

Samara Monteiro de Araujo

**Análise de perturbação linear aplicada a
fragmentos celulares com motilidade produzida
pela rede de actina**

Maceió

2022

Samara Monteiro de Araujo

Análise de perturbação linear aplicada a fragmentos celulares com motilidade produzida pela rede de actina

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Bacharel em Física.

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

A663a Araujo, Samara Monteiro de.
 Análise de perturbação linear aplicada a fragmentos celulares com
 motilidade produzida pela rede de actina / Samara Monteiro de Araujo. – 2022.
 33 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. 33.

1. Dinâmica de fluidos. 2. Mobilidade celular. 3. Células - Fragmentos. I.
Título.

CDU: 531.763

*Dedico este trabalho aos meus pais, Cícera Vitória e Amaro Paulo, por todo cuidado,
apoio e confiança depositados em mim.*

Agradecimentos

Sou muito grata ao meu orientador, professor Sérgio Lira, pelo incentivo e pelos conselhos no contexto da graduação e também na vida fora dela. Agradeço imensamente por ter me acolhido.

Agradeço a todas as professoras e professores pelos conhecimentos compartilhados durante esses anos. Em especial, ao professor Francisco Fidelis, pela atenção, preocupação e ajuda dentro e fora da sala de aula; aos professores Ítalo Nunes e Solange Bessa, pelos incentivos e puxões de orelha; e aos professores Iram Gléria e Fernanda Selingardi, pela sensibilidade ao avaliar o aluno. Vocês são grandes exemplos para mim.

Também sou grata aos meus amigos Jennifer Rotandaro e Jefferson Rocha por toda ajuda, conselho e carinho que vocês me deram, e aos meus colegas de iniciação científica Yure Matheus e Pedro Victor Uchôa pelo incentivo mútuo.

Um agradecimento especial ao meu namorado e melhor amigo Waddinsohn Franklin por todos esses anos de companheirismo. A pessoa que acompanhou tudo de perto, do começo ao fim, e com quem eu compartilhei todas as minhas dificuldades e conquistas. Sempre me ajudou e sempre acreditou que eu seria capaz.

Resumo

Instabilidades na interface entre fluidos ocorrem quando um fluido menos viscoso desloca o mais viscoso em um espaçamento estreito entre duas placas paralelas, a chamada célula de Hele-Shaw. Recentemente, as aplicações da geometria confinada da célula de Hele-Shaw têm se estendido para o âmbito dos sistemas biológicos. Fragmentos celulares confinados revelaram instabilidades produzidas pela polimerização da proteína actina capazes de serem analisadas mecanicamente através das leis que regem a célula de Hele-Shaw com fluidos viscosos, confirmando o grande papel prototípico do estudo desta geometria. Nosso objetivo é utilizar métodos matemáticos da dinâmica de fluidos para descrever estes sistemas biológicos. Apresentamos aqui um estudo analítico baseado apenas na polimerização de actina, no qual realizamos uma análise de perturbação linear do fragmento celular para investigar algumas de suas características, como a estabilidade de sua interface.

Palavras-chaves: Dinâmica de fluidos, Fragmentos celulares, Motilidade celular.

Abstract

Instabilities at the interface between fluids occur when a less viscous fluid displaces a more viscous one in a narrow space between two parallel plates, the so-called Hele-Shaw cell. Recently, the applications of the confined geometry of the Hele-Shaw cell have been extended to the scope of biological systems. Confined cell fragments revealed instabilities produced by actin protein polymerization capable of being mechanically analyzed through the laws that govern the Hele-Shaw cell with viscous fluids, confirming the great prototypical role of the study of this geometry. Our objective is to use mathematical methods of fluid dynamics to describe these biological systems. Here we present an analytical study based solely on actin polymerization, in which we performed a linear perturbation analysis of the cell fragment to investigate some of its characteristics, such as the stability of its interface.

Key-words: Fluid dynamics, Cell fragments, Cell motility.

Lista de ilustrações

Figura 1	– (a) Exemplo de células rastejantes: os queratócitos. (b) Um fragmento lamelar do queratócito com forma circular e estática. (c) O fragmento deformado devido a uma perturbação, que agora pode se mover na direção vertical. A barra branca indica a escala de $1\mu m$	15
Figura 2	– Ciclo da motilidade celular baseada na rede de acto-miosina.	16
Figura 3	– Figura esquemática de uma célula de Hele-Shaw radial.	17
Figura 4	– (a) Padrões de dedos viscosos em ferrofluido com aplicação de campo magnético uniforme perpendicular às placas. (b) Padrão de dedos viscosos formado pela injeção de ar em óleo a uma taxa constante.	18
Figura 5	– Taxa de crescimento linear $\lambda(n)$ como uma função do modo de perturbação n para três valores da taxa de injeção: $Q = 10$ (curva vermelha), $Q = 20$ (curva verde) e $Q = 30$ (curva azul).	22
Figura 6	– (a) Representação esquemática do citoesqueleto de actina no estado radial não perturbado, cuja direção média da polarização é radial, $\mathbf{p} = \hat{\mathbf{r}}$. (b) Representação esquemática de um fragmento lamelar inicialmente circular de raio R (curva tracejada) e sua perturbação ζ para o modo $n = 5$ (curva sólida).	25
Figura 7	– Taxa de crescimento linear adimensional $\lambda(n)$ como uma função do modo de perturbação n para três valores da tensão superficial adimensional: $\beta = 10$ (curva vermelha), $\beta = 20$ (curva verde) e $\beta = 30$ (curva azul).	29

Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
2	CÉLULA DE HELE-SHAW	17
2.1	Introdução ao problema e experimentos	17
2.2	Equações governantes do problema	19
2.3	Análise de perturbação linear	20
3	FRAGMENTOS CELULARES	25
3.1	Introdução ao problema	25
3.2	Equações governantes do problema	26
3.3	Análise de perturbação linear	27
4	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS	33

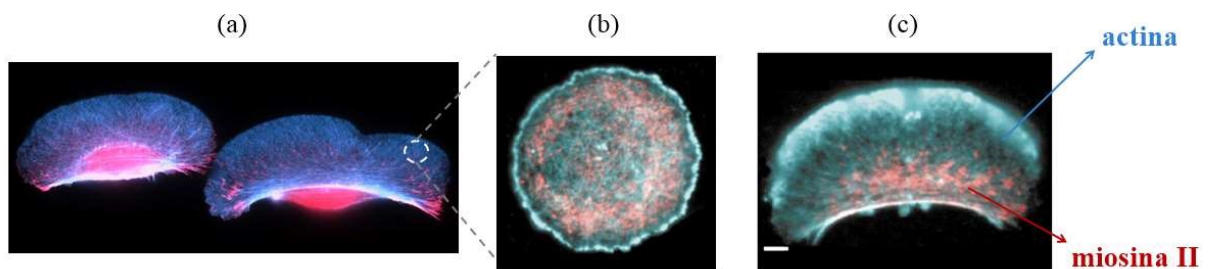
1 Introdução

Algumas células são capazes de mudar de forma ou se mover a partir da montagem de estruturas filamentosas compostas de proteínas nanométricas. Por exemplo, as células musculares que são contráteis ou os glóbulos brancos que perseguem e capturam bactérias e outros corpos estranhos (BOAL, 2012).

O citoesqueleto é uma estrutura celular formada pela montagem de proteínas como a actina, muito abundante em células eucariontes. Esta proteína é capaz de ligar e hidrolisar o ATP (Adenosina Trifosfato), uma molécula cuja hidrólise libera a energia que será utilizada pela célula. Ao se ligar às moléculas de ATP, a actina se monta em filamentos e, uma vez dentro de um filamento, quebra o ATP em ADP (Adenosina Difosfato), fazendo com que o filamento se torne instável e seja desmontado.

A motilidade de células rastejantes é possível devido à constante montagem e desmontagem desses filamentos. Um exemplo de célula que se move por meio desse processo são os queratócitos, presentes na pele de peixes. Os queratócitos possuem lamelipódio, estrutura responsável pela sua motilidade, formado basicamente por actina e miosina (VERKHOVSKY; SVITKINA; BORISY, 1999). Na figura 1, podemos ver os queratócitos, bem como fragmentos de seu lamelipódio.

Figura 1 – (a) Exemplo de células rastejantes: os queratócitos. (b) Um fragmento lamelar do queratócito com forma circular e estática. (c) O fragmento deformado devido a uma perturbação, que agora pode se mover na direção vertical. A barra branca indica a escala de $1\mu m$.

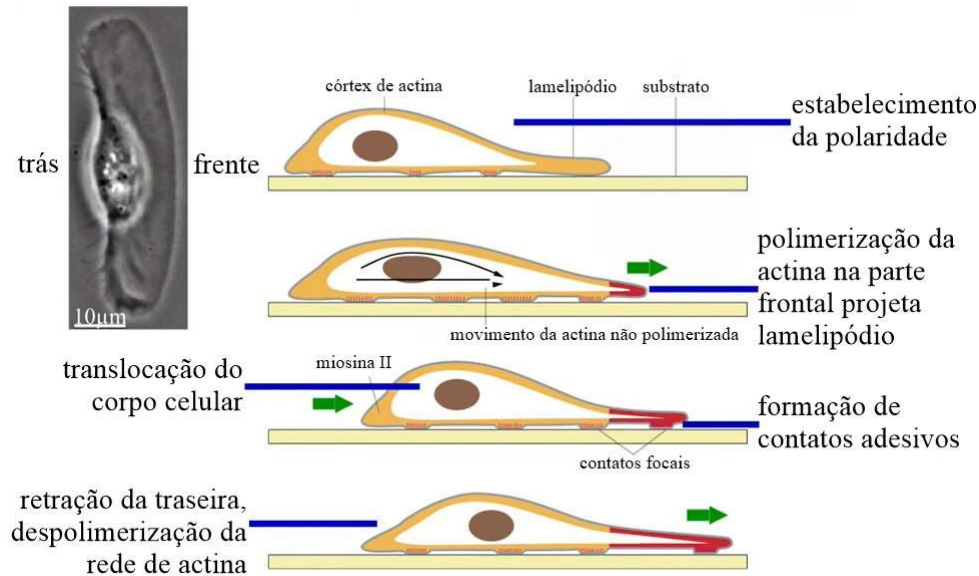


Fonte: Modificado de (VERKHOVSKY; SVITKINA; BORISY, 1999).

Inicialmente, a célula estabelece uma polaridade (isto é, as partes da frente e de trás bem definidas). A polimerização da actina ocorre predominantemente na parte frontal da célula, empurrando a membrana e criando novos pontos de adesão ao substrato. Por outro lado, a tensão contrai a parte traseira desfazendo as aderências na parte de trás e trazendo o corpo celular adiante. Então a rede de actina é despolimerizada, resultando em monômeros livres para polimerizar novamente e reiniciar o ciclo. A figura 2 ilustra bem as

etapas desse processo (ALBERTS et al., 2002). Alguns filamentos de actina aderem mais fortemente ao substrato, fazendo com que a interface da célula seja um pouco alterada, porém essa alteração não é suficiente para mudar drasticamente a direção do movimento.

Figura 2 – Ciclo da motilidade celular baseada na rede de acto-miosina.



Fonte: Modificado de (ALBERTS et al., 2002).

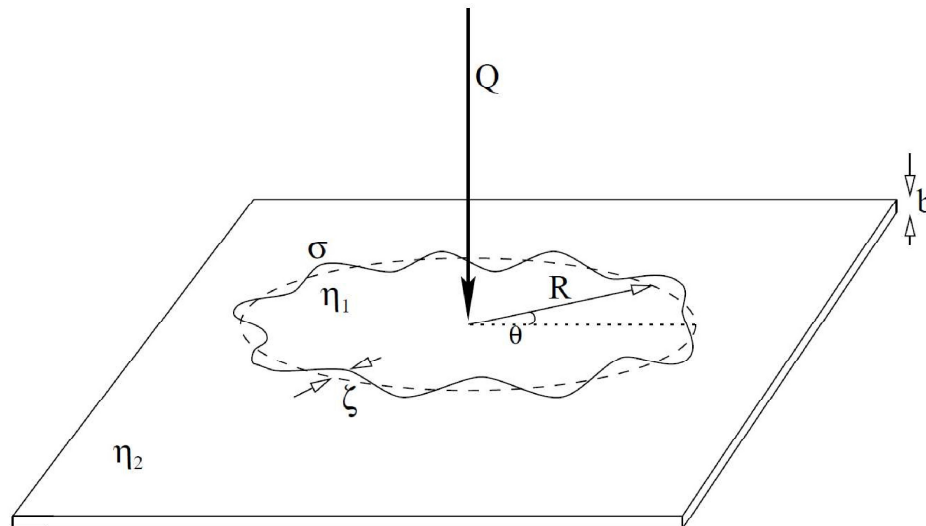
O núcleo e as organelas não contribuem para a locomoção das células rastejantes. Todos os elementos necessários para a motilidade estão presentes no lamelipódio, o que faz com que fragmentos lamelares sejam capazes de se mover. Neste trabalho, vamos aplicar a geometria confinada da célula de Hele-Shaw para estudar a instabilidade na interface de fragmentos celulares causada pela polimerização da actina.

2 Célula de Hele-Shaw

2.1 Introdução ao problema e experimentos

A célula de Hele-Shaw é um aparato formado por duas placas paralelas com um espaçamento estreito b entre elas, onde dois fluidos imiscíveis, incompressíveis e de diferentes viscosidades escoam confinados. Na figura a seguir, temos um exemplo de célula de Hele-Shaw com fluxo radial, onde o fluido interior tem viscosidade η_1 e o fluido exterior tem viscosidade η_2 .

Figura 3 – Figura esquemática de uma célula de Hele-Shaw radial.



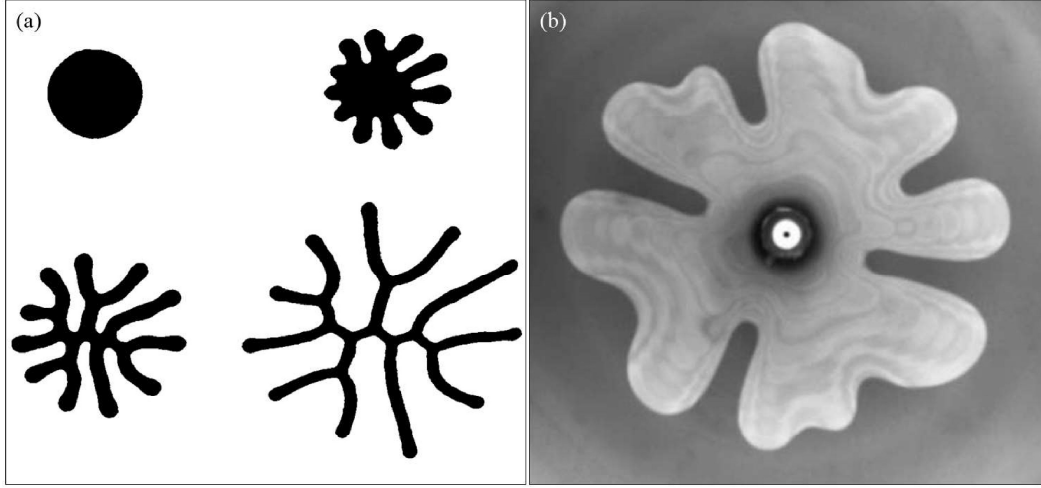
Fonte: Modificado de (MIRANDA, 1998).

O fluido 1 é injetado no espaço entre as placas, previamente preenchido pelo fluido 2, a uma taxa constante $Q = \dot{\mathcal{A}}$, que representa a área coberta $\mathcal{A}$ por unidade de tempo. Entre os fluidos existe uma tensão superficial σ . A curva tracejada representa a interface circular não perturbada R e a curva sólida representa a interface perturbada $\mathcal{R} = R + \zeta$ (MIRANDA, 1998).

A formação de dedos viscosos na interface entre os fluidos imiscíveis confinados em uma célula de Hele-Shaw ocorre quando o fluido menos viscoso desloca o mais viscoso (SAFFMAN; TAYLOR, 1958). A esse surgimento e crescimento de dedos viscosos damos o nome de instabilidade de Saffman-Taylor (LIRA, 2014). Na figura 4(a), temos alguns estágios da instabilidade na interface de uma gota de ferrofluido confinada em uma célula de Hele-Shaw, na qual é aplicado um campo magnético uniforme de 87G perpendicularmente

às placas. Inicialmente, a gota tem um diâmetro de $2,1\text{cm}$ (DICKSTEIN et al., 1993). A figura 4(b) mostra um padrão de dedos viscosos formado pela injeção de ar em óleo a uma taxa constante de $Q = 0,52\text{mL}/\text{min}$ em uma célula de Hele-Shaw com espaçamento $b = 125\mu\text{m}$. A imagem tem $14\text{cm} \times 14\text{cm}$ (LESHCHINER et al., 2010).

Figura 4 – (a) Padrões de dedos viscosos em ferrofluido com aplicação de campo magnético uniforme perpendicular às placas. (b) Padrão de dedos viscosos formado pela injeção de ar em óleo a uma taxa constante.



Fonte: (a) Modificado de (DICKSTEIN et al., 1993). (b) Modificado de (LESHCHINER et al., 2010).

À medida em que o fluido 1 é injetado no fluido 2, a interface entre eles é descrita por

$$\mathcal{R}(\theta, t) = R(t) + \zeta(\theta, t), \quad (2.1)$$

onde $R(t)$ representa o raio circular de equilíbrio e $\zeta(\theta, t)$ é a perturbação causada pela injeção. Sabendo que a taxa de injeção é a área por unidade de tempo, $Q = \dot{\mathcal{A}}$, e que a área envolvida pela interface circular é $\mathcal{A} = \pi R^2$, temos que $\pi R^2 = Qt + \pi R_0^2$, onde $R_0 = R(t = 0)$ é um dado raio inicial da gota de fluido injetado. Logo, o raio não perturbado $R(t)$ é

$$R(t) = \sqrt{R_0^2 + \frac{Qt}{\pi}}. \quad (2.2)$$

A perturbação da interface $\zeta(\theta, t)$ pode ser escrita como uma série de Fourier

$$\zeta(\theta, t) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \zeta_n(t) e^{in\theta} \quad (2.3)$$

com amplitudes de Fourier complexas

$$\zeta_n(t) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \zeta(\theta, t) e^{-in\theta} d\theta, \quad (2.4)$$

onde $n = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$ denota o número de onda azimutal discreto ou os modos de Fourier da perturbação.

2.2 Equações governantes do problema

O movimento entre os fluidos confinados na célula de Hele-Shaw é descrito pela equação de Navier-Stokes, que é a segunda lei de Newton ($\mathbf{F}_i = m_i d\mathbf{u}_i/dt$) aplicada aos fluidos, dada por

$$\mathbf{f}_i = \rho_i \frac{d\mathbf{u}_i}{dt}, \quad (2.5)$$

onde $\mathbf{f}_i$ representa a força resultante por unidade de volume, ρ_i é a densidade (massa por unidade de volume) e $\mathbf{u}_i$ é a velocidade tridimensional dos fluidos (MIRANDA, 1998). O índice i rotula os fluidos: $i = 1$ para o fluido interno e $i = 2$ para o fluido externo. Podemos escrever a equação de Navier-Stokes da seguinte forma:

$$\rho_i \left[\frac{\partial \mathbf{u}_i}{\partial t} + (\mathbf{u}_i \cdot \nabla) \mathbf{u}_i \right] = -\nabla P_i + \eta_i \nabla^2 \mathbf{u}_i, \quad (2.6)$$

onde o primeiro termo do lado direito é a força devida a pressão P_i e o segundo termo é a força de atrito devida à viscosidade η_i dos fluidos. Como o espaçamento b é estreito, podemos considerar o problema como sendo bidimensional e, com isso, considerar que a velocidade é bidimensional e parabólica na direção transversal. Além disso, os termos inerciais são desprezíveis quando comparados com as forças de viscosidade e de pressão (LIRA, 2014). A partir dessas considerações, obtemos a lei de Darcy,

$$\mathbf{v}_i = -\frac{b^2}{12\eta_i} \nabla P_i. \quad (2.7)$$

A condição de contorno da continuidade da velocidade normal à interface é dada por

$$V_n = \mathbf{v}_1 \cdot \mathbf{n} = \mathbf{v}_2 \cdot \mathbf{n}, \quad (2.8)$$

onde $\mathbf{n}$ é o versor normal à interface. Isso significa que $\mathbf{v}_1$ e $\mathbf{v}_2$ têm componentes normais iguais, mesmo que as componentes tangenciais sejam diferentes.

A condição de que os fluidos são incompressíveis é descrita por

$$\nabla \cdot \mathbf{v}_i = 0 \quad (2.9)$$

e a condição de salto de pressão na interface entre os fluidos é dada pela equação de Young-Laplace,

$$(P_1 - P_2)|_{\mathcal{R}} = \sigma(\kappa_{\perp} + \kappa_{\parallel})|_{\mathcal{R}}, \quad (2.10)$$

onde σ é a tensão superficial, $\kappa_{\perp}$ é a curvatura da interface na direção perpendicular às placas e $\kappa_{\parallel}$ é a curvatura no plano das placas.

Pela lei de Darcy, podemos dizer que os fluidos são irrotacionais, uma vez que $\nabla \times \mathbf{v}_i = 0$. Logo, os campos de velocidade $\mathbf{v}_i$ dos fluidos podem ser escritos como o gradiente de um potencial de velocidades ϕ_i :

$$\mathbf{v}_i = -\nabla \phi_i. \quad (2.11)$$

Assim, a lei de Darcy pode ser reescrita como

$$\eta_i \phi_i = \frac{b^2}{12} P_i. \quad (2.12)$$

Ao calcular a diferença $\eta_2 \phi_2|_{\mathcal{R}} - \eta_1 \phi_1|_{\mathcal{R}}$, obtemos a equação de movimento

$$A \left(\frac{\phi_1|_{\mathcal{R}} + \phi_2|_{\mathcal{R}}}{2} \right) - \left(\frac{\phi_1|_{\mathcal{R}} - \phi_2|_{\mathcal{R}}}{2} \right) = -\frac{b^2(P_1 - P_2)|_{\mathcal{R}}}{12(\eta_1 + \eta_2)}, \quad (2.13)$$

onde

$$A = \frac{\eta_2 - \eta_1}{\eta_2 + \eta_1} \quad (2.14)$$

é o contraste viscoso.

Como estamos tratando o problema como bidimensional, a curvatura da interface entre os fluidos na direção perpendicular às placas ($\kappa_{\perp} = 1/R_{\perp}$) é constante e desprezível para a dinâmica. Já a curvatura da interface no plano das placas ($\kappa_{\parallel} = 1/R_{\parallel}$) pode ser calculada da seguinte forma:

$$\kappa_{\parallel} = \frac{1}{R_{\parallel}} = \frac{\left[r^2 + 2 \left(\frac{\partial r}{\partial \theta} \right)^2 - r \frac{\partial^2 r}{\partial \theta^2} \right]}{\left[r^2 + \left(\frac{\partial r}{\partial \theta} \right)^2 \right]^{3/2}}. \quad (2.15)$$

Tomando $r = \mathcal{R}$ e expandindo $\kappa_{\parallel}$ até a primeira ordem na amplitude de perturbação ζ , obtemos

$$\kappa_{\parallel} = \frac{1}{R} - \frac{1}{R^2} \left(\zeta + \frac{\partial^2 \zeta}{\partial \theta^2} \right). \quad (2.16)$$

Combinando a equação de Young-Laplace (2.10) com a equação (2.13), reescrevemos a equação de movimento da seguinte forma (que será útil mais tarde quando formos fazer a análise perturbativa):

$$A \left(\frac{\phi_1|_{\mathcal{R}} + \phi_2|_{\mathcal{R}}}{2} \right) - \left(\frac{\phi_1|_{\mathcal{R}} - \phi_2|_{\mathcal{R}}}{2} \right) = -\alpha \kappa_{\parallel}, \quad (2.17)$$

onde o fator α é proporcional à tensão superficial,

$$\alpha = \frac{b^2 \sigma}{12(\eta_1 + \eta_2)}. \quad (2.18)$$

2.3 Análise de perturbação linear

Para realizar a análise perturbativa do problema, partimos das equações (2.9) e (2.11), das quais obtemos a equação de Laplace:

$$\nabla^2 \phi_i = 0, \quad (2.19)$$

cujas soluções para o problema da célula de Hele-Shaw são os potenciais de velocidades

$$\phi_1 = \phi_1^0 + \sum_{n \neq 0} \phi_{1n}(t) \left(\frac{r}{R}\right)^{|n|} e^{in\theta} \quad (2.20)$$

e

$$\phi_2 = \phi_2^0 + \sum_{n \neq 0} \phi_{2n}(t) \left(\frac{r}{R}\right)^{-|n|} e^{in\theta}, \quad (2.21)$$

onde ϕ_i^0 é o potencial de velocidades para fluxo radial (isto é, não perturbado), dado por

$$\phi_i^0 = -\frac{Q}{2\pi} \ln\left(\frac{r}{R}\right) + C_i, \quad (2.22)$$

com C_i independente de r e de θ . Para obtermos relações entre ϕ_{in} e ζ_n , vamos usar a condição de contorno cinemática a seguir:

$$\frac{\partial \mathcal{R}}{\partial t} = \left(\frac{1}{r^2} \frac{\partial \mathcal{R}}{\partial \theta} \frac{\partial \phi_i}{\partial \theta} \right)_{r=\mathcal{R}} - \left(\frac{\partial \phi_i}{\partial r} \right)_{r=\mathcal{R}}. \quad (2.23)$$

Esta expressão foi obtida através da parametrização da equação (2.1), dada por $r(\theta, t) = \mathcal{R}(\theta, t) - R(t) - \zeta(\theta, t) = 0$, calculando $dr/dt = 0$ tomado na interface, isto é, em $r = R(t) + \zeta(\theta, t)$.

Inicialmente, para derivarmos a relação entre ϕ_{1n} e ζ_n , substituímos as equações (2.1) e (2.20) em (2.23) e expandimos o lado direito em potências de primeira ordem em ζ . Para isto, consideramos que ϕ_{1n} tem ordem de ζ . Após isso, de acordo com a equação (2.3), substituímos ζ e $\dot{\zeta}$ por

$$\zeta(\theta, t) = \sum_{p=-\infty}^{+\infty} \zeta_p(t) e^{ip\theta} \quad (2.24)$$

e

$$\dot{\zeta}(\theta, t) = \sum_{p=-\infty}^{+\infty} \dot{\zeta}_p(t) e^{ip\theta}. \quad (2.25)$$

Por fim, realizamos a transformada de Fourier inversa, dada por

$$\frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \sum_p \zeta_p \times e^{ip\theta} \times e^{-in\theta} d\theta = \frac{1}{2\pi} \sum_p \zeta_p \int_0^{2\pi} e^{i(p-n)\theta} d\theta = \zeta_n, \quad (2.26)$$

onde

$$\int_0^{2\pi} e^{i(p-n)\theta} d\theta = \left[\frac{e^{i(p-n)\theta}}{i(p-n)} \right]_0^{2\pi} = 2\pi \delta_{p,n}, \quad (2.27)$$

obtendo, desta forma, a relação entre ϕ_{1n} e ζ_n

$$\phi_{1n}(t) = -\frac{R}{|n|} \dot{\zeta}_n - \frac{Q}{2\pi R|n|} \zeta_n. \quad (2.28)$$

Procedendo da mesma maneira para ϕ_{2n} , obtemos a relação

$$\phi_{2n}(t) = \frac{R}{|n|} \dot{\zeta}_n + \frac{Q}{2\pi R|n|} \zeta_n. \quad (2.29)$$

Substituímos agora as equações (2.16), (2.20) e (2.21) em (2.17) e fazemos a transformada de Fourier inversa. Em seguida, usamos as relações (2.28) e (2.29) e isolamos o termo $\dot{\zeta}_n$, obtendo assim a equação diferencial

$$\dot{\zeta}_n = \lambda(n)\zeta_n, \quad (2.30)$$

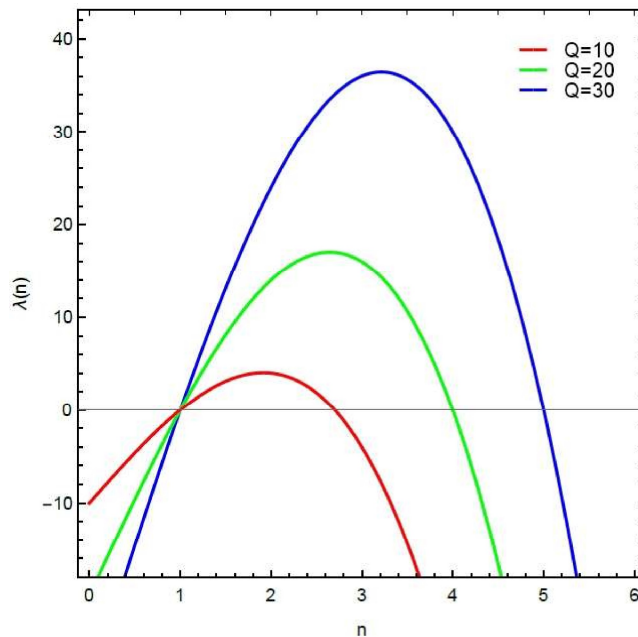
onde $\lambda(n)$ é a chamada taxa de crescimento linear,

$$\lambda(n) = \left[\frac{Q}{2\pi R^2}(A|n| - 1) - \frac{\alpha}{R^3}|n|(n^2 - 1) \right], \quad (2.31)$$

que depende dos parâmetros: taxa de injeção Q , raio não perturbado R , contraste viscoso $A = (\eta_2 - \eta_1)/(\eta_2 + \eta_1)$, modos de perturbação n e tensão superficial σ .

O primeiro termo da equação (2.31) depende da diferença de viscosidade entre os fluidos, o contraste viscoso A (ver equação (2.14)); e é desestabilizante para $A > 0$, uma vez que neste caso tende a produzir $\lambda(n) > 0$ e crescimento das perturbações na interface. Portanto, se o fluido interno é menos viscoso que o fluido externo ($A > 0$), a interface é desestabilizada e ocorre a formação de dedos viscosos. Se o fluido interno é mais viscoso ($A < 0$), não há desestabilização e a gota cresce circularmente. O segundo termo, por sua vez, corresponde à contribuição estabilizante, pois depende da tensão superficial σ (ver equação (2.18)) existente na interface e tende a provocar $\lambda(n) < 0$. A tensão superficial tende a minimizar a área da interface da gota, isto é, tende a estabilizá-la na forma circular.

Figura 5 – Taxa de crescimento linear $\lambda(n)$ como uma função do modo de perturbação n para três valores da taxa de injeção: $Q = 10$ (curva vermelha), $Q = 20$ (curva verde) e $Q = 30$ (curva azul).



Fonte: Autora, 2022.

Ilustramos na figura 5 o comportamento da taxa de crescimento linear $\lambda(n)$ em função dos modos de perturbação n para três valores da taxa de injeção radial: $Q = 10$, $Q = 20$ e $Q = 30$. Para plotar este gráfico, fixamos os parâmetros $A = 1$, $\alpha = 1$ e não incluímos a dependência em R . Há dois importantes valores de n : $n_{m\acute{a}x}$ e n_c . $n_{m\acute{a}x}$ é o valor de n para o qual $\lambda(n)$ é máximo. O inteiro mais próximo de $n_{m\acute{a}x}$ representa o número predominante de dedos formados na interface. Podemos obtê-lo partindo de $d\lambda(n)/dn = 0$. Assim,

$$n_{m\acute{a}x} = \pm \sqrt{\frac{1}{3} \left(\frac{QRA}{2\pi\alpha} + 1 \right)}. \quad (2.32)$$

n_c é o valor crítico de n para o qual temos $\lambda(n) = 0$. Associado a isso, podemos obter o raio R_c a partir do qual a interface se torna instável,

$$R_c = \frac{2\pi\alpha|n|(n^2 - 1)}{Q(A|n| - 1)}. \quad (2.33)$$

A banda de instabilidade corresponde ao intervalo $1 < n < n_c$ onde $\lambda(n) > 0$, ou seja, é o intervalo no qual as perturbações na interface tendem a crescer. Quanto maior a taxa de injeção Q , maior a banda de instabilidade e, portanto, maior o número de dedos.

Nosso estudo da injeção em uma célula de Hele-Shaw radial reproduz os resultados de (MIRANDA, 1998) e o comportamento da curva para a taxa de crescimento linear $\lambda(n)$ está de acordo com o que vemos na literatura.

3 Fragmentos celulares

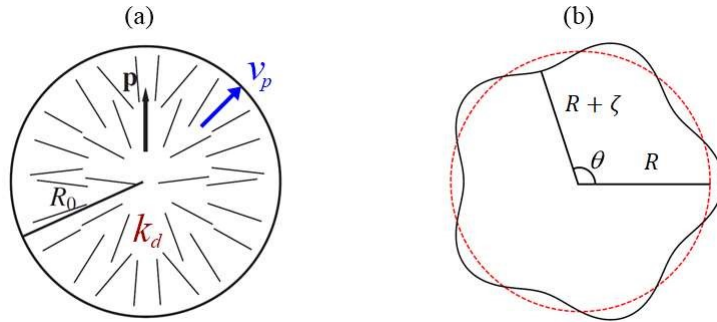
3.1 Introdução ao problema

Seguindo as referências (CALLAN-JONES; JOANNY; PROST, 2008; BLANCH-MERCADER; CASADEMUNT, 2013), podemos tratar o fragmento celular como sendo um fluido viscoso bidimensional e aplicar a dinâmica de fluidos confinados em uma célula de Hele-Shaw para estudá-lo. A interface do fragmento é descrita em coordenadas polares por

$$\mathcal{R}(\theta, t) = R(t) + \zeta(\theta, t), \quad (3.1)$$

onde $R(t)$ é o raio circular não perturbado e $\zeta(\theta, t)$ é a perturbação da interface. Na figura 6(a), temos uma representação esquemática do fragmento não perturbado e seus filamentos de actina com direção de polarização radial. A actina é polimerizada na interface a uma velocidade v_p normal à ela e despolimerizada no interior do fragmento (*bulk*) a uma taxa k_d . Na figura 6(b) está ilustrada a interface não perturbada (curva tracejada), bem como a interface perturbada (curva sólida) apresentando 5 dedos na interface, isto é, com modo de perturbação $n = 5$.

Figura 6 – (a) Representação esquemática do citoesqueleto de actina no estado radial não perturbado, cuja direção média da polarização é radial, $\mathbf{p} = \hat{\mathbf{r}}$. (b) Representação esquemática de um fragmento lamelar inicialmente circular de raio R (curva tracejada) e sua perturbação ζ para o modo $n = 5$ (curva sólida).



Fonte: (a) Modificado de (CALLAN-JONES; JOANNY; PROST, 2008). (b) Autora, 2022.

Sabendo que a área ocupada pelo fragmento não perturbado é $\mathcal{A} = \pi R^2$ e que a actina é polimerizada na membrana de perímetro $\mathcal{L} = 2\pi R$ a uma velocidade v_p , temos que a taxa de variação da área no tempo é dada por $\dot{\mathcal{A}} = v_p \mathcal{L} - k_d \mathcal{A}$ (BLANCH-MERCADER; CASADEMUNT, 2013). Com isso, obtemos a taxa de variação do raio, $\dot{R} = v_p - k_d R/2$. Integrando esta equação, obtemos a expressão para o raio não perturbado,

$$R(t) = \left(R_0 - 2 \frac{v_p}{k_d} \right) e^{-k_d t/2} + 2 \frac{v_p}{k_d}, \quad (3.2)$$

onde $R_0 = R(t=0)$ é um dado raio inicial do fragmento. No equilíbrio, quando $\dot{R} = 0$, o fragmento lamelar tende a manter um raio $R_{eq} = 2v_p/k_d$. Se, neste regime de equilíbrio, o raio do fragmento cresce, então haverá uma menor densidade de actina para ser polimerizada na circunferência aumentada. Com isso, o fragmento decresce, com seu raio tendendo a R_{eq} .

A perturbação da interface do fragmento pode ser escrita como uma série de Fourier

$$\zeta(\theta, t) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \zeta_n(t) e^{in\theta} \quad (3.3)$$

com amplitudes de Fourier complexas

$$\zeta_n(t) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \zeta(\theta, t) e^{-in\theta} d\theta, \quad (3.4)$$

onde $n = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$ são os modos de Fourier da perturbação.

3.2 Equações governantes do problema

Como estamos considerando que o fluido interno é o fragmento lamelar e que o fluido externo tem viscosidade desprezível, então podemos escrever o coeficiente de atrito entre o substrato e os filamentos de actina do citoesqueleto como ξ e o coeficiente de atrito entre o substrato e o fluido externo como sendo nulo. Assim,

$$\begin{cases} \xi_1 = \xi, \\ \xi_2 = 0. \end{cases} \quad (3.5)$$

Desprezando os termos elásticos e inerciais, a equação de Navier-Stokes é dada por

$$-\nabla P_i - \xi_i \mathbf{v}_i + \eta_i \nabla^2 \mathbf{v}_i = 0, \quad (3.6)$$

onde P_i é a pressão, η_i é a viscosidade e $\mathbf{v}_i$ é a velocidade. Vamos supor que a força devida à viscosidade é desprezível com relação à força de atrito com o substrato. Assim, $\mathbf{v}_i$ satisfaz a lei de Darcy:

$$\xi_i \mathbf{v}_i = -\nabla P_i. \quad (3.7)$$

Como foi dito anteriormente, a actina é polimerizada predominantemente na membrana a uma velocidade v_p normal a ela. Logo, a velocidade normal à interface do fragmento tem uma contribuição de v_p e é dada por

$$V_n = \mathbf{v}_1 \cdot \mathbf{n} + v_p = \mathbf{v}_2 \cdot \mathbf{n}. \quad (3.8)$$

A despolimerização da actina é uniforme e ocorre no interior do fragmento a uma taxa k_d , ou seja,

$$\nabla \cdot \mathbf{v}_1 = -k_d. \quad (3.9)$$

Para o fluido externo, temos

$$\nabla \cdot \mathbf{v}_2 = 0. \quad (3.10)$$

E a condição de pressão de Young-Laplace para a interface do fragmento é

$$(P_1 - P_2)|_{\mathcal{R}} = \sigma \kappa, \quad (3.11)$$

onde σ é a tensão superficial e κ é a curvatura.

Pela lei de Darcy, vemos que $\nabla \times \mathbf{v}_i = 0$. Podemos então escrever $\mathbf{v}_i$ como o gradiente de um potencial de velocidades,

$$\mathbf{v}_i = -\nabla \phi_i, \quad (3.12)$$

e a lei de Darcy fica da seguinte forma:

$$\xi_i \phi_i = P_i. \quad (3.13)$$

Como no capítulo anterior, calculamos a diferença $\xi_2 \phi_2|_{\mathcal{R}} - \xi_1 \phi_1|_{\mathcal{R}}$. Usando a condição (3.5) de que o fluido externo tem viscosidade desprezível, obtemos desta vez uma equação de movimento mais simples do que no problema da injeção (ver equação (2.17)):

$$\phi_1|_{\mathcal{R}} = \frac{\sigma \kappa}{\xi}. \quad (3.14)$$

3.3 Análise de perturbação linear

Para o fluido externo, obtemos a equação de Laplace combinando as equações (3.10) e (3.12):

$$\nabla^2 \phi_2 = 0. \quad (3.15)$$

Como a actina é consumida no interior do fragmento, o Laplaciano de ϕ_1 é igual à taxa de despolimerização k_d , de acordo com as equações (3.9) e (3.12). Assim,

$$\nabla^2 \phi_1 = k_d. \quad (3.16)$$

Sabendo que $\nabla^2(k_d r^2/4) = k_d$, podemos escrever a seguinte equação de Laplace, associada ao fragmento lamelar:

$$\nabla^2 \left(\phi_1 - \frac{k_d r^2}{4} \right) = 0. \quad (3.17)$$

Com isso, obtemos os potenciais de velocidades

$$\phi_1 = C_1 + \frac{k_d r^2}{4} + \sum_{n \neq 0} \phi_{1n}(t) \left(\frac{r}{R} \right)^{|n|} e^{in\theta} \quad (3.18)$$

e

$$\phi_2 = C_2 + \sum_{n \neq 0} \phi_{2n}(t) \left(\frac{r}{R} \right)^{-|n|} e^{in\theta}, \quad (3.19)$$

onde C_i são constantes.

Para derivar a relação entre ϕ_{1n} e ζ_n , substituímos as equações (3.1) e (3.18) na expressão (2.23) e prosseguimos exatamente da mesma forma que foi feito no capítulo anterior, obtendo

$$\phi_{1n}(t) = -\frac{R}{|n|}\dot{\zeta}_n - \frac{k_d R}{2|n|}\zeta_n. \quad (3.20)$$

Analogamente,

$$\phi_{2n}(t) = \frac{R}{|n|}\dot{\zeta}_n. \quad (3.21)$$

Utilizando esses resultados na expressão (3.14) e isolando $\dot{\zeta}_n$, obtemos finalmente

$$\dot{\zeta}_n = \lambda(n)\zeta_n, \quad (3.22)$$

onde $\lambda(n)$ é taxa de crescimento linear adimensional, dada por

$$\lambda(n) = \left[\frac{(n-1)}{2} - \beta n(n^2 - 1) \right], \quad (3.23)$$

com β sendo a tensão superficial adimensional,

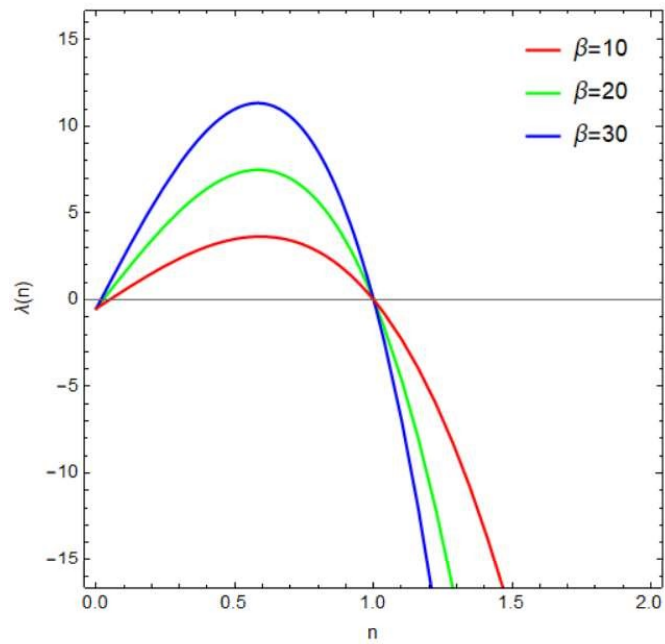
$$\beta = \frac{\sigma}{R_0^3 k_d \xi}. \quad (3.24)$$

O primeiro termo da equação (3.23) corresponde à contribuição de polimerização e despolimerização de actina e é desestabilizante, pois induz uma taxa de crescimento positiva. Já o segundo termo é estabilizante, uma vez que é proporcional à tensão superficial do fragmento, que tende a mantê-lo na forma circular numa tentativa de minimizar a área de sua interface. Assim, quando $\lambda(n) > 0$, a amplitude do modo de perturbação tende a crescer, enquanto que $\lambda(n) < 0$ faz o n -ésimo modo de perturbação decrescer.

Na figura 7, ilustramos o comportamento da taxa de crescimento linear $\lambda(n)$ em função dos modos de perturbação n para três valores da tensão superficial adimensional: $\beta = 10$, $\beta = 20$ e $\beta = 30$.

A banda de instabilidade para o fragmento lamelar é o intervalo $0 < n < 1$, ou seja, não há deformação a nível linear. Em outras palavras, o estudo da figura 7 nos mostra que todos os modos de perturbação com $n > 1$ são linearmente estáveis, isto é, pequenas deformações na interface do fragmento tendem a decrescer exponencialmente com o tempo. Já o modo $n = 1$, que é responsável por translações do centro de massa da gota, é marginalmente estável ($\lambda(n = 1) = 0$) de acordo com a análise linear. Isto significa que fragmentos não circulares que transladam no espaço devido a polimerização de actina só o podem fazer devido a efeitos não-lineares, que devem aparecer somente em ordens superiores da análise de perturbação (BLANCH-MERCADER; CASADEMUNT, 2013).

Figura 7 – Taxa de crescimento linear adimensional $\lambda(n)$ como uma função do modo de perturbação n para três valores da tensão superficial adimensional: $\beta = 10$ (curva vermelha), $\beta = 20$ (curva verde) e $\beta = 30$ (curva azul).



Fonte: Autora, 2022.

4 Conclusão

Neste trabalho estudamos escoamentos de fluidos na geometria confinada bidimensional da célula de Hele-Shaw radial e as instabilidades que surgem na interface entre fluidos imiscíveis devido a diferença de viscosidade entre eles, a chamada instabilidade de Saffman-Taylor ([SAFFMAN; TAYLOR, 1958](#)). Utilizamos uma análise de perturbação linear para entender sob quais condições a interface se torna instável ([MIRANDA, 1998](#)). Em seguida, utilizamos os conhecimentos adquiridos com o estudo da instabilidade de Saffman-Taylor no problema da injeção para modelar matematicamente os fragmentos de células rastejantes que são capazes de se deformar e transladar devido à montagem e desmontagem dos filamentos de actina de seu citoesqueleto ([CALLAN-JONES; JOANNY; PROST, 2008](#); [BLANCH-MERCADER; CASADEMUNT, 2013](#); [LIRA, 2014](#)).

Entendemos o papel das proteínas actina e miosina na morfologia e na motilidade celular. A forma e o movimento das células são determinados pela dinâmica entre várias forças, como:

- a força devido à polimerização da actina que ocorre majoritariamente na parte frontal da célula, empurrando-a para frente;
- a tensão superficial da membrana, que contrai a parte de trás da célula, trazendo-a para frente;
- as forças de adesão da célula ao substrato;
- as forças contráteis devido à miosina;

entre outras. Com isso, vimos que os componentes necessários para a motilidade da célula rastejante estão todos contidos no lamelipódio, isto é, o núcleo celular e as organelas não atuam na motilidade.

Realizamos uma análise de perturbação linear para o fragmento lamelar, o que nos mostrou que, a nível linear, deformações em sua interface decrescem exponencialmente com o tempo. Desta forma, o que nos permitirá obter formas propagantes do fragmento é a análise perturbativa fracamente não-linear.

Referências

- ALBERTS, B. et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th. ed. [S.l.]: Garland Science, 2002. Citado na página 16.
- BLANCH-MERCADER, C.; CASADEMUNT, J. Spontaneous motility of actin lamellar fragments. *Physical review letters*, APS, v. 110, n. 7, p. 078102, 2013. Citado 3 vezes nas páginas 25, 28 e 31.
- BOAL, D. H. *Mechanics of the Cell*. 2th. ed. [S.l.]: Cambridge University Press, 2012. Citado na página 15.
- CALLAN-JONES, A. C.; 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 31.
- DICKSTEIN, A. J. et al. Labyrinthine pattern formation in magnetic fluids. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 261, n. 5124, p. 1012–1015, 1993. Citado na página 18.
- LESHCHINER, A. et al. Harmonic moment dynamics in laplacian growth. *Physical Review E*, APS, v. 81, n. 1, p. 016206, 2010. Citado na página 18.
- LIRA, S. H. A. *Viscous Fingering In Complex Magnetic Fluids: Weakly Nonlinear Analysis, Stationary Solutions And Phase-field Models*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Pernambuco, 2014. Citado 3 vezes nas páginas 17, 19 e 31.
- MIRANDA, J. A. *Weakly nonlinear analysis of the Saffman-Taylor problem*. Tese (Doutorado) — Carnegie Mellon University, 1998. Citado 4 vezes nas páginas 17, 19, 23 e 31.
- SAFFMAN, P. G.; TAYLOR, G. I. The penetration of a fluid into a porous medium or hele-shaw cell containing a more viscous liquid. *Proc. R. Soc. London Ser. A*, v. 245, p. 312, 1958. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 31.
- VERKHOVSKY, A. B.; SVITKINA, T. M.; BORISY, G. G. Self-polarization and directional motility of cytoplasm. *Curr. Biol*, v. 9, p. 11–20, 1999. Citado na página 15.