pressão tangencial na interface, γ , é dado pela Equação (3.4),

$$\frac{\gamma(s)}{2} = \hat{s}(\theta) \cdot [B \nabla \kappa(\theta) - \mathbf{r}] \quad (3.4)$$

Onde B é a tensão superficial adimensional, $\mathbf{r}$ é o vetor radial, κ é a curvatura da interface plana e $\hat{s}$ é o vetor tangente unitário a interface. Com isso, usando as equações (3.1), (3.2) e (3.4) obteve-se a Figura 12.

Figura 11 – Instabilidade de Saffman-Taylor em uma célula de Hele-Shaw retangular. Evolução do tempo para $B = 10^{-3}$ $\epsilon = 0.00625$. (a) ausência de competição para $A = 0$ ($\tilde{\epsilon} = 0.5$); (b) competição para $A = 0.8$ ($\tilde{\epsilon} = 0.2$).



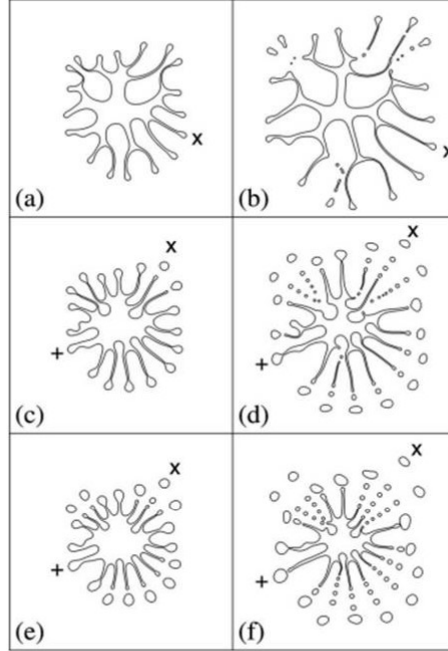
Fonte: (FOLCH et al., 1999).

Pela Figura 12, observou-se que, ao variar o contraste de viscosidade o evento de desprendimento da gota muda. Por se tratar de uma simulação usou-se o caso onde $A=0$ e observou-se a que maioria das gotas se desprendem ao mesmo tempo (FOLCH et al., 2009). Logo, notou-se que o método phase-field é eficaz para simular fenômenos de gotas satélites.

3.3 Phase-field aplicado a fragmentos celulares

Consideramos um fragmento lamelar inicialmente quase circular baseado em actina rodeado por um fluido viscoso não ativo, como mostrado na Figura 10(a). O fluxo de ambos os fluidos ocorre em uma geometria efetivamente bidimensional, semelhante a uma célula de Hele-Shaw. Para modelar nosso fragmento lamelar, usamos as equações (2.11)-(2.15). Para usarmos o método phase-field introduzimos uma função auxiliar θ que reproduz uma interface difusa de espessura ϵ . Uma generalização da descrição do phase-field do problema para contraste viscoso arbitrário $A = \frac{\eta_1 - \eta_2}{\eta_1 + \eta_2}$ é obtida através da realização da seguinte transformação:

Figura 12 – Instabilidade de Saffman-Taylor em uma célula de Hele-Shaw circular girante com evolução de padrões para uma condição inicial aleatória, com $B = 1.03 \times 10^{-3}$, $\epsilon = 0.005$, $\tilde{\epsilon} = 1$ e $A = 1$ em (a,b), $A = 0.5$ em (c,d) e $A = 0$ em (e,f).



Fonte: (FOLCH et al., 2009)

$$\begin{cases} \mathbf{v}'_1 = \mathbf{v}_1 + \frac{k_d}{2} \mathbf{r} \\ \nabla \cdot \mathbf{v}'_1 = 0 \end{cases} \quad (3.5)$$

Então, com essa transformação podemos escrever a dinâmica do sistema em termos de um funcionamento adequado da função corrente ψ (ou stream-function) e do phase-field. A função corrente (stream-function) é definida como:

$$\mathbf{V} = \nabla \times (\psi \mathbf{z}) \quad (3.6)$$

onde ψ é contínua através da interface e $\mathbf{V}$ é a velocidade advectiva, que é uma velocidade de transferência devido ao movimento da massa do fluido. A função corrente é uma função escalar que serve como o potencial de velocidades, ou seja, conhecendo ψ podemos determinar o campo de velocidades. Nesse caso, dada a Equação 3.6 temos que a velocidade é

$$\begin{aligned} v_x &= \partial_y \psi \simeq \Delta \psi / \Delta y \\ v_y &= -\partial_x \psi \simeq -\Delta \psi / \Delta x \end{aligned} \quad (3.7)$$

Com isso, temos as seguintes equações:

$$\varepsilon^2 \partial_t \theta = f(\theta) + \varepsilon^2 \nabla^2 \theta + \varepsilon \kappa(\theta) |\nabla \theta| - \varepsilon^2 \mathbf{V} \cdot \nabla \theta, \quad (3.8)$$

$$\tilde{\varepsilon} \partial_t \psi = \nabla^2 \psi + A \nabla \cdot (\theta \nabla \psi) + \gamma \frac{(1 - \theta^2)}{2\sqrt{2\varepsilon}}, \quad (3.9)$$

e

$$\frac{\gamma}{2} = -B \partial_s \kappa - \frac{(1 - A)}{2} \mathbf{r} \cdot \mathbf{s} \quad (3.10)$$

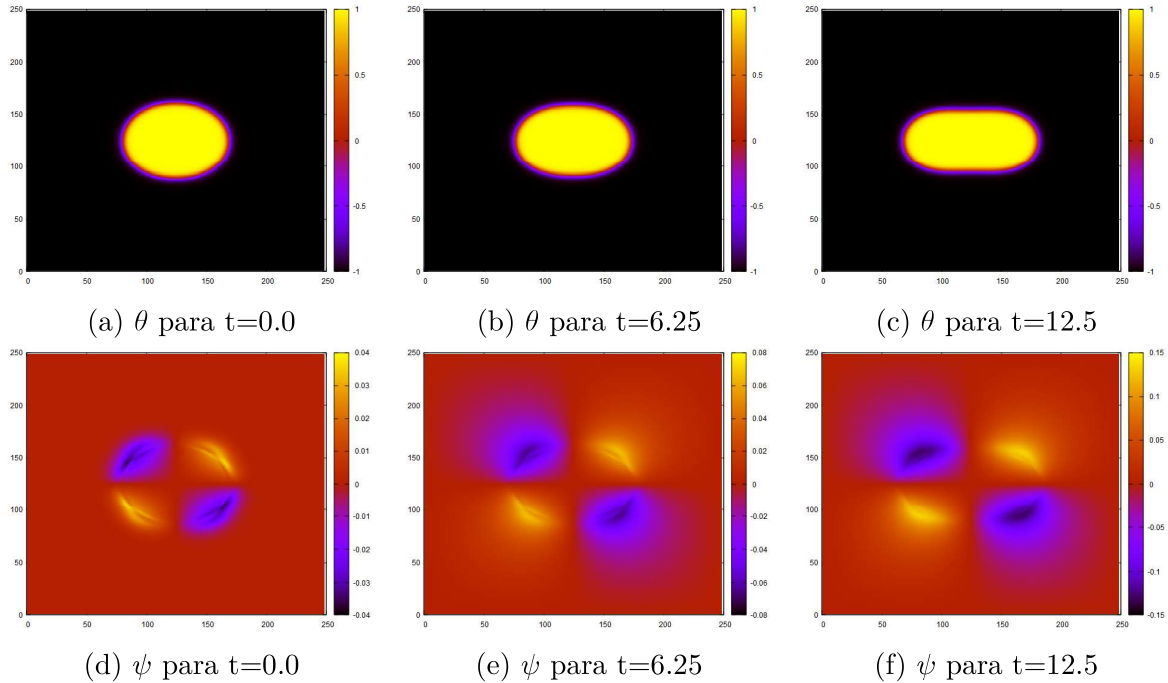
Na Equação 3.8, que representa a evolução temporal do phase-field, o θ representa o phase-field, sendo seus valores em cada fase fluida tomado como $\theta = -1$ e $\theta = +1$ através da escolha da função $f(\theta) = \theta(1 - \theta^2)$; $\mathbf{V}$ é a velocidade advectiva do phase-field, κ a curvatura da interface plana dada por $\kappa(\theta) = -\nabla \cdot \mathbf{n}(\theta)$ onde $\mathbf{n}(\theta) = \frac{\nabla \theta}{|\nabla \theta|}$ é o vetor normal unitário da interface. Na Equação 3.9, que é a equação da evolução temporal do fluxo de velocidades, o $\tilde{\varepsilon}$ é a escala de relaxação de ψ , A é o contraste viscoso e o γ é a diferença de gradiente de pressão tangencial na interface dado na Equação 3.10. Na Equação 3.10 o lado direito é representa as condições de limite de pressão, onde $B = \frac{\sigma}{\eta_1 + \eta_2}$, $\mathbf{s}$ é o vetor tangente a interface, dado por $\mathbf{s} = \mathbf{n}(\theta) \times \mathbf{z}$. As equações são estabelecidas de forma que recuperamos as expressões de interface com precisão correta, levando ε a zero.

Para implementarmos esse método numericamente, usamos o método da diferença finita em um esquema explícito no tempo para discretizar nossas equações de phase-field 3.8, e da função corrente 3.9, usando a linguagem de programação C. Neste cenário, empregamos primeira ordem para frente no tempo e segunda ordem centrada em diferenças espaciais para aproximar as expressões para as derivadas. A implementação numérica pode ser encontrada na referência (LIRA, 2014). Os resultados obtidos através das equações (3.8)-(3.10) serão discutidos no Capítulo 4.

4 Resultados e discussão

Nesta sessão exploraremos alguns resultados de nossas simulações de phase-field para um fragmento celular confinado em duas dimensões, obtidos através das equações (3.8)-3.10. Usamos um modelo matemático semelhante ao utilizado por Blanch-Mercader para descrever fragmentos lamelares (BLANCH-MERCADER; CASADEMUNT, 2013). Como base para o modelo de simulação computacional utilizamos a referência (FOLCH et al., 2009) que faz um estudo detalhado da aplicação do método de phase-field na formação de dedos viscosos. Nosso objetivo nas simulações foi estudar como pequenas perturbações na interface de uma gota inicialmente quase circular podem crescer e atingir uma forma saturada capaz de se propagar com velocidade não-nula. As Figuras 13 e 14 mostram três instantes da evolução temporal de uma gota de fragmento celular.

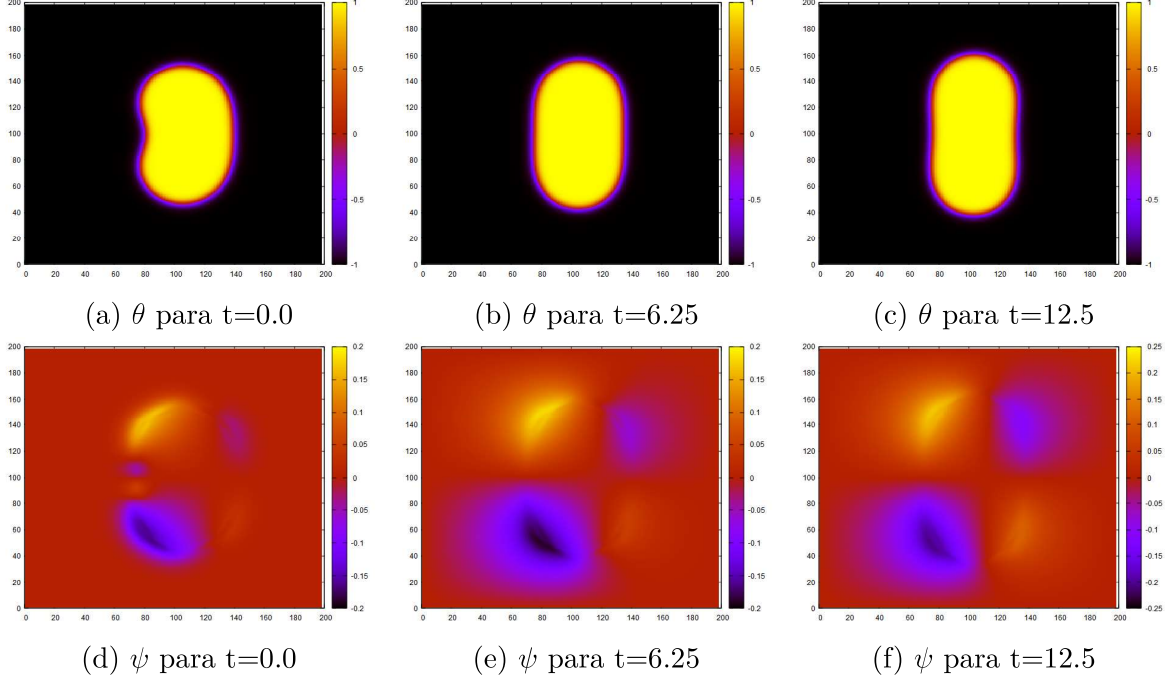
Figura 13 – Simulação usando o phase-field de um fragmento de célula inicialmente perturbado pelo modo de Fourier $n=2$. Os phase-field são representados em escala de cores para três tempos diferentes, onde $\theta=+1(\theta=-1)$ corresponde à fase fluida interna (externa). Abaixo do phase-field estão gráficos de função de fluxo. As condições de contorno são consideradas simétricas para todas as funções.



Fonte: Autor, 2022

Na Figura 13, os painéis superiores representam a evolução temporal da interface do fragmento celular através do phase-field em três instantes de tempo diferentes: $t = 0.0, 6.25, 12.5$ em unidades adimensionais. O phase-field θ é representado em escala de cores de acordo com a barra lateral, onde $\theta = +1$ corresponde à fase do fluido interno (de

Figura 14 – Simulação usando o phase-field de um fragmento de célula inicialmente perturbado pelos modos de Fourier $n = 1$ e $n = 2$. Os phase-field são representados em escala de cores para três tempos diferentes, onde $\theta = +1$ ($\theta = -1$) corresponde à fase fluida interna (externa). Abaixo do phase-field estão gráficos de função corrente. As condições de contorno são consideradas simétricas para todas as funções. Fonte: Autor 2022.



Fonte: Autor, 2022

cor amarela) e $\theta = -1$ corresponde à fase do fluido externo (de cor preta). Nos três painéis abaixo estão os gráficos da função corrente (ou stream-function ψ), cada um correspondente à interface justaposta acima. Como condição inicial utilizamos uma interface formada por um círculo de raio $R = 1.0$ perturbado por um modo de Fourier $n = 2$ horizontal de amplitude $a_2 = 0.1$, tal que a interface corresponde a $r(\phi) = R + a_2 \cos 2\phi$, onde (r, ϕ) são coordenadas polares. Usamos os seguintes valores para os parâmetros numéricos da Figura 13: $\epsilon = 0.05$, $\tilde{\epsilon} = 0.1$, passo de tempo $dt = 0.1$, um tamanho da grade de 250×250 sendo cada malha quadrada com dimensões $dx = dy = 0.5$. Os parâmetros físicos relevantes são o contraste de viscosidade $A = 0.095$, a tensão superficial adimensional $B = 0.06$, a velocidade de polimerização $v_p = 0.5$ e a taxa de despolimerização $k_d = 1.0$.

Ao evoluir no tempo a gota inicialmente perturbada notamos que há um crescimento inicial da amplitude do modo de Fourier $n = 2$, tendo em vista que os dois dedos laterais crescem igualmente para para ambos os lados. Para tempos mais longos, esperaríamos que a forma da gota saturasse como mostra a referência (LIRA, 2014). Não conseguimos obter essa saturação devido à falta de poder computacional disponível ao executar a simulação.

Notamos que a função corrente ψ que descreve a velocidade em cada ponto do espaço apresentou valores numéricos entre -0.15 e $+0.15$. De acordo com o código de cores

mostrado, a cor vermelha indica $\psi = 0$, e podemos notar que no centro da gota a função corrente é praticamente constante e nula, indicando velocidades muito baixas e consideradas desprezíveis. A cor amarela representa valores positivos da função corrente, e a cor roxa representa valores negativos. As derivadas de ψ nos dão as componentes bidimensionais da velocidade: $V_x = \partial\psi/\partial y$ e $V_y = -\partial\psi/\partial x$. Portanto, temos que a velocidade V_x do dedo da direita se move com uma velocidade $V_x > 0$ para a direita, e o dedo da esquerda se move com $V_x < 0$ para a esquerda.

Na Figura 14, os painéis superiores representam a evolução temporal da interface do fragmento celular através do phase-field em três instantes de tempo diferentes: $t = 0.0, 6.25, 12.5$ em unidades adimensionais. O phase-field θ é representado em escala de cores de acordo com a barra lateral, onde $\theta = +1$ corresponde à fase do fluido interno (de cor amarela) e $\theta = -1$ corresponde à fase do fluido externo (de cor preta). Nos três painéis abaixo estão os gráficos da função corrente (ou stream-function ψ), cada um correspondente à interface justaposta acima. Como condição inicial utilizamos uma interface formada por um círculo de raio $R = 1.0$ perturbado pelos modos de Fourier $n = 1$ e $n = 2$ de amplitudes $a_1 = a_2 = 0.3$, tal que a interface corresponde a $r(\phi) = R + a_1 \cos \phi + a_2 \cos 2\phi$, onde (r, ϕ) são coordenadas polares.

Usamos os seguintes valores para parâmetro numérico da Figura 14: $\epsilon = 0.05$, $\tilde{\epsilon} = 0.1$, passo de tempo $dt = 0.1$, a tamanho da grade 200×200 e a malha quadrada $dx = dy = 0.5$. Os parâmetros físicos relevantes são o contraste de viscosidade $A = 0.095$, a tensão superficial adimensional $B = 0.08$, a velocidade de polimerização $v_p = 0.5$ e a taxa de despolimerização $k_d = 1.0$. Ao adicionar o modo de Fourier $n = 1$, que é responsável pelas translações do centro de massa da gota, na condição inicial da interface do fragmento celular, introduzimos uma quebra na simetria bilateral do problema e possibilitamos o surgimento de uma direção de propagação. A perturbação inicial do modo $n = 2$ tende a aumentar em amplitude para tempos iniciais. Para tempos mais longos, esperaríamos a saturação do fragmento devido à não-linearidade e também efeitos de fronteira como mostra a referência (LIRA, 2014).

Notamos que a função corrente ψ que descreve a velocidade em cada ponto do espaço apresentou valores numéricos entre -0.15 e $+0.15$. De acordo com o código de cores mostrado, a cor vermelha indica $\psi = 0$, e podemos notar que no centro da gota a função corrente é praticamente constante e nula, indicando velocidades muito baixas e consideradas desprezíveis. A cor amarela representa valores positivos da função corrente, e a cor roxa representa valores negativos.

Após os testes numéricos, constatamos que nossos resultados computacionais estão razoavelmente de acordo com as previsões analíticas da teoria de perturbação fracamente não-linear (BLANCH-MERCADER; CASADEMUNT, 2013).

5 Conclusão

Neste trabalho estudamos modelos de fluidos ativos aplicados a materiais biológicos tais como tecidos e células, capazes de executar migração celular. Utilizamos um modelo de fluido ativo simplificado para simular as formas de fragmentos celulares compostos de actina (CALLAN-JONES; JOANNY; PROST, 2008; BLANCH-MERCADER; CASADEMUNT, 2013). A partir desta formulação somos capazes de descrever a dinâmica de uma interface móvel através de uma função corrente e condições de contorno modificadas para a velocidade. Em seguida, seguindo a referência (LIRA, 2014), utilizamos o método de phase-field para introduzir uma suavização na interface entre o fluido interno à gota e o fluido externo passivo (FOLCH et al., 1999), transformando o problema mais simples de integrar numericamente.

No nosso modelo consideramos apenas a dinâmica da actina para descrever a motilidade celular na ausência de motores moleculares. Através de simulações computacionais, descobrimos que para uma gama específica de nossos parâmetros, as perturbações de uma gota inicialmente quase circular crescem e esperaríamos que ela atingisse uma forma saturada. Os resultados obtidos mostram que o modelo de phase-field descreve bem o fluido interno, mas mudanças nas condições de contorno numérico precisam ser implementadas a fim de atingir formas de gotas assimétricas com propagação sustentada.

Referências

- BARNHART, E. L. et al. An adhesion-dependent switch between mechanisms that determine motile cell shape. *PLoS biology*, Public Library of Science San Francisco, USA, v. 9, n. 5, p. e1001059, 2011. Citado na página 20.
- BLANCH-MERCADER, C.; CASADEMUNT, J. Spontaneous motility of actin lamellar fragments. *Physical review letters*, APS, v. 110, n. 7, p. 078102, 2013. Citado 5 vezes nas páginas 25, 26, 33, 35 e 37.
- CALLAN-JONES, A.; JOANNY, J.-F.; PROST, J. Viscous-fingering-like instability of cell fragments. *Physical review letters*, APS, v. 100, n. 25, p. 258106, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 37.
- CAMERON, L. A. et al. Secrets of actin-based motility revealed by a bacterial pathogen. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Nature Publishing Group, v. 1, n. 2, p. 110–119, 2000. Citado na página 24.
- FOLCH, R. et al. Pattern formation and interface pinch-off in rotating hele-shaw flows: A phase-field approach. *Physical Review E*, APS, v. 80, n. 5, p. 056305, 2009. Citado 4 vezes nas páginas 29, 30, 31 e 33.
- FOLCH, R. et al. Phase-field model for hele-shaw flows with arbitrary viscosity contrast. ii. numerical study. *Physical Review E*, APS, v. 60, n. 2, p. 1734, 1999. Citado 3 vezes nas páginas 29, 30 e 37.
- GADÊLHA, H. A. B. *Efeitos da força de Coriolis na célula de Hele-Shaw girante: estabilidade linear e dinâmica não-linear*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Pernambuco, 2007. Citado na página 17.
- GONZÁLEZ-CINCA, R. et al. Phase-field models in interfacial pattern formation out of equilibrium. *arXiv preprint cond-mat/0305058*, 2003. Citado na página 27.
- GRIMM, H. et al. Analysis of actin dynamics at the leading edge of crawling cells: implications for the shape of keratocyte lamellipodia. *European Biophysics Journal*, Springer, v. 32, n. 6, p. 563–577, 2003. Citado na página 20.
- HAKIM, V.; SILBERZAN, P. Collective cell migration: a physics perspective. *Reports on Progress in Physics*, IOP Publishing, v. 80, n. 7, p. 076601, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 21, 22 e 23.
- KEREN, K. et al. Mechanism of shape determination in motile cells. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 453, n. 7194, p. 475–480, 2008. Citado na página 20.
- LEE, P.; WOLGEMUTH, C. W. Crawling cells can close wounds without purse strings or signaling. *PLoS computational biology*, Public Library of Science San Francisco, USA, v. 7, n. 3, p. e1002007, 2011. Citado 3 vezes nas páginas 23, 24 e 25.
- LIRA, S. H. A. Viscous fingering in complex magnetic fluids: Weakly nonlinear analysis, stationary solutions and phase-field models. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco, 2014. Citado 7 vezes nas páginas 18, 25, 27, 32, 34, 35 e 37.

MIRANDA, J. A. *Weakly nonlinear analysis of the Saffman-Taylor problem*. Tese (Doutorado) — Carnegie Mellon University, 1998. Citado na página 17.

POLLARD, T. D.; GOLDMAN, R. D. Overview of the cytoskeleton from an evolutionary perspective. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, Cold Spring Harbor Lab, v. 10, n. 7, p. a030288, 2018. Citado na página 19.

SINGER-LOGINOVA, I.; SINGER, H. The phase field technique for modeling multiphase materials. *Reports on progress in physics*, IOP Publishing, v. 71, n. 10, p. 106501, 2008. Citado na página 27.

VERKHOVSKY, A. B.; SVITKINA, T. M.; BORISY, G. G. Self-polarization and directional motility of cytoplasm. *Current Biology*, Elsevier, v. 9, n. 1, p. 11–S1, 1999. Citado na página 25.